

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

† Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc., Praha

Užší rada:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha
Doc. MUDr. Štěpán Kutilek, 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, PhD. 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 člán-
ků. Zaslání příspěvků se nevracejí, jsou archivová-
ny v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce obra-
zovou dokumentaci. Otištěné příspěvky nejsou ho-
norovány.

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



OBSAH

ČLÁNKY

- | | |
|--|------------|
| Kostná denzita vo vztahu k užívaniu hormonálnej antikoncepcie | 116 |
| <i>M. Sojáková, J. Payer, M. Borovský, Z. Killinger, P. Hrušíková,
E. Šteňová, P. Ondrejka</i> | |
| Miesto kinezioterapie v liečbe osteoporózy | 121 |
| <i>E. Ďurišová, J. Zvarka</i> | |
| Význam sexuálních steroidů pro integritu skeletu | 127 |
| <i>I. Žofková, K. Zajíčková</i> | |
| Dominantní vlivy akcelerující nebo retardující řídnutí a houstnutí kortikalis | 130 |
| <i>M. Petrtyl, J. Danešová</i> | |

INFORMACE

- | | |
|--|------------|
| Vzpomínka na Stanislava Havelku | 115 |
| <i>J. Blahoš</i> | |
| Ze světové literatury | 136 |
| Kalendář akcí | 137 |
| Zpráva ze zasedání výboru SMOS | 138 |
| Zprávy z IOF | 139 |
| Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc. | 140 |
| Citáty a úryvky z básní a knih prof. MUDr. Stanislava Havelky, CSc. | 141 |

Obrázek na titulní straně: Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc.



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 Dzúrik, 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, PhDr. Jiří Lukas
 Advertising: Marie Janovicová

DTP: SILVA Ltd.

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

Printed by: Grafotechna Ltd.

Lýskova 1594/33, Praha 13-Stodůlky

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

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



CONTENTS

PAPERS

- | | |
|---|------------|
| Bone mineral density in relation to oral contraceptive use | 116 |
| <i>M. Sojáková, J. Payer, M. Borovský, Z. Killinger, P. Hrzíková, E. Šteňová, P. Ondrejka</i> | |
| The place of kinesiotherapy in the management of osteoporosis | 121 |
| <i>E. Ďurišová, J. Zvarka</i> | |
| Importance of sexual steroids for integrity of the skeleton | 127 |
| <i>I. Žofková, K. Zajíčková</i> | |
| The dominant influences accelerating or retarding the changes in cortical density | 130 |
| <i>M. Petrtyl, J. Danešová</i> | |

INFORMATIONS

- | | |
|--|----------------------|
| In memory of Professor Stan Havelka, MD, PhD | 115, 140, 141 |
| <i>J. Blahoš</i> | |
| Abstracts from abroad | 136 |
| Congress announcements | 137 |
| Minutes of the Committee meeting of the Society for Metabolic Skeletal Diseases | 138 |
| Informations from IOF | 139 |

Cover page: Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc.

Vzpomínka na Stanislava Havelku

JAROSLAV BLAHOŠ

Nečekaná zpráva o skonu dlouholetého přítele a souputníka životem osobním i profesním je vždy nesmírně bolestivá. V řadě přátel se náhle objeví zase jedno prázdné místo a bude vyplněno jen vzpomínkou.

Se Stanislavem Havelkou jsem se poprvé setkal začátkem 60. let na jednom revmatologickém sjezdu. Znal jsem jeho jméno již z literatury a věděl jsem z vyprávění, že je neúnavným cestovatelem, diskutérem s bystrými postřehy, člověkem ve stálém spěchu, vždy s ohromnou přeplněnou taškou. Při večírku sjezdu jsme seděli spolu u stolu a tam asi vzniklo naše přátelství podmíněné společným zájmem o kalcium a kost a vše co s nimi souvisí. Nic nevadilo, že jeho pohled byl spíše revmatologický, můj endokrinologický. Oba jsme vycítili, že tato tematika prostoupí naši profesní budoucnost, aniž jsme tušili jak. Další schůzku jsme si sice nedomluvili, ale za pár dnů po skončení sjezdu se Stanislav objevil ve dveřích mé pracovny v tehdejším Výzkumném ústavu endokrinologickém docenta Šilinka na Národní třídě. Stanislav nemiloval prázdné řeči a spustil hned „in medias res“. Navrhl, abychom využili oboustranného zájmu a navrhl svolat seminář k sobě do Výzkumného ústavu revmatologického. S nadšením jsem souhlasil a ihned jsme si rozmysleli program – dát organizačně dohromady osteologickou sekci Revmatologické společnosti. Schůzi jsme svolali za 2 týdny nato a pozvali jsme všechny, o nichž jsme věděli, že mají o tuto problematiku zájem. A tak na první schůzi sekce přišli Kocián, Broulík, Vokrouhlická, Pacovský. Na dalších schůzích, konaných jedenkrát měsíčně už jsme se rozrostli. Přicházel Štěpán, Hoza, Wilczek, Žofková, Jenšovský, Vyhnanek, Kolář, Trnavský a další.

Program jsme vždy připravili spolu se Stanislavem. Někoho jsme požádali o přehled v určité tematice, jež mu byla blízká a pak nastala diskuze, která se nezřídka protáhla dlouho do večera. Šlo o neformální setkávání nadšenců a měl jsem vždy pocit exkluzivní intelektuální zábavy. Hostitel Havelka byl nepřekonatelný ve svých nápadech, ohromně sečetlý a schopný rozvést osteologickou tematiku do širokých horizontů interní medicíny. Byl posléze spoluiniciátorem i mezinárodních osteologických sjezdů v ČR a na pozvání „Stana“ přijížděli renomovaní cizinci. Stanislav byl i umělcem. Promptně vymyslel logo: dva anděle nesoucí transparent s latinským „Cito venientibus ossa“ (včas přicházejícím kosti, jako parafráze na „pozdě přicházejícím kosti“ – sero venientibus ossa). Později, když viděl, jak je zanedbávána chrupavka, modifikoval heslo na „Cito venientibus ossa et cartilago“.

Stanislav pracoval neúnavně až do posledních chvil svého života. Stále měl své pacienty v Revmatologickém ústavu, byl iniciátorem a šéfredaktorem časopisu Osteologický bulletin, ale navíc i nadaným básníkem. Měl jsem možnost číst některé jeho básně i prózy a žasl jsem nad jeho uměleckým nadáním. Myslím, že nikdo z nás, jeho přátel, si nedovedl představit, že tento nezlomný nestor naší osteologie nás může tak nenadále opustit.

S Horatiem bychom řekli „cita mors“, mimořádného vědce, skvělého lékaře, oblíbeného a chytrého pedagoga a řečníka a hlavně skvělého člověka. Pro mne navíc nezapomenutelného věrného přítele. Odešel velký muž československé medicíny a jeho jméno nesmí být zapomenuto.

Kostná denzita vo vzťahu k užívaniu hormonálnej antikoncepcie

M. SOJÁKOVÁ¹, J. PAYER², M. BOROVSÝ¹, Z. KILLINGER³, P. HRÚZIKOVÁ²,
E. ŠTEŇOVÁ³, P. ONDREJKA⁴

¹I. gynekologicko-pôrodná klinika Lekárskej fakulty UK a Fakultnej nemocnice, FNsP sv. Cyrila a Metoda, Bratislava, Slovenská republika

²Interné oddelenie Fakultnej nemocnice, FNsP Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

³I. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Fakultnej nemocnice, Bratislava, Slovenská republika

⁴NsP Ministerstva vnútra, Bratislava, Slovenská republika

SÚHRN

Sojáková M., Payer J., Borovský M., Killinger Z., Hružiková P., Šteňová E., Ondrejka P.: **Kostná denzita vo vzťahu k užívaniu hormonálnej antikoncepcie.**

Úvod: Súvislosť medzi užívaním hormonálnej antikoncepcie, kostnou denzitou a rizikom vzniku osteoporotických fraktúr ostáva stále neobjasnená. Viaceré retrospektívne štúdie u postmenopauzálnych žien a prospektívne štúdie u perimenopauzálnych žien preukázali pozitívny alebo negatívny účinok hormonálnej antikoncepcie na kosť, avšak dostupných je len málo prierezových štúdií, ktoré sa zaoberali danou problematikou u žien vo fertilnom veku.

Cieľ: Pilotná prierezová štúdia u zdravých žien vo fertilnom veku zameraná na: 1) porovnanie nálezov kostnej denzity lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru vo vzťahu k užívaniu hormonálnej antikoncepcie, 2) zhodnotenie nálezov kostnej denzity vo vzťahu k body mass indexu, 3) porovnanie výskytu potenciálnych rizikových faktorov osteoporózy u žien s fyziologickým a patologickým nálezom kostnej denzity.

Material a metódy: Do štúdie bolo zaradených 50 zdravých žien vo fertilnom veku rozdelených do dvoch súborov podľa užívania hormonálnej antikoncepcie. Súbor A (N = 30) tvorili ženy užívajúce nepretržite hormonálnu antikoncepciu s obsahom ethinylestradiolu 30 µg po dobu minimálne 2 rokov. Do súboru B (N = 20) boli zaradené ženy, ktoré hormonálnu antikoncepciu nikdy neužívali. Podmienkou zaradenia do štúdie bola negatívna anamnéza chronických ochorení potenciálne ovplyvňujúcich kostný metabolizmus. Výskyt potenciálnych rizikových faktorov osteoporózy bol zdokumentovaný na základe dotazníku a rozhovoru s pacientkou. Denzitometrické vyšetrenie lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru bolo realizované rtg absorpciometriou.

Výsledky: Porovnaním výsledkov kostnej denzity lumbálnej chrbtice (1,01 vs 1,04 g/cm²) a proximálneho femuru (0,89 vs 0,97 g/cm²) vo vyšetrovaných súboroch pacientok neboli zaznamenané významnejšie rozdiely vo vzťahu k užívaniu hormonálnej antikoncepcie. V súbore žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu dosiahnutá kostná denzita v lumbálnej chrbtici a proximálnom femure štatisticky významne korelovala s hodnotami body mass indexu (p = 0,001, resp. p = 0,0001). Porovnaním výskytu potenciálnych rizikových faktorov osteopénie/osteoporózy u žien s fyziologickými a patologickými hodnotami kostnej denzity sa s výnimkou štatisticky významne nižších hodnôt body mass indexu (p = 0,024) nepodarilo objasniť príčinu zníženej kostnej hmoty u zdravých žien vo fertilnom veku.

Kľúčové slová: kostná denzita – hormonálna antikoncepcia – body mass index.

SUMMARY

Sojáková M., Payer J., Borovský M., Killinger Z., Hružiková P., Šteňová E., Ondrejka P.: **Bone mineral density in relation to oral contraceptive use.**

Background: The impact of oral contraceptive use on bone mineral density (BMD) and risk of osteoporotic fractures remains unclear. Positive and negative effects on BMD have been described in several retrospective studies with postmenopausal women and prospective studies with perimenopausal women. However, there is a paucity of prospective studies evaluating the role of contraceptive pills on bone in young women with childbearing potential.

Aim of the study: Pilot, cross-sectional study in healthy young women has been designed to investigate: 1) the impact of oral contraceptive use on BMD at lumbar spine and total femur, 2) the correlation of physiological and pathological findings of BMD and body mass index, 3) the occurrence of potential risk factors of osteoporosis in women with normal and decreased BMD.

Material and methods: 50 healthy young women enrolled into the study were divided in two groups according to the use of oral contraceptive pills. Group A (N = 30) had used oral contraceptives containing 30 µg of ethinylestradiol for more than two years. Group B (N = 20) had never used oral contraceptive pills. Eligible women had no personal history of chronic diseases potentially affecting bone metabolism. Potential risk factors of decreased BMD were determined by a detailed questionnaire and an interview. All subjects underwent BMD evaluation at lumbar spine and total femur using dual x-ray absorptiometry.

Results: No significant differences in mean lumbar spine BMD (1.01 vs 1.04 g/cm²) and mean total femur BMD values (0.89 vs 0.97 g/cm²) were determined between women who never used oral contraceptives and current users of pills, respectively. In current users of oral contraceptives BMD at lumbar spine and total femur significantly paralleled body mass index (p = 0.001 and p = 0.0001, respectively). Regarding the occurrence of potential risk factors of osteoporosis in women with physiological and pathological BMD results the reason of decreased values in healthy young women except low body mass index (p = 0.024) remains unclear.

Keywords: bone mineral density – oral contraceptive pills – body mass index.

Osteologický bulletin 2004;9(4):116–120

Adresa: MUDr. Monika Sojáková, PhD., I. gynekologickoporodnická klinika Lekárskej fakulty UK a Fakultnej nemocnice, FNaP sv. Cyrila a Metoda, Antolská 7, 851 07 Bratislava

Došlo do redakcie 5. 4. 2004

Úvod

Priaznivý účinok estrogénov v prípravkoch hormonálnej substitučnej liečby na kostný metabolizmus a kostnú hmotu u žien v perimenopauze a po menopauze je všeobecne akceptovaný. Súvislosť medzi užívaním hormonálnej antikoncepcie, kostnou denzitou a rizikom vzniku osteoporotických fraktúr však ostáva stále neobjasnená. Retrospektívne štúdie u postmenopauzálnych žien a prospektívne štúdie u perimenopauzálnych žien preukázali priaznivý účinok hormonálnej antikoncepcie na kosť [1,2,3], avšak len málo prierezoých štúdií sa zaoberalo danou problematikou u žien vo fertilnom veku [4,5,6].

V súčasnosti je trendom postupné znižovanie dávok ethinylestradiolu (EE) v prípravkoch hormonálnej antikoncepcie. Objavujú sa však názory, že dlhodobé užívanie hormonálnej antikoncepcie s veľmi nízkou dávkou ethinylestradiolu u mladých žien môže spomaliť dosiahnutie maximálneho obsahu kostnej hmoty v tomto vekovom období [4,7].

Cieľom tejto pilotnej prierezovej štúdie bolo: 1) porovnanie nálezov kostnej denzity lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru u zdravých žien vo fertilnom veku užívajúcich hormonálnu antikoncepciu a žien, ktoré hormonálnu antikoncepciu nikdy neužívali, 2) zhodnotenie nálezov kostnej denzity vo vzťahu k body mass indexu v oboch vyšetrovaných skupinách pacientok, 3) porovnanie výskytu potenciálnych rizikových faktorov osteoporózy u žien s fyziologickým a patologickým nálezom kostnej denzity.

Materiál a metódy

Problematickou sme sa začali zaoberať v auguste 2002, zbieranie údajov a zhodnotenie výsledkov bolo ukončené v marci 2004. Počas sledovaného obdobia sa štúdie zúčastnilo 50 zdravých žien vo fertilnom veku. Pacientky boli rozdelené do dvoch súborov podľa užívania hormonálnej antikoncepcie. Do súboru A (N = 30) boli zaradené ženy užívajúce nepretržite hormonálnu antikoncepciu s obsahom EE 30 µg po dobu minimálne dvoch rokov. Súbor B (N = 20) tvorili ženy, ktoré hormonálnu antikoncepciu nikdy neužívali. Vylučovacím kritériom zaradenia do štúdie bolo dlhodobé užívanie liekov a výskyt chronických ochorení v anamnéze potenciálne ovplyvňujúcich kostný metabolizmus.

Údaje zamerané na výskyt potenciálnych rizikových faktorov osteopénie/osteoporózy boli získané na základe podrobného dotazníku a rozhovoru s pacientkou. Predmetom gynekologickej anamnézy bol vek menarché, predchádzajúce gravidity, parita, charakteristika menštruačného cyklu, predchádzajúce a súčasné užívanie hormonálnej antikoncepcie so zameraním na vek v čase zahájenia liečby, typ prípravku a obsah EE, celková dĺžka užívania antikoncepcie. Dotazník ďalej obsahoval údaje osobnej a rodinnej anamnézy so zameraním na výskyt fraktúr. Fyzická aktivita vo voľnom čase zodpovedajúca minimálne rýchlej chôdzi bola hodnotená v štvorstupňovej škále (žiadna fyzická aktivita, menej ako 1 hodinu týždenne, 1–2 hodiny týždenne, viac ako 2 hodiny týždenne). Abusus nikotínu bol hodnotený ako negatívna anamnéza,

Tabuľka 1
Charakteristika súboru (N = 50)

	Súbor A (N = 30)		Súbor B (N = 20)	
Vek (rokov) Priemer (rozptätie)	26,5	(21–32)	25,3	(22–31)
Hmotnosť (kg) Priemer (rozptätie)	61,1	(40–89)	59,9	(48–91)
Body-mass index (kg/m ²) Priemer (rozptätie)	21,2	(14,9–29,4)	21,6	(17,8–37,9)
Dĺžka užívania HA (rokov) Priemer (rozptätie)	5,0	(2–7)	–	–
Vek v čase zahájenia užívania HA (rokov) Priemer (rozptätie)	20,6	(17–25)	–	–
Parita n (%)				
nulipara	19	(63,3 %)	15	(75 %)
1	4	(13,3 %)	3	(15 %)
2	7	(23,3 %)	2	(10 %)
a viac	–	–	–	–
Abusus nikotínu n (%)				
negatívna anamnéza	20	(66,7 %)	11	(55 %)
príležitostne	7	(23,3 %)	7	(35 %)
pravidelne	3	(10 %)	2	(10 %)
Fyzická aktivita vo voľnom čase n (%)				
žiadna	3	(10 %)	2	(10 %)
menej ako 1 hodina týždenne	7	(23,3 %)	4	(20 %)
1–2 hodiny týždenne	5	(16,7 %)	8	(40 %)
viac ako 2 hodiny týždenne	15	(50 %)	6	(30 %)
Rodinná anamnéza výskytu fraktúr n (%)	3	(10 %)	1	(5 %)
Osobná anamnéza výskytu fraktúr n (%)	3	(10 %)	–	–
Pravidelné užívanie liekov n (%)	3	(10 %)	–	–
Vegetariánstvo n (%)	6	(20 %)	1	(5 %)
Suplementácia kalcia n (%)				
< 500 mg denne	15	(50 %)	17	(85 %)
< 1 000 mg denne	13	(43,3 %)	3	(15 %)
> 1 500 mg denne	2	(6,7 %)	–	–

Tabuľka 2

Korelácia body mass indexu (BMI) (kg/m^2) a kostnej denzity (BMD) (g/cm^2) lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru vo vyšetrovaných súboroch

	Súbor A (N = 30)	Súbor B (N = 20)
Lumbálna chrbtica BMD (g/cm^2)		
Priemer	1,01	1,04
(rozpätie)	(0,8–1,4)	(0,9–1,2)
Proximálny femur BMD (g/cm^2)		
Priemer	0,89	0,97
(rozpätie)	(0,6–1,2)	(0,8–1,2)
BMI (kg/m^2)		
Priemer	21,24	21,62
(rozpätie)	(14,9–29,4)	(17,9–37,9)

$p = 0,001$, $r = 0,593$ (štatisticky významná závislosť medzi BMI a BMD lumbálnej chrbtice v súbore žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu)

$p = 0,0001$, $r = 0,638$ (štatisticky významná závislosť medzi BMI a BMD proximálneho femuru v súbore žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu)

- bez štatisticky významného rozdielu sledovaných parametrov medzi porovnávanými súbormi

fajčenie príležitostné a fajčenie pravidelné. Hodnotené boli taktiež stravovacie návyky so zameraním na konzumáciu potravín s dostatočným obsahom kalcia, resp. pravidelnú suplementáciu kalcia (v mg denne). U pacientok bola zdokumentovaná výška, hmotnosť a body mass index vypočítaný ako hmotnosť (kg) delená výškou (m) umocnenou dvomi. Sociodemografická charakteristika pacientok je sumarizovaná v tabuľke 1.

Tabuľka 3

Porovnanie fyziologických a patologických nálezov kostnej denzity BMD (g/cm^2) lumbálnej chrbtice podľa užívania hormonálnej antikoncepcie

Fyziologický nález BMD	Súbor A (N = 22)	Súbor B (N = 18)
BMD lumbálnej chrbtice (g/cm^2)		
Priemer	1,08	1,06
(rozpätie)	(0,9–1,4)	(0,9–1,2)
Body-mass index (kg/m^2)		
Priemer	22,51	21,83
(rozpätie)	(17,6–29,4)	(17,9–37,9)
BMD v rozsahu osteopénie	Súbor A (N = 8)	Súbor B (N = 2)
BMD lumbálnej chrbtice (g/cm^2)		
Priemer	0,86	0,92
(rozpätie)	(0,8–0,9)	(0,9–1,0)
Body-mass index (kg/m^2)		
Priemer	18,29	19,72
(rozpätie)	(14,9–23,4)	(19,7–19,8)

$p = 0,041$, $r = 0,438$ (štatisticky významná závislosť medzi BMI a BMD lumbálnej chrbtice v súbore žien s fyziologickým nálezom užívajúcich hormonálnu antikoncepciu)

$p = 0,013$ (štatisticky významný rozdiel BMI medzi súbormi s fyziologickým a patologickým nálezom BMD lumbálnej chrbtice u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu)

- bez štatisticky významného rozdielu sledovaných parametrov vo vzťahu k užívaniu hormonálnej antikoncepcie

Výšetrenie kostnej denzity bolo realizované duálnou rtg absorpciometriou prístrojom Hologic, Delphi v mieste lumbálnej chrbtice (L1–L4) a proximálneho femuru. Na štatistické zhodnotenie výsledkov bol použitý neparametrický Kruskal-Wallisov test.

Výsledky

Porovnaním výsledkov kostnej denzity v mieste lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru sa nezaznamenali štatisticky významné rozdiely medzi súborom žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu s obsahom EE 30 μg a súborom žien, ktoré hormonálnu antikoncepciu nikdy neužívali. V súbore užívajúcom hormonálnu antikoncepciu výsledok kostnej denzity v lumbálnej chrbtici (BMD 1,01 g/cm^2) ako aj v mieste proximálneho femuru (BMD 0,89 g/cm^2) štatisticky významne koreloval s hodnotami body mass indexu ($p = 0,001$, resp. $p = 0,0001$) (tabuľka 2).

U 8 pacientok užívajúcich hormonálnu antikoncepciu a 2 pacientok z kontrolného súboru bez antikoncepcie boli hodnoty kostnej denzity v mieste lumbálnej chrbtice v rozsahu osteopénie (najnižšie hodnoty T skóre $-2,4$). Porovnaním fyziologických nálezov kostnej denzity v mieste lumbálnej chrbtice a nálezov v rozsahu osteopénie vo vzťahu k užívaniu hormonálnej antikoncepcie neboli zistené štatisticky významné rozdiely. V súbore žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu sa zaznamenali štatisticky významne nižšie hodnoty body mass indexu u žien s osteopéniou ako u žien s fyziologickým nálezom kostnej denzity lumbálnej chrbtice ($p = 0,013$). Fyziologické nálezy kostnej denzity lumbálnej chrbtice (BMD 1,08 g/cm^2) u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu štatisticky významne korelovali s hodnotami body mass indexu (BMI 22,51 kg/m^2 , $p = 0,041$) (tabuľka 3).

Hodnoty kostnej denzity v mieste proximálneho femuru boli u 6 pacientok užívajúcich antikoncepciu a 1 pacientky z kontrolného súboru bez antikoncepcie v rozsahu osteopénie, resp. osteoporózy (najnižšie hodnoty T skóre $-2,7$). Fyziologické nálezy kostnej denzity proximálneho femuru (BMD 0,95 g/cm^2) u žien

Tabuľka 4

Porovnanie fyziologických a patologických nálezov kostnej denzity BMD (g/cm^2) proximálneho femuru podľa užívania hormonálnej antikoncepcie

Fyziologický nález BMD	Súbor A (N = 24)	Súbor B (N = 19)
BMD proximálneho femuru (g/cm^2)		
Priemer	0,95	0,98
(rozpätie)	(0,8–1,2)	(0,8–1,2)
Body-mass index (kg/m^2)		
Priemer	21,98	21,69
(rozpätie)	(17,6–29,4)	(17,9–37,9)
BMD v rozsahu osteopénie/osteoporózy	Súbor A (N = 6)	Súbor B (N = 1)
BMD proximálneho femuru (g/cm^2)		
Priemer	0,69	0,82
(rozpätie)	(0,6–0,8)	
Body-mass index (kg/m^2)		
Priemer	18,31	20,42
(rozpätie)	(14,9–23,4)	

$p = 0,008$, $r = 0,523$ (štatisticky významná závislosť medzi BMI a BMD proximálneho femuru v súbore žien s fyziologickým nálezom užívajúcich hormonálnu antikoncepciu)

$p = 0,026$ (štatisticky významný rozdiel BMI medzi súbormi s fyziologickým a patologickým nálezom BMD proximálneho femuru u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu)

- bez štatisticky významného rozdielu sledovaných parametrov vo vzťahu k užívaniu hormonálnej antikoncepcie

užívajúcich hormonálnu antikoncepciu štatisticky významne korelovali s hodnotami body mass indexu (BMI 21,98 kg/m², $p = 0,008$) (tabuľka 4). U pacientok užívajúcich hormonálnu antikoncepciu s nálezom kostnej denzity proximálneho femuru v rozsahu osteopénie/osteoporózy sa zistili štatisticky významne nižšie hodnoty body mass indexu ako u žien s fyziologickým nálezom ($p = 0,026$). Analýzou výsledkov kostnej denzity proximálneho femuru v súboroch s normálnym a patologickým nálezom vo vzťahu k užívaniu hormonálnej antikoncepcie sa štatisticky významné rozdiely nezaznamenali.

Porovnávané súbory pacientok s fyziologickými a patologickými hodnotami kostnej denzity v mieste lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru sa štatisticky významne nelíšili v dĺžke užívania hormonálnej antikoncepcie, veku v čase zahájenia liečby, parite, rodinnej a osobnej anamnéze výskytu fraktúr, abúze nikotínu, vykonávaní fyzickej aktivity, stravovacích návykoch a suplementácii kalcia. U žien s výsledkami kostnej denzity v rozsahu osteopénie/osteoporózy sa zaznamenali štatisticky významne nižšie hodnoty body mass indexu ako u žien s fyziologickým nálezom kostnej denzity ($p = 0,024$) (tabuľka 5).

Na základe uvedených výsledkov možno zhrnúť, že kostná denzita v mieste lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru nebola významnejšie ovplyvnená užívaním hormonálnej antikoncepcie. U žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu dosiahnutá kostná denzita v lumbálnej chrbtici ako aj proximálnom femure štatisticky významne korelovala s hodnotami body mass indexu. V tomto súbore žien sa zaznamenal štatisticky významný rozdiel body

mass indexu medzi pacientkami s fyziologickým a patologickým nálezom kostnej denzity v oboch meraných oblastiach. Porovnaním výskytu potenciálnych rizikových faktorov osteopénie/osteoporózy v súboroch žien s normálnymi a patologickými hodnotami kostnej denzity sa s výnimkou štatisticky významne nižších hodnôt body mass indexu nepodarilo objasniť príčinu nízkych hodnôt kostnej denzity u žien s osteopéniou/osteoporózou.

Diskusia

Vplyv estrogénov na kostnú hmotu je evidentný u žien s nízkymi hladinami endogénnych estrogénov, napr. po ovariectómii alebo pri dlhotrvajúcej fyzickej aktivite vytrvalostného charakteru. Presná úloha hormonálnej antikoncepcie vo vzťahu ku kostnej denzite však ostáva naďalej neobjasnená. Retrospektívne štúdie u perimenopauzálnych a postmenopauzálnych žien uvádzajú, že predchádzajúce užívanie hormonálnej antikoncepcie pôsobí preventívne na zabránenie poklesu kostnej hmoty a tým vzniku osteoporózy v neskoršom veku [2,3,8,9]. Vo viacerých prácach však boli hodnotené prípravky hormonálnej antikoncepcie s obsahom ethinylestradiolu v dávke 50 µg. U postmenopauzálnych žien v minulosti užívajúcich hormonálnu antikoncepciu boli hodnoty kostnej denzity o 2–3 % vyššie ako u žien, ktoré ju neužívali [8]. Po predchádzajúcom užívaní hormonálnej antikoncepcie nastal pokles rizika vzniku fraktúr krčka femuru o 25 % a pri užívaní dávok EE 50 µg o 44 % v porovnaní so ženami, ktoré liečbu nikdy neužívali [2]. Vplyv na kostnú hmotu mala taktiež aj dĺžka užívania hormonálnej antikoncepcie. Každým rokom užívania hormonálnej anti-

Tabuľka 5

Porovnanie sociodemografických údajov u pacientok s fyziologickým a patologickým nálezom BMD lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru

	Súbor s fyziologickým nálezom BMD (N = 38)		Súbor s BMD v rozsahu osteopénie/osteoporózy (N = 12)	
Vek (rokov) Priemer (± SD)	26,7	(± 3,7)	26,3	(± 4,6)
Body-mass index (kg/m ²) Priemer (rozptätie)	22,2	(17,6–37,9)	18,7	(14,9–23,4)
Dĺžka užívania HA (rokov) Priemer (rozptätie)	5,1	(2–7)	4,8	(2–7)
Vek v čase zahájenia užívania HA (rokov) Priemer (rozptätie)	20,6	(17–25)		–
Parita n (%)				
nulipara	25	(65,8 %)	9	(75 %)
1	5	(13,2 %)	2	(16,7 %)
2	8	(21,0 %)	1	(8,3 %)
3 a viac		–		–
Abusus nikotínu n (%)				
negatívna anamnéza	22	(57,9 %)	9	(75 %)
príležitostne	12	(31,6 %)	2	(16,7 %)
pravidelne	4	(10,5 %)	1	(8,3 %)
Fyzická aktivita vo voľnom čase n (%)				
žiadna	2	(5,3 %)	3	(25 %)
menej ako 1 hodina týždenne	7	(18,4 %)	4	(33,3 %)
1–2 hodiny týždenne	12	(31,6 %)	1	(8,3 %)
viac ako 2 hodiny týždenne	17	(44,7 %)	4	(33,3 %)
Rodinná anamnéza výskytu fraktúr n (%)	4	(10,5 %)		–
Osobná anamnéza výskytu fraktúr n (%)	2	(5,3 %)	1	(8,3 %)
Pravidelné užívanie liekov n (%)	3	(7,9 %)		–
Vegetariánstvo n (%)	6	(15,8 %)	1	(8,3 %)
Suplementácia kalcia n (%)				
< 500 mg denne	25	(65,8 %)	7	(58,3 %)
< 1 000 mg denne	11	(28,9 %)	5	(41,7 %)
> 1 500 mg denne	2	(5,3 %)		–

$p = 0,024$ (štatisticky významný rozdiel medzi porovnávanými súbormi s normálnymi a patologickými hodnotami BMD)

koncepce nastalo zvýšenie kostnej denzity približne o 1 % [1]. Po 10 rokoch užívania antikoncepcie sa u perimenopauzálnych žien zaznamenal vzostup kostnej denzity až o 11,3 % [9].

Podľa viacerých prác však účinok hormonálnej antikoncepcie na kostnú denzitu a riziko vzniku fraktúr závisí okrem dĺžky užívania antikoncepcie aj od veku žien v čase jej užívania. Pokles rizika vzniku fraktúr bol najvýraznejší pri dlhodobom užívaní antikoncepcie u žien vo veku nad 40 rokov, pričom po 8 rokoch užívania liečby nastalo zvýšenie kostnej denzity o 12 % v porovnaní so ženami, ktoré liečbu neužívali [1,2]. Na druhej strane u mladých žien vo veku 19–23 rokov sa po 5 rokoch užívania hormonálnej antikoncepcie s obsahom EE 20 µg výraznejšie zmeny kostnej denzity nezaznamenali [4].

V sledovanom súbore zdravých žien vo fertilnom veku sme nezaznamenali súvislosť medzi užívaním hormonálnej antikoncepcie, ani dĺžkou jej užívania a hodnotami kostnej denzity lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru. U mladých zdravých žien sa však nálezy kostnej denzity prirodzene nachádzajú v rozpätí fyziologických hodnôt a vzhľadom na komplex faktorov ovplyvňujúcich dosiahnutie maximálnej kostnej hmoty (okrem estrogénov genetická výbava, kalcium, telesná hmotnosť, vitamín D, fyzická aktivita atď.) je pomerne zložitá určiť presnú úlohu hormonálnej antikoncepcie [10,11].

V súlade s našimi výsledkami viaceré klinické štúdie nepotvrdili významnejší vplyv hormonálnej antikoncepcie na kostnú denzitu lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru [12,13,14,15]. Navyše, dve veľké prospektívne epidemiologické štúdie poukázali na všeobecne nižšie riziko vzniku fraktúr u žien, ktoré hormonálnu antikoncepciu nikdy neužívali, v porovnaní so ženami, ktoré ju užívali [16,17]. U užívateľiek hormonálnej antikoncepcie zaznamenali zvýšenie relatívneho rizika vzniku fraktúr o 20 % a riziko sa zvyšovalo s dĺžkou užívania hormonálnej antikoncepcie. Podľa iných autorov však dĺžka užívania hormonálnej antikoncepcie, ako aj vek, v ktorom ženy prvýkrát začali liečbu užívať, nemá vplyv na kostnú denzitu [6].

Účinok hormonálnej antikoncepcie na rozvoj kostnej hmoty pravdepodobne závisí aj od dávky ethinylestradiolu v užívaných prípravkoch. Pri užívaní antikoncepcie s dávkou EE menej ako 15 µg sa zaznamenal úbytok kostnej hmoty, zatiaľ čo pri dávkach nad 25 µg EE nastalo zvýšenie kostnej hmoty [18]. Užívanie hormonálnej antikoncepcie v dávke 20 µg EE výraznejšie neovplyvňovalo úbytok ani nárast kostnej hmoty [15,18]. Navyše, niektorí autori uvádzajú, že dlhodobé užívanie monofázickej hormonálnej antikoncepcie s obsahom EE 20 µg u veľmi mladých žien môže zabrániť, resp. oneskoriť fyziologické dosiahnutie maximálneho obsahu kostnej hmoty v tomto vekovom období [4,5,7,19]. Optimálnou na zabránenie straty kostnej hmoty sa v prípravkoch hormonálnej antikoncepcie javí dávka 25–35 µg EE [9].

Záver

Hodnoty kostnej denzity lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru u zdravých žien vo fertilnom veku neboli významnejšie

ovplyvnené užívaním hormonálnej antikoncepcie. U žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu dosiahnutá kostná denzita v oboch meraných oblastiach štatisticky významne korelovala s hodnotami body mass indexu. Porovnaním výskytu potenciálnych rizikových faktorov osteopénie/osteoporózy u žien s fyziologickými a patologickými hodnotami kostnej denzity sa s výnimkou štatisticky významne nižších hodnôt body mass indexu nepodarilo objasniť príčinu zníženej kostnej hmoty u zdravých žien vo fertilnom veku. Potrebné budú ďalšie prospektívne štúdie a vyhodnotenie zmien kostnej denzity v sledovanom súbore pacientok pri dlhobejšom užívaní hormonálnej antikoncepcie.

Literatúra

- Lindsay R, Tohme JF, Kandors, B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in premenopausal and postmenopausal women. *Contraception* 1986;34:333–40.
- Michaelsson K, Baron, JA, Farahmand BY, et al. Oral contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. *Lancet* 1999;353:1481–84.
- Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, et al. Longitudinal evaluation of perimenopausal femoral bone loss: Effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Osteoporosis Int* 2000;11:544–8.
- Polatti F, Perotti F, Filippa N, et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995;51:221–4.
- Hartard M, Bottermann P, Bartenstein P, et al. Effects on bone mineral density of low-dosed oral contraceptives compared to and combined with physical activity. *Contraception* 1997;55:87–90.
- Prior JC, Kirkland SA, Lawrence J, et al. Oral contraceptive use and bone mineral density in premenopausal women: cross-sectional, population-based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ* 2001;165:1023–9.
- Karck U, Breckwoldt M. Low-dose oral contraception and bone density. *Ther Umsch* 2001;58:547–51.
- Corson SL. Oral contraceptives for the prevention of osteoporosis. *J Reprod Med* 1993; 38:1015–20.
- DeCherney A. Bone-sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:15–20.
- Sojáčková M, Payer J, Borovský M. Vplyv hormonálnej antikoncepcie na kostnú denzitu. *Prakt. Gynek.* 2002;3:120–3.
- Payer J, Hrzíková P. Osteoporóza. *Gynekol. Prax.* 2003;1:40–4.
- Rodin A, Chapman M, Fogelman I. Bone density in users of combined oral contraception. *Br J Fam Plann* 1991;16:125–9.
- Mazess RB, Barden HS. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills. *Am J Clin Nutr* 1991;53:132–42.
- Volpe A, Silferi M, Genazzani AD, Genazzani AR. Contraception in older women. *Contraception* 1993;47:229–39.
- Nappi C, Di Spiezo SA, Acunzo G, et al. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 2003;67:355–9.
- Cooper C, Hannaford P, Croft P, Kay CR. Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study. *Bone* 1993;14:41–5.
- Vessey M, Mant J, Painter R. Oral contraception and other factors in relation to hospital referral for fracture – findings in a large cohort study. *Contraception* 1998;57:231–5.
- Horsman A, Jones M, Francis R, Nordin C. The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1993;309:1405–7.
- Kuohung W, Borgatt L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception* 2000;61:77–82.

Miesto kinezioterapie v liečbe osteoporózy

E. ĎURIŠOVÁ¹, J. ZVARKA²

¹Reumatologicko-rehabilitačné centrum, Hlohovec, Slovenská republika

²Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany, Slovenská republika

SÚHRN

Ďurišová E., Zvarka J.: **Miesto kinezioterapie v liečbe osteoporózy.**

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

Metódy: Do súboru bolo zaradených 69 postmenopauzálnych žien s prevažne sedavým spôsobom života s denzitometricky verifikovanou osteoporózou podľa kritérií WHO. Žiadna zo sledovaných žien nemala v anamnéze osteoporotickú fraktúru. Pacientky v oboch skupinách denne užívali: 60 mg raloxifenu, 1 000 mg vápnika, 800 IU vitamínu D. Boli náhodne rozdelené na dve skupiny (cvičiacu-A a kontrolnú-K). Počas 12-mesačného sledovania sa na začiatku a po roku vykonalo denzitometrické a rrtg vyšetrenie. Ďalej sa sledovali: biochemické parametre (S-Ca, S-P, U-Ca/24 hod., markery osteoformácie a osteorezorpcie), bolesť chrbta, sila úchopu rúk, svalový test vybraných svalov.

Výsledky: V priebehu sledovania sa zistilo signifikantné zvýšenie kostnej denzity v oboch skupinách, pri porovnaní oboch skupín boli výsledky signifikantnejšie v cvičiacej skupine (A: $p < 0,01$, K: $p < 0,05$). Biochemické markery osteorezorpcie signifikantne poklesli v oboch skupinách (A: $p < 0,01$, K: $p < 0,05$), svalová sila u cvičiacich štatisticky významne stúpla (A: $p < 0,01$) a signifikantne sa znížila bolesť chrbta (A: $p < 0,05$).

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

Kľúčové slová: osteoporóza – kinezioterapia – svalová sila – liečba.

SUMMARY

Ďurišová E., Zvarka J.: **The place of kinesiotherapy in the management of osteoporosis.**

Aims: Assessment of the efficiency of regular exercise as part of the comprehensive approach to the management of female patients with postmenopausal osteoporosis.

Methods: Eighty-nine postmenopausal age women were included in the study, showing predominantly sedentary lifestyles and presenting with densitometrically verified osteoporosis according to the WHO criteria. None of the women in the group had osteoporotic fracture in her medical history. The patients were randomly assigned to two groups (Exercise-A and Control-K). The patients of both groups were taking: 60 mg raloxifene, 1 000 mg calcium, 800 IU vitamin D daily. The observation period was 12 months. Densitometric and x-ray examination were performed at the baseline and after one year. The parameters monitored included: biochemistry (S-Ca, S-P, U-Ca/24 hr., bone formation and bone resorption markers), back pain, grip strength, muscle test of selected muscles.

Results: A significant increase in bone density could be observed in both groups, the results being more significant for the exercise group (A: $p < 0,01$, K: $p < 0,05$). Biochemical markers of bone resorption significantly dropped in both groups (A: $p < 0,01$, K: $p < 0,05$), muscle strength increased significantly (A: $p < 0,01$), and back pain showed a significant relief (A: $p < 0,05$).

Conclusion: The results demonstrated that the exercise therapy administered to the group of postmenopausal women studied was efficient. Regular exercise should become a natural component of the comprehensive management of osteoporosis.

Keywords: osteoporosis – kinesiotherapy – muscle strength – treatment.

Osteologický bulletin 2004;9(4):121–126

Adresa: MUDr. Elena Ďurišová, primár Reumatologicko-rehabilitačného centra, 920 01 Hlohovec, Zábranie – športová hala, tel./fax: +421 337 301 820, e-mail: durisova.hlohovec@rrc.sk

Došlo do redakcie: 23. 8. 2004

Časť prednesená na 6. kongrese českých a slovenských osteológov v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Úvod

Rôzne nefarmakologické opatrenia môžu redukovat riziko vyvíjajúcej sa postmenopauzálny osteoporózy, ktoré vo všeobecnosti by mali byť odporúčané všetkým ženám vrátane adekvátneho cvičenia, diéty bohatej na kalcium, vylúčenia fajčenia a vyhýbania sa excesívnemu používaniu alkoholu [1].

Význam pohybu pre organizmus je známy už od staroveku. Špecifické pôsobenie na kostru však podrobne popísal až Wolf v roku 1897. Vyslovil tak ako prvý tézu o priamom vzťahu – pohyb, utváranie a funkčný stav pohybovej sústavy. Martin s Brownom v roku 1989 poukázali i na efekt nevhodnej a nedostatočnej stimulácie. Pohyb vyvoláva na skelete odpoveď modelačnú a remodelačnú.

Predpokladom optimálnej funkcie kosti je záťaž submaximálna, nie maximálnej intenzity. Pohyb priamo ovplyvňuje kostné zmeny a to ako ich priebeh, tak i dobu vzniku patologických zmien. Optimálna voľba pohybovej aktivity spolu s dodržaním zásady har-

monickej stimulácie organizmu ako celku jeho jednotlivých systémov je podmienkou fyziologicky pozitívneho efektu [2].

Ako sa mechanické signály pri cvičení – deformácia kostných štruktúr – menia na signály biochemické a bioelektrické?

V podstate existuje päť teórií [3].

1. Vznik deformačných potenciálov piezoelektrickým javom. Svalová kontrakcia vedie k deformácii kryštálov hydroxyapatitu, pri ktorej vzniká na tenznej strane kladný a kompresnej strane záporný potenciál, čím sa stimulujú osteoblasty a tvorí sa osteoid.
2. Pôsobenie cez prostaglandíny. Deformáciou membrány osteocytov sa cez prostaglandín E₂ a cyklický adenosínmonofosfát zvyšuje syntéza DNK a RNK, čo vedie k proliferácii osteoblastov a osteocytov.
3. Zmeny toku iónov preformovanými kostnými kanálkami pri deformácii kosti pohybom. Predpokladá sa, že negatívne nabitý povrchy priťahujú ióny vápnika.

4. Zvýšené krvné zásobenie kostí. Je dokázaná pozitívna korelácia medzi krvným tokom v kosti a mohutnosťou endostálnej apozície.
5. Teória vzniku a reparácie drobných mikrofraktúr lamiel Haversových kanálikov. Pri zaťažovaní kosti pohybom dochádza k mikroskopickému poškodeniu lamiel. Poškodené miesta sú odbúravané osteoklastami a na uvoľnenom mieste postavajú osteoblasty sekundárne osteony. Ak tento proces prebieha dostatočne dlho, dochádza k novotvorbe najmä kortikálnej kosti.

Účinok cvičenia na kosť je komplexný, v zásade ide o 3 mechanizmy:

- aktiváciu osteoblastov,
- fixáciu Ca^{2+} iónov na negatívne nabité plochy,
- zvýšený prísun materiálu pre osifikáciu.

Rehabilitácia je neoddeliteľnou súčasťou komplexnej terapie a prevencie osteoporózy. Z prostriedkov fyzikálnej terapie má rozhodujúci význam pohybová liečba. Fyzická aktivita a gravitácia sú dôležité mechanické stimuly pre kostný rast a remodeláciu.

Cieľom kinezioterapie je súčasne pôsobiť na niekoľko oblastí:

- špeciálnymi cvikmi sa snažiť uvoľniť svalové hypertony [4,5,6,7,8] (jednou z možností je využitie techniky antigravitácie relaxácie),
- zaťažovať kosti pohybom tak, aby vzniknuté piezoelektrické potenciály z namáhaných kostných kryštálikov podráždili kostné bunky k väčšej tvorbe základnej kostnej hmoty a aby zosilnela vonkajšia vrstva rúrkovitých kostí a prestavbou kostných trácov v smere najväčších tlakov a ťahov kosti spevnili,
- posilniť celkové svalstvo, aby mohli byť kosti zaťažované väčšou silou a aby sa okolo chrbtice vytvoril pás mohutnejšieho svalstva, ktorý by pomáhal odpružiť na seba dosadajúce stavce s medzistavcovými platničkami, čím sa výrazne zníži bolestivosť chrbtice [4,6,7,8],
- doceliť celkové zlepšenie pohyblivosti, zvýšiť pacientovu schopnosť zvládnuť bežné denné činnosti a minimalizovať riziko možnej zlomeniny [9,10,6,7,8,1],
- zlepšiť celkovú koordináciu stabilizačnými, balančnými a koordináčnymi cvičeniami ako prevencia pádov a fraktúr [10,11,12,1],
- obnovenie správnych motorických stereotypov (dýchanie, sed, stoj, predklon, dvíhanie, ležanie, vstávanie z postele, správne nosenie bremien ...) [12,9],
- zmiernenie alebo odstránenie bolesti [14,15,16,17,18,19,9].

Materiál a metodika

Do sledovaného súboru bolo zaradených 69 postmenopauzálnych žien s prevažne sedavým spôsobom života. Boli vybrané zo súboru 830 pacientiek vyšetrených a liečených v Reumatologicko-rehabilitačnom centre v Hlohovci. Všetky ženy mali v oblasti chrbtice alebo proximálneho femuru verifikovanú osteoporózu podľa kritérií WHO (T-skóre menej ako -2,5); nezúčastnili sa žiadnych náročnejších fyzických aktivít ani pravidelne necvičili počas posledných 6 mesiacov pred zaradením do štúdie; žiadna zo sledovaných osôb nemala v anamnéze osteoporotickú zlomeninu. Všetky probantky denne dostávajú 60 mg raloxifenu, 1 000 mg vápnika, 800 IU vitamínu D. Ženy boli náhodne rozdelené na 2 skupiny.

Prvú skupinu (označenú A) tvorilo 36 žien (pacientky z regiónu Hlohovec, ktoré pravidelne dochádzali na cvičenie), v druhej-kontrolnej skupine (označenej K) bolo 33 žien (pacientky mimoregionálne, ktoré cvičili len sporadicky, alebo necvičili vôbec). Charakteristika súborov je v *tabuľke 1*, hodnoty T-skóre a Z-skóre v *tab. 2*. Neboli zistené významné rozdiely vo veku, v trvaní menopauzy, hmotnosti, výške tela, T-skóre a Z-skóre medzi cvičiacimi ženami a kontrolami, a teda oba súbory boli v týchto charakteristikách porovnateľné.

Počas 12-mesačného sledovania ženy prvej skupiny absolvovali rehabilitačný program so submaximálnou fyzickou záťažou. Naša

vlastná cvičebná zostava pozostáva z presne definovaných cvikov v štyroch polohách tela, pričom dodržiava základné kinezioterapeutické pravidlá. Najskôr sa vyťahujú svaly posturálne s tendenciou ku skrúteniu (šijové svalstvo, zadnej strany chrbta, stehien, lýtok ...) a až potom sa posilňujú svaly fázické s tendenciou k oslabeniu (svaly sedacie, brušné ...). Pacientky cvičili zostavu cvikov doma po predchádzajúcej inštrukcii lekárom a diplomovanou fyzioterapeutkou trikrát týždenne 30–40 minút. Jednotlivé cviky sa opakovali 10 až 15krát v jednej sérii, pričom sa začínalo s nižšou intenzitou cvičenia a postupne počas 3–4 týždňov sa záťaž zvyšovala na optimálnu. Všetky cviky sa vykonávali pomaly, plynulým pohybom.

Toleranciu cvičebného programu ženy hodnotili pomocou trojstupňovej škály, buď ako: 1. veľmi dobrú, 2. dobrú, alebo 3. slabú a výsledok bol vyjadrený v percentách.

Denzita kostného minerálu bola stanovená metódou DXA (g/cm^2 , Hologic QDR 4000) v drierkovej chrbtici (L1–L4) a v proximálnom femure, pred zahájením sledovania a po 12 mesiacoch (koeficient variácie bol 1 %). Rtg vyšetrenie hrudníkovej a drierkovej chrbtice sa vykonalo na začiatku sledovania a po 12 mesiacoch.

V trojmesačných intervaloch sa zaznamenávala bolesť chrbta pomocou vizuálnej analógovej škály (VAŠ) a svalová sila úchopu rúk bola meraná balónkovým manometrom. Na začiatku, o šesť mesiacov a po roku sa vykonával svalový test podľa Jandu pomocou 6-stupňovej stupnice od 0 do 5 [20]. Vyšetrovala sa extenzia trupu (svalstvo hrudného a drierkového segmentu-musculus erector spinae a quadratus lumborum), flexia trupu (brušné svalstvo, hlavne priamy brušný sval-musculus rectus abdominis), extenzia v bedrových kĺboch (veľký sedací sval-musculus gluteus maximus) a extenzia v kolenných kĺboch (štvorhlavý stehnový sval – musculus quadriceps femoris), pričom sa zaznamenával priemer z oboch strán.

Z biochemických parametrov sa sledovali sérové kalcium (referenčné hodnoty 2,10–2,80 mmol/l), fosfor (0,65–1,61 mmol/l), v moči kalcidiu za 24 hodín (2,4–7,2 mmol) stanovené štandardnými biochemickými metodikami. Z markerov kostnej formácie sa zisťovali sérové hladiny alkalické fosfatázy –ALP (1,32–4,0 mmol/l) a osteokalcínu-OC (2,9–13,9 ng/ml). Z markerov kostnej rezorpcie sa stanovoval deoxypyridinolín-DPYR (v μmol) vo vzorke druhého ranného moču na chemiluminiscenčnom analyzátoe ACS: 180 Plus s korekciou na koncentráciu kreatinínu v moči (v mmol).

Pri štatistickej analýze nárastu denzity bol použitý T-test. Na porovnanie ostatných kvantitatívnych parametrov bola použitá analýza rozptylu (analysis of variance-ANOVA), prípadne jej neparametrická obdoba-test podľa Kruskala a Wallisa. Výsledky sa spracovali na osobnom počítači s využitím Fox BASE + Vers.2.10. a profesionálneho integrovaného štatistického softwarového balíka STARGRAPHICS Vers.5.0.

Výsledky

Sledovanie dokončilo 67 žien. V prvej skupine 36 žien, v kontrolnej skupine 31 žien (2 pacientky sa nedostavili na kontrolu po troch mesiacoch). Celkovo sa zaznamenala dobrá tolerancia cvičebného programu (23 žien, tj. 64 %), veľmi dobrá tolerancia (10 žien, tj. 28 %) a slabšiu toleranciu udávali 3 ženy, tj. 8 %. Pri porovnaní röntgenogramov hrudníkovej a drierkovej chrbtice na začiatku a na konci sledovania neboli zaznamenané žiadne nové zlomeniny stavcov v celom súbore.

Podľa kontrolného merania BMD v priebehu 12 mesiacov sa kostná denzita lumbálnej chrbtice významne zvýšila v oboch skupinách, o $0,027 \pm 0,035 \text{ g}/\text{cm}^2$, tj. $+4,02 \pm 4,61 \%$ v cvičiacej skupine ($p < 0,01$) a o $0,018 \pm 0,032 \text{ g}/\text{cm}^2$, tj. $+2,63 \pm 4,05 \%$ v kontrolnej skupine ($p < 0,05$).

V oblasti proximálneho femuru došlo k nárastu kostnej denzity v cvičiacej skupine o $0,024 \pm 0,031 \text{ g}/\text{cm}^2$, tj. $+3,35 \pm 4,30 \%$

($p < 0,05$), v kontrolnej skupine o $0,02 \pm 0,028 \text{ g/cm}^2$, tj. $+2,96 \pm 4,03$, kde nebola zistená štatistická významnosť (tab. 3).

V súbore sa zaznamenalo po 12 mesiacoch mierne zvýšenie sily úchopu na obidvoch horných končatinách u cvičiacich žien (o $26,52 \text{ mmHg}$ na pravej ruke, o $14,36 \text{ mmHg}$ na ľavej ruke), však bez štatistickej významnosti. Oveľa menšie zvýšenie sily úchopu sa zaznamenalo u kontrol (o $14,14 \text{ mmHg}$ na pravej ruke, o $8,56 \text{ mmHg}$ na ľavej ruke).

V tab. 4 sú uvedené hodnoty svalového testu v priebehu sledovania. Po 6 mesiacoch cvičenia bolo zistené významné zvýšenie sily extenzorov trupu a brušného svalstva ($p < 0,05$), po 12 mesiacoch bolo zvýšenie ešte významnejšie ($p < 0,01$) a zároveň bola zvýšená aj sila extenzorov bedrových kĺbov ($p < 0,05$). V kontrolnej skupine sme nezistili žiadne významné zmeny. Zaznamenal sa ľahký pokles svalovej sily extenzorov a flexorov trupu, sila extenzorov bedrových kĺbov a kolien sa prakticky nezmenila.

Pri hodnotení algického syndrómu chrbta (tab. 5) sa zistil pokles intenzity bolesti v oboch skupinách. V skupine A sa zaznamenalo po polročnom cvičení významné zníženie bolesti chrbta ($p < 0,01$), po 9 a 12 mesiacoch boli zmeny menej významné ($p < 0,05$). V skupine K bolo významné zníženie bolestivosti len po 6 a 9 mesiacoch ($p < 0,05$).

Hodnoty vybraných biochemických parametrov (kalcémia, fosfatémia, hladiny celkovej alkalické fosfatázy, kalcidúra) nevykazovali významné rozdiely ani v jednej skupine súboru. Hladiny OC v sére významne stúpli po 6 mesiacoch v skupine A o $1,03 \pm 1,74 \text{ ng/ml}$, tj. $16,5 \pm 10,4 \%$ ($p < 0,05$) a v skupine K o $0,77 \pm 1,73 \text{ ng/ml}$, tj. $12,7 \pm 10,1 \%$ ($p < 0,05$). Po 12 mesiacoch sa ich hladina mierne znížila, ale pretrvávala zvýšená hodnota oproti vstupným hodnotám (tab. 6). Hodnoty DPYR (tab. 6) významne poklesli v oboch skupinách po 6 mesiacoch sledovania, významnejšie v skupine A o $5,19 \pm 9,31 \text{ } \mu\text{mol/mmol}$ kreatinínu, tj. o $32,1 \pm 20,3 \%$ ($p < 0,01$), v skupine K o $3,76 \pm 8,35$, tj. o $23,5 \pm 20,8 \%$ ($p < 0,05$). Významný pokles pretrvával aj na konci sledovania. V skupine A o $6,41 \pm 8,32 \text{ } \mu\text{mol/mmol}$ kreatinínu, tj. o $39,7 \pm 20,3 \%$ ($p < 0,01$), v skupine K o $4,22 \pm 8,11$, tj. o $26,4 \pm 21,3 \%$ ($p < 0,05$).

Diskusia

Pravidelná fyzická aktivita môže pomôcť udržať skeletálnu integritu počas celého života jedinca. Cvičenie zabezpečuje zvýšenie kostnej hmoty, ale musí byť trvalé, aby nárast kostnej hmoty pokračoval [21]. Cvičenie je ďalej významným faktorom v redukcii rizika vzniku zlomenín. Zlepšuje svalovú silu, pohyblivosť, stabilitu, držanie tela, a tým znižuje incidencia a závažnosť pádov [15]. Hoci vieme málo o optimálnom cvičebnom programe s maximálnym účinkom na kosť [22], je možné stanoviť niektoré všeobecné odporúčania. Najdôležitejšie je, aby program nebol škodlivý [21, 23]. Cvičenie musí zvýšiť pacientovu schopnosť zvládnuť bežné denné činnosti a minimalizovať riziko novej zlomeniny. Pre tých, ktorí doteraz pravidelne nevykonávali žiadne fyzické aktivity, iniciálny program musí byť nižšej intenzity a musí byť dostatočne bezpečný. Postupné zvyšovanie intenzity cvičenia redukuje možnosť poranenia a zlepšuje pacientovu toleranciu [24,25]. V ostatných 20 rokoch bol efekt cvičenia na stimuláciu kostného rastu dobre dokumentovaný početnými autormi [26,27,28,29,30,31,24]. Vo väčšine prác boli sledované postmenopauzálne ženy, ktoré predstavujú skupinu populácie s najväčším rizikom úbytku kostnej hmoty a s ním spojené zvýšené riziko osteoporotickej fraktúry. Výsledky týchto štúdií, až na malé výnimky naznačujú, že cvičenie je efektívne na udržanie alebo zvýšenie kostnej hmoty [32]. Už v starších prácach napríklad Krolner a spol. sledovali 16 žien v menopauze, ktoré cvičili 8 mesiacov 1 hodinu dvakrát týždenne stredne veľkou intenzitou. Zaznamenali u nich zvýšenie obsahu minerálov v 3. až 5. lumbálnom stavci o $3,5 \%$, u necvičiacich klesol o $2,7 \%$. Neskôr Pruittová a spol. [24] sledovali vplyv záťažového tréningu

u žien 7 rokov po menopauze. Ženy randomizovane rozdelené na skupinu, ktorá trénovala trikrát týždenne (17 žien) a na kontrolnú skupinu (10 žien). Po 9 mesiacoch neboli zaznamenané žiadne zmeny v kostnej denzite na predlakti a krčku femuru v oboch skupinách, ale denzita v oblasti chrbtice sa zvýšila o $1,6 \%$ v trénujúcej skupine a znížila o $3,6 \%$ v kontrolnej skupine. Aj keď tieto rozdiely neboli významné, autori naznačujú, že záťažový tréning môže byť užitočný na udržanie kostnej hmoty u žien krátko po menopauze.

Na objasnenie potenciálnej interakcie medzi estrogénnym statusom a cvičebnou záťažou Notelovitz a spol. [33] zostavil randomizovaný pokus u 20 žien po chirurgickej menopauze. Ženy boli rozdelené na tie, ktoré užívali iba substitučnú hormonálnu liečbu ($0,625 \text{ mg}$ konjugovaných estrogénov denne) a ženy, ktoré okrem tejto liečby trikrát týždenne posilňovali. Po roku neboli zistené zmeny v lumbálnej denzite u žien užívajúcich len estrogény, avšak u zároveň cvičiacich žien došlo k zvýšeniu denzity o $8,3 \%$. Tiež sa zistilo zvýšenie v oblasti distálneho radia o $4,1 \%$ u cvičiacich žien, ale neboli zaznamenané zmeny u necvičiacich. Táto štúdia je jedna z prvých, ktorá demonštruje dramatický nárast kostnej hmoty v axiálnom aj periférnom skelete po fyzickej záťaži. Cvičenie môže pomôcť spomaliť stratu kosti vo včasnej menopauze, ale na zvýšenie kostnej hmoty sa zdá byť účinnejšia kombinácia cvičenia a substitučnej hormonálnej terapie.

Dalsky a spol. [32] porovnával účinky krátkodobého a dlhodobého cvičenia a obdobie po ukončení cvičenia. 35 postmenopauzálnych žien rozdelil na cvičiacu a kontrolnú skupinu. Cvičebný program zahŕňoval 3 razy týždenne 50–60 minút prechádzky, jogging, chôdzu do schodov a ľahký posilňovací tréning. Po 9 mesiacoch sa v cvičiacej skupine významne zvýšila denzita lumbálnej chrbtice o $5,2 \%$, bez zmien bola u kontrol. Po 22 mesiacoch sa zvýšila o $6,1 \%$ oproti východiskovým hodnotám u cvičiacich, ale poklesla o $1,1 \%$ u kontrol. Po 13 mesiacoch po ukončení cvičenia lumbálna denzita výrazne poklesla – bola vyššia len o $1,1 \%$ oproti vstupnej hodnote, aj napriek adekvátnej kalciovej suplementácii (1500 mg vápnika denne). Tento fakt jasne dokazuje, že cvičenie musí byť trvalé, aby sa udržalo dosiahnuté zvýšenie kostnej hmoty.

V súlade s týmito prácami aj v našej skupine postmenopauzálnych žien mal 12-mesačný cvičebný program pozitívny efekt na denzitu lumbálnej chrbtice a krčku femuru.

Postmenopauzálna osteoporóza sa vyznačuje zvýšením kostného metabolizmu. Popri osteoresorpcii sa zvyšuje aj osteoformácia, dynamická rovnováha týchto dejov je však narušená v prospech osteoresorpcie. V sére sa zvyšuje alkalická fosfatáza, osteokalcín a v moči deoxypyridinolín. V práci Rockwella a spol. [36] autori pozorovali zníženie hladiny vápnika a zvýšenie osteokalcínu v skupine premenopauzálnych žien priemerného veku 40 rokov, ktoré cvičili dvakrát týždenne po dobu 9 mesiacov. Podobné zmeny našli i v kontrolnej skupine, ale boli menej výrazné. Predpokladajú, že tieto zmeny sú odrazom zvýšeného kostného metabolizmu v dôsledku zvýšenej fyzickej aktivity u cvičiacich žien.

Sinaki a spol. [37] nezaznamenali významné zmeny v hladinách vápnika, fosforu, alkalické fosfatázy, kalcidúrie a hydroxyprolínu v moči v skupine 65 postmenopauzálnych žien, z ktorých 34 žien absolvovalo nezáťažový cvičebný program zameraný na posilňovanie extenzorov chrbta 5krát týždenne 24 mesiacov. Nešlo ani o významných zmien denzity lumbálnej chrbtice. Autor upozorňuje, že cvičebný program bol relatívne nízkej fyzickej námahy a nie každý program musí byť efektívny na spomalenie kostnej straty.

Prince a spol. [38] sledovali 168 postmenopauzálnych žien, ktoré boli viac ako 10 rokov po menopauze. Dve skupiny žien užívali kalcium v rôznych liekových formách, jedna skupina sa zároveň venovala aeróbnemu cvičebnému programu a jedna užívala len placebo. Našli pokles hydroxyprolínu a deoxypyridinolínu v sku-

pinách žien, ktoré užívali kalcium bez ohľadu na to, či zároveň cvičili a udávajú, že suplementácia vápnika spomaľuje kostnú resorpciu. Podobne Dalsky [34] u postmenopauzálnych žien nenašiel žiadne zmeny v hladinách osteokalcínu po 9-mesačnom cvičení napriek zvýšeniu denzity lumbálnej chrbtice. Naopak Nelsonová a spol. [39] na základe zvýšenia parathormónu a osteokalcínu po posilňovacom tréningu u 20 postmenopauzálnych žien vo veku 50 až 70 rokov v porovnaní s nezmenenými hodnotami parathormónu a znížením hladín osteokalcínu u kontrol (19 žien) predpokladajú, že kostná formácia sa zvyšuje fyzickou námahou.

Znižujúca sa fyzická aktivita s vekom môže viesť k redukcii svalovej hmoty, pretože čím menej intenzívne sú svalové kontrakcie, tým menší je aj objem svalstva. Svalová hmota a kostná hmota sú priamo závislé. Hmotnosť svalu vyjadruje silu, ktorou je kosť namáhaná a tak svalová hmotnosť je dôležitou determinantou kostnej masy. Tento názor je podporovaný niekoľkými pozorovaniami in vivo a pozitívnou koreláciou medzi kostnou denzitou lumbálnych stavcov a silou extenzorov chrbta [40]. Kladný efekt cvičenia na svalovú silu je v literatúre dobre dokumentovaný. V početných prácach sa skúmala aj vzťah svalovej hmoty a sily na veľkosť kostnej denzity. Doyle a spol. [41] porovnal hmotnosť sušiny tretieho lumbálneho stavca s ľavým musculus psoas u 46 pitvaných jedincov a našiel pozitívnu koreláciu, a to aj pri zohľadnení veku, telesnej výšky a hmotnosti. Aloia a spol. [42] porovnával celkový obsah vápnika v tele a index kostnej hmoty a svalovej hmoty. Neskôr v iných prácach autori zisťovali možný vzťah medzi kostnou denzitou a svalovou silou na miestach vystavených väčšej záťaži [43]. Napríklad BMD predlaktia je korelovaná so silou úchopu a sila extenzorov chrbta s denzitou lumbálnej chrbtice [30,31]. Sinaki a spol. [30] našli signifikantnú koreláciu medzi kostnou denzitou lumbálnej chrbtice a silou extenzorov chrbta u zdravých postmenopauzálnych žien. Táto korelácia bola konštantná, aj keď denzitu korelovali vekom. Ďalej ukázali, že ženy s vyššou úrovňou fyzickej aktivity mali väčšiu izometrickú silu extenzorov chrbta a vyššiu denzitu chrbtice ako ženy s nízkou fyzickou aktivitou. Tieto výsledky naznačujú, že existuje pozitívna závislosť medzi svalovou silou určitej svalovej skupiny a odpovedajúcou časťou skeletu.

S návaznosťou na tieto literárne údaje aj v našej skupine postmenopauzálnych žien mal 12-mesačný cvičebný program pozitívny efekt na svalovú silu sledovaných svalov.

Osteoporóza, najmä v oblasti axiálneho skeletu, je často sprevádzaná algickým syndrómom. Jedna z hlavných príčin chronickej osteoporotickej bolesti je svalová dysbalancia, vznikajúca na podklade kyfózy, prípadne kyfokoliózy chrbtice v dôsledku zníženia statickej funkcie kostného tkaniva [15,16,4]. Zvýšené napätie preťažovaného posturálneho svalstva má za následok jeho kontraktúru a ischemizáciu, vedúcu k bolestivému syndrómu. Fázie svalstvo je oslabené. Cieľená pohybová liečba pomáha znížiť napätie v príslušných svaloch, uvoľňuje kontraktúry, posilňuje utlmené svaly a prerušením blúdneho kruhu znižuje až odstraňuje bolesť [44]. V literatúre je relatívne málo prác zaoberajúcich sa ovplyvnením bolestivého syndrómu počas cvičebného programu. V práci Simkina a spol. [45] pri sledovaní 14 žien s postmenopauzálnou OP vo vekovom rozpätí 53–74 rokov, ktoré cvičili 5 mesiacov 3-krát týždenne a ich cvičebný program bol cieľový najmä na horné končatiny a stabilitu trupu, sa zaznamenala okrem signifikantného zvýšenia denzity distálneho radia aj signifikantná redukcia bolesti lumbálnej chrbtice. Harrison a spol. [14] sledovali 78 žien a našli signifikantné zmenšenie bolesti chrbta v skupine 37 žien po 4-ročnom cvičebnom programe nižšej záťaže v kombinácii s aeróbnymi aktivitami (chôdza, tanec). Zmenšenie bolesti pozitívne korelovalo s celkovým zvýšením kondície oproti skupine 36 žien, kde tieto zmeny neboli signifikantné. Preisingerová a spol. [27] v súbore žien vo veku 45 až 75 rokov, ktoré boli minimálne 1 rok po menopauze, porovnávala efekt cvičenia a hormonálnej substituovej liečby. U 47 žien, ktoré sa venovali cvičebnému programu trikrát

týždenne 20 minút po dobu 30 mesiacov, zaznamenala signifikantné zníženie bolesti chrbta v porovnaní s 38 ženami, ktoré užívali estrogény, a s 52 ženami kontrolnej skupiny. Pri hodnotení algického syndrómu chrbta v našom súbore sa zistil pokles intenzity bolesti v oboch skupinách žien. Výraznejšie zníženie bolesti chrbta u cvičiacich žien možno dávať do súvisu s cvičebným programom, ktorý bol zameraný popri zlepšení svalovej dysbalancie aj na zlepšenie držania tela [46]. Je zrejme, že na bolestiach pri OP sa podieľa aj psychická zložka [47].

Na základe neprítomnosti röntgenologických zmien v zmysle zlomeniny na telách stavcov hrudníkovej a drierkovej chrbtice možno cvičebný program v sledovanej skupine postmenopauzálnych žien v práci hodnotiť ako bezpečný bez rizika alebo len s minimálnym rizikom vzniku osteoporotickej zlomeniny.

Záver

Výskyt osteoporózy v populácii exponenciálne narastá vzhľadom k predlžujúcemu sa priemernému veku človeka. Preto je nesmierne dôležitá komplexná terapia osteoporózy.

Jedným z rozhodujúcich faktorov je popri diétnej a medikamentóznej terapii aj dostatočná fyzická aktivita, ktorá je nie vždy dostatočne docenená. Pritom práve primeraná fyzická aktivita sa môže považovať za prostriedok chrániaci skeletálnu integritu a zároveň pôsobí ako významný činiteľ v prevencii osteoporotických zlomenín.

V predloženej práci sa potvrdil kladný efekt vlastného cvičebného programu na denzitu lumbálnej chrbtice a krčku femuru. Výsledky tejto práce potvrdzujú, že znižovaniu svalovej hmoty a sily s pribúdajúcim vekom je možné zabrániť pohybovou aktivitou.

Tabuľka 1
Charakteristika súborov

	Priemerný vek (r)	Trvanie menopauzy (r)	Výška (cm)	Hmotnosť (kg)
A-cvičenie	63,1	14,5	161,7	75,6
n = 36	±7,5 (51–70)	±7,3 (4–23)	±5,5 (150–177)	±10,2 (58–92)
K-kontroly	64,5	16,3	160,3	73,2
n = 33	±8,2 (55–71)	±7,7 (5–24)	±5,8 (151–176)	±10,1 (53–94)

n – počet

r – roky

hodnoty sú priemery ± smerodajná odchýlka

Tabuľka 2
Hodnoty T-skóre a Z-skóre v sledovaných súboroch

	A-cvičenie n = 36	K-kontroly n = 33
L1–L4		
T-skóre	–3,65 ± 1,84	–3,60 ± 1,79
Z-skóre	–1,75 ± 0,83	–1,72 ± 0,98
Proximálny femur		
T-skóre	–1,71 ± 0,85	–1,84 ± 0,96
Z-skóre	–0,76 ± 0,75	–0,89 ± 0,80

n – počet

hodnoty sú priemery ± smerodajná odchýlka

Tento program využíva zostavu submaximálnej intenzity cvičenia, vyznačuje sa bezpečnosťou s dôrazom na nutnosť pravidelnosti pohybovej aktivity.

Pre tieto dôvody je potrebné presadzovať trvalú pohybovú liečbu ako neoddeliteľnú súčasť preventívnych a liečebných opatrení u pacientov s osteoporózou.

Vlastná cvičebná zostava a ďalšie podrobné tabuľky u autorky.

Tabuľka 3
Kostná densita lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru
a % zmeny o rok

Denzita (g/cm ²)	A-cvičenie n = 36	K-kontroly n = 31
L1-L4		
0 mes.	0,681 ± 0,132	0,704 ± 0,144
12 mes.	0,708 ± 0,116	0,722 ± 0,146
% zmeny	+4,02 ± 4,61**	+2,63 ± 4,05*
Proximálny femur		
0 mes.	0,723 ± 0,104	0,692 ± 0,113
12 mes.	0,747 ± 0,092	0,712 ± 0,102
% zmeny	+3,35 ± 4,30*	+2,96 ± 4,03

Hodnoty sú priemery ± smerodajná odchýlka

*p < 0,05; **p < 0,01

Tabuľka 4
Svalový test (podľa Jandu) v priebehu sledovania

Pohyb (hlavné svaly)	A-cvičenie n = 36	K-kontroly n = 31
Extenzia trupu (erector spinae, quadr. lumborum)		
0 mes.	3,28 ± 0,26	3,43 ± 0,36
6 mes.	3,66 ± 0,12*	3,60 ± 0,28
12 mes.	3,97 ± 0,42**	3,40 ± 0,32
Flexia trupu (rectus abdominis)		
0 mes.	3,06 ± 0,31	3,14 ± 0,25
6 mes.	3,65 ± 0,21*	3,04 ± 0,28
12 mes.	3,71 ± 0,33**	3,03 ± 0,39
Extenzia bedier (gluteus maximus)		
0 mes.	3,45 ± 0,24	3,58 ± 0,36
6 mes.	3,88 ± 0,35	3,62 ± 0,22
12 mes.	4,13 ± 0,33*	3,57 ± 0,44
Extenzia kolien (quadriceps femoris)		
0 mes.	3,72 ± 0,36	3,79 ± 0,24
6 mes.	3,93 ± 0,24	3,80 ± 0,42
12 mes.	4,02 ± 0,33	3,78 ± 0,32

Hodnoty sú priemery ± smerodajná odchýlka

*p < 0,05; **p < 0,01

Tabuľka 5
Hodnotenie bolesti chrbta pomocou vizuálnej analógovej škály (VAŠ)

VAŠ (cm)	A-cvičenie n = 36	K-kontroly n = 31
0 mes.	3,93 ± 2,01	3,85 ± 2,01
3 mes.	3,20 ± 1,69	3,41 ± 1,98
6 mes.	2,45 ± 1,87**	3,03 ± 2,08*
9 mes.	2,51 ± 2,01*	3,16 ± 1,82*
12 mes.	2,55 ± 1,89*	3,63 ± 2,13

Hodnoty sú priemery ± smerodajná odchýlka

*p < 0,05; **p < 0,01

Tabuľka 6
Biochemické markery kostnej formácie – osteokalcín(OC) a kostnej rezorpcie – deoxypyridinolínu(DPYR) v priebehu sledovania

Parameter	A-cvičenie n = 36	K-kontroly n = 31
OC v sére (ng/ml)		
0 mes.	6,23 ± 1,92	6,02 ± 1,73
6 mes.	7,26 ± 1,76*	6,79 ± 1,65*
12 mes.	6,89 ± 1,65	6,09 ± 1,89
DPYR v moči (μmol/mmol kreat.)		
0 mes.	16,12 ± 9,43	15,94 ± 7,07
6 mes.	10,93 ± 5,37**	12,18 ± 8,15*
12 mes.	9,71 ± 6,29**	11,72 ± 6,84*

Hodnoty sú priemery ± smerodajná odchýlka

*p < 0,05; **p < 0,01

Literatúra

1. Reginster JY, Delmas PD. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. In: Rizoli R, eds: Atlas of Postmenopausal Osteoporosis, London, Science Press, 2004:63–64.
2. Kolektív autorov. Pohybový systém a zálež. Praha, Grada Publishing, 1997: 167–178.
3. Rodan P. Pohybová aktivita a liečebná rehabilitácia v prevencii a liečbe osteoporózy. Rehabilitácia 1998;4:229–231.
4. Wendlová J, Wendl J. Didaktika a metodika liečebného telocviku pre pacientov s osteoporózou. Osteologický bulletin 1997;2:49–51.
5. Zbojan L, Čelko J, Strebingrová E. Možnosti a využitie antigravitačnej relaxácie vo fyziatricko-rehabilitačnej liečbe bolestivých stavov pohybového aparátu. Rehabilitácia 1991;2:71–85.
6. Zvarka J. Rehabilitácia pri osteoporóze. Čes Reumatol 1997;1:18–21.
7. Zvarka J. Rehabilitácia pri osteoporóze. In: Rovenský J a kol: Rheumatológia v teórii a praxi V. Martin, Osveta, 1998:973–977.
8. Zvarka J. Zásady rehabilitácie pri osteoporóze. In: Spustová V: Osteoporóza. Bratislava, SAP, 1998: 116–121.
9. Sinaki M. Critical appraisal of physical rehabilitation measures after osteoporotic vertebral fracture. Osteoporos Int 2003;14:773–779.
10. Gúth A a kol. Výchovná rehabilitácia alebo ako učiť školu chrbtice. Bratislava, LIEČREH, 1999:34–88.
11. Preisinger E. Physikalische Therapie bei Osteoporose. Wien Med Wochenschr 1994;144:612–618.
12. Rašev E. Koordinované cvičenie v liečbe segmentálnej instability chrbtice a váhových kĺbov ako proprioceptívna posturálna terapia. Rehabilitácia 1999;1:14–25.
13. Gúth A. Vyšetrovacie a liečebné metodiky pre fyzioterapeutov. Bratislava, LIEČREH 1995:219–249.
14. Harrison JE, Chow R, Dornan J et al. Evaluation of a program for rehabilitation of osteoporotic patients 1993;3:13–17.

15. Riggs BL, Melton LH. Osteoporosis. Etiology, diagnosis and management, New York, Raven Press, 1988:501.
16. Vojtaššák J. Osteoporóza-príčiny bolesti a možnosti liečby. Revue profesionálnej sestry 1997;2:11–12.
17. Martuliak I, Priečinská L. Liečba bolesti pri osteoporóze. Slovakoforma Revue 1999;2:61–63.
18. Broulík P. Bolesť spôsobená osteoporózou a jej ovplyvnenie. Remedia 1995; 1–2:56.
19. Takashi M, Shin-ichiro T, Yukihide I. Positive relationship between bone mineral density and low back pain in middle-aged women. European spine journal 2003; 10:1007.
20. Janda V. Vyšetřování hybnosti. 3rd ed. Praha, Avicenum, 1981:259.
21. Buxsein ML, Marcus R. Overview of exercise and bone mass. Rheumatic Disease Clinics of North America 1994;3:787–801.
22. Bassey EJ, Ramsdale SJ. Increase in femoral bone density in young women following high-impact exercise. Osteoporosis Int 1994;4:72–75.
23. Sinaki M, Mikkelsen B. Postmenopausal spinal osteoporosis: Flexion versus extension exercises. Arch Phys Med Rehabil 1984;65:593–596.
24. Pruitt LA, Jackson RD, Bartels RJ, Lehnhard HJ. Weight-training effects on bone mineral density in early postmenopausal women. J Bone Miner Res 1992; 2:179–185.
25. Letkovská A, Masaryk P, Wendl J. Osteoporóza. In: Rovenský J, Máliš F a kol., Pokroky v reumatológii. Martin, Osveta, 1994:44–59.
26. Bassey EJ. Exercise in primary prevention of osteoporosis in women. Ann Rheum Dis 1995;54:861–862.
27. Preisinger E et al. Prävention der postmenopausalen Osteoporose: Östrogensubstitution versus Krankengymnastik. Phys Rehab Cur Med 1994;4:2006–2010.
28. Heislein DM, Harris BA, Jette AM. A strength training program for postmenopausal women: A pilot study. Arch Phys Med Rehabil 1994;75:198–204.
29. Martin D, Notelovitz M. Effects of aerobic training on bone mineral density of postmenopausal women. J Bone Miner Res 1993;8:931–936.
30. Sinaki M, Offord K. Physical activity in postmenopausal women: Effect of back muscle strenght and bone mineral density of spine. Arch Phys Med Rehabil 1988;69:277–280.
31. Smith EL, Gilligan C, Mc Adam M et al. Deterring bone loss by exercise intervention in premenopausal and postmenopausal women. Calcif Tissue Int 1989; 44:312–321.
32. Bérard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. Osteoporosis Int 1997;7:331–337.
33. Notelovitz M, Martin D, Tesar R et al. Estrogen therapy and variable-resistance weight training increase bone mineral in surgically menopausal women. J Bone Miner Res 1991;6:583–590.
34. Dalsky JP, Stroke KS, Ehsani AA et al. Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. Ann Intern Med 1988; 108:824–828.
35. Kent N. Markery kostného obratu. Osteologický bulletin 1997;4:122–128.
36. Rockwell J, Sorensen A, Baker S et al. Weight training decreases vertebral bone density in premenopausal women: A prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:988–993.
37. Sinaki M, Wahner H, Offort KP et al. Efficacy of nonloading exercises in prevention of vertebral bone loss in postmenopausal women: A controlled trial. Mayo Clin Proc 1989;64:762–769.
38. Prince R, Devine A, Dick I et al. The effect of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. J Bone Miner Res 1995;7:1068–1075.
39. Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti ChM et al. Effects of high intensity strenght training on multiple risc factors osteoporotic fractures. JAMA 1994;272: 1909–1914.
40. Smith EL, Reddan W, Smith PE. Physical activity and calcium modalities for bone mineral increase in aged women. Med Sci Sports Exerc 1981;13:60–64.
41. Doyle F, Brown J, Lachance C. Relation between bone mass and muscle weight. Lancet 1970;1:391–393.
42. Aloia JF, Cohn SH, Ostuny JA et al. Prevention of involutional bone loss by exercise. Ann Intern Med 1978; 89:356–358.
43. Ayalon J, Simkin A, Leichter I, Raifmann S. Dynamic bone loading exercise for postmenopausal women: effect on the density of the distal radius. Arch Phys Med Rehabil 1987; 68:280–283.
44. Vojtaššák J, Huraj E. Bolesti chrbtice pri osteoporóze v ortopedickej praxi. Acta Chir Orthop Traum Czech 1987;3:266–271.
45. Simkin A, Ayalon J, Leichter I. Increased trabecular bone density due to bone-loading exercises in postmenopausal osteoporotic women. Calcif Tissue Int 1987;40:59–63.
46. Doering ThJ. Diagnostika a liečba osteoporózy. Rehabilitácia 1996; 29:44–46.
47. Broulík P. Příčiny bolesti vyvolané osteoporózou. Bolest 1998;1–3:72–73.

inzerát Biomin

Význam sexuálních steroidů pro integritu skeletu

I. ŽOFKOVÁ, K. ZAJÍČKOVÁ

Endokrinologický ústav a 3. lékařská fakulta UK, Praha

SOUHRN

Žofková I., Zajíčková K.: **Význam sexuálních steroidů pro integritu skeletu.**

Sexuální steroidy svým významem pro kost převyšují klasické osteotropní systémy parathormon – $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D a somatotropin – IGF-I. Estrogen působí na několika úrovních kostní remodelace a je stejně významným prediktorem kostní hmoty u žen i u mužů. Mimořádný význam estrogenu pro integritu kosti obou pohlaví pravděpodobně souvisí s vývojem specifických jaderných receptorů v časně fázi evoluce dávno před vznikem receptorů androgenních. Autoři prokázali asociaci cirkulujících prekurzorů sexuálních steroidů s kandidátními geny pro kostní hmotu. Tato vazba podporuje hypotézu o společné evoluci dvou významných funkčně propojených systémů – skeletu a reprodukce. V přehledu je věnována pozornost mechanismům účinků sexuálních steroidů ve fyziologii a v procesu stárnutí kostí.

Klíčová slova: sexuální steroidy – estrogen – testosteron – dehydroepiandrosteron – androstendion – kostní remodelace – kandidátní geny kostního metabolismu – evoluce.

SUMMARY

Žofková I., Zajíčková K.: **Importance of sexual steroids for integrity of the skeleton.**

Importance of sexual steroids for the skeleton exceeds that of other classic calciotropic systems such as parathyroid hormone – $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D or somatotropin – IGF-I. Estrogen acts at several levels of bone remodeling and it is a potent predictor of bone mass in women as well as in men. Extraordinary importance of estrogen for integrity of male and female skeleton is probably connected with development of specific nuclear receptors early in the evolution, long ago before androgen receptors. Authors observed association between circulating precursors of sex-steroids and some candidate genes for bone mass. This association strengthens the hypothesis on common evolution of both important interrelating systems – the skeleton and reproduction. In this review the attention is devoted to mechanisms of sex-steroid action and their role in the processes of bone development and aging.

Keywords: sexual steroids – estrogen – testosterone – dehydroepiandrosterone – androstenedione – bone remodeling – candidate genes for bone metabolism – evolution.

Osteologický bulletin 2004;9(4):127–129

Adresa: prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1

Došlo do redakce: 1. 9. 2004

Úvod

Involuční osteoporóza je považována za jedno z nejzávažnějších onemocnění souvisejících se stárnutím. Postihuje 35 % postmenopauzálních žen bílé populace a 19 % mužů. Osteoporóza významně zvyšuje morbiditu i mortalitu postižených jedinců neboť je spojena s vysokým rizikem fraktur.

Hlavními hormonálními okruhy regulujícími kostní metabolismus jsou sexuální steroidy (estrogeny, androgeny a jejich prekurzory) a systémy somatotropin – IGF-I a PTH – $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D₃.

Vývoj problematiky. Vysoký výskyt osteoporózy u postmenopauzálních žen a zmírnění ztráty kostní hmoty při substituci estrogeny jsou dávno známá pozorování. V roce 1998 Riggs a spol. [1] poukázali na širší patogenetický význam deficitu estrogenů – při vzniku časně (akcelerované) i pozdní (pomalé) ztráty kostní hmoty u žen a na význam estrogenů pro integritu kosti mužské.

Zdroje sexuálních steroidů u žen. Estrogeny jsou tvořeny z 95 % v ovariu, zbytek vzniká periferní konverzí z androgenů. Testosteron je v premenopauze syntetizován z 25 % v ovariu, z 25 % v nadledvině a z 50 % periferní konverzí. Substráty (meziprodukty) pro intra- i extragonadální syntézu sexuálních steroidů jsou C19 androgeny, z nichž DHEA je produkován převážně v kůře nadledviny, zatímco δ^4 -androstendion v nadledvině a ovariu.

Sexuální steroidy jsou syntetizovány také v kosti, kde byly identifikovány klíčové enzymy steroidogeneze aktivované $1,25(\text{OH})_2$ vitaminem D a inhibované glukokortikoidy. Jsou jimi 17 β hydroxysteroid dehydrogenáza (pro syntézu testosteronu z androstendionu), aromatáza (pro konverzi androgenu na estrogen) a 5 α reduktáza (pro syntézu dihydrotestosteronu). Lokálně produkované sexuální steroidy mají v kosti významnou parakrinní funkci [2].

Molekulární mechanismy působení estrogenu na kost

Estrogen ovlivňuje kost přímo prostřednictvím α a β receptorů jaderných, cytosolových a membránových na osteoblastech, osteoklastech a osteocytech. Molekula estrogenního receptoru (ER) je obdařena jednou doménou pro vazbu na DNK a dvěma doménami pro vazbu transkripčních faktorů. Neaktivní estrogenní receptor (ER) je vázán na heat shock protein.

Aktivace ER – genomický a nengenomický efekt estrogenu.

Po stimulaci ER dochází k uvolnění heat shock proteinu a ke vzniku komplexu ligand/receptor, jenž je dimerizován a konformován. Poté dochází k odkrytí domény pro vazbu na ERE (estrogen response element) v promotorové oblasti cílového genu a na AP-1 lokusu DNK [3]. Kromě klasického ERE a AP-1 se při aktivaci receptoru mohou uplatnit i další transkripční faktory, jaderný faktor NF κ B a Sp1, a to nezávisle na ERE (*obr. 1*) [4,5]. Genová transkripce je indukována interakcí koaktivátorů a korepresorů s aktivací funkcí AF-1 nebo AF-2. Zatímco AF-1 je nezávislá na ligandu, AF-2 se váže na specifický ligand a určuje tak tkáňovou specifitu hormonu [6]. Sekreční odpověď indukovaná genomicky je pomalá. Rychlý, nengenomický efekt je zprostředkován membránovými receptory cílových buněk s účastí G-proteinů a následnou aktivací kalciových kanálů, adenylátcyklázy, fosfolipázy C a tyrosin kinázy [7].

Cílovými tkáněmi estrogenu jsou ženské reprodukční orgány včetně ovarií, testes, ale i další tkáně s 10–1 000krát nižším počtem receptorů, jimiž jsou hypofýza, mozek, nadledvina, endotel a svalovina cévní stěny (aktivace syntázy vazodilatačního působku NO), játra (útlum produkce LDL cholesterolu a vzestup hladiny HDL-cholesterolu), plíce, prostata, ledvina a kost [8].

Vliv estrogenu na kost

Estrogen tlumí kostní resorpci přímým působením na ER α a ER β . Obě formy receptorů mají stejné vazebné domény, ale ER β má efekt částečně antagonistický, takže vyřazení ER β obvykle zvýší citlivost ER α na estrogen [9]. ER α byly prokázány v kosti kortikální, zatímco ER β v kosti trabekulární. Prvé jsou kódovány na 6. chromosomu a polymorfismy XbaI a PvuII, druhé na 14. chromosomu. Estrogen prostřednictvím ER α tlumí apoptózu osteocytů a tím senzibilizuje mechanostat – zpětnovazební zařízení na osteocytech, které aktivuje kostní resorpci nebo novotvorbu v závislosti na objemu kostní hmoty. V menopauze v důsledku snížené citlivosti mechanostatu, zařízení indukujícího novotvorbu nebo ztrátu kosti v závislosti na aktuálním stavu kostní hmoty, dochází k nepříznivému poměru mezi přírůstkem a ztrátou kosti ve prospěch jejího úbytku [10].

Estrogen tlumí produkci osteoresorpčních cytokinů (IL-1, IL-6, TNF- α , GM-CSF) a PGE₂ monocytů i kostními buňkami [11, 12]. Blokuje expresi NF κ B (RANKL) v osteoblastech, tlumí diferenciaci a aktivaci osteoklastů a indukuje jejich apoptózu. Stimuluje produkci protiregulačního peptidu osteoprotegerinu (OPG) [4]. Výsledným efektem je zpomalení resorpce kosti. Estrogen také zvyšuje počet a mitogenní aktivitu osteoblastů, prodlužuje fázi novotvorby kosti a stimuluje syntézu prokolagenu. Fyziologický význam estrogenu spočívá i ve stimulaci produkce insulin-like-growth faktoru (IGF)-I a 1,25(OH)₂ vitaminu D a v senzibilizaci jejich receptorů.

Fyziologický význam estrogenu pro kost

Estrogen spolu s androgeny zrychluje pubertální zrání a sexuální dimorfismus skeletu, růst kosti do délky, periostální apozice a ztlustění trabekul. Spolu s androgeny a růstovými faktory urychluje nárůst kostní hmoty (peak bone mass) u obou pohlaví a zpomaluje její úbytek během stárnutí [13]. Zajišťuje integritu kostní mikroarchitektury. Estrogen je prvořadým prediktorem kostní hmoty, a to i u mužů [14].

Důsledkem fyziologického deficitu estrogenu u žen je menopauza. Z hlediska kostního metabolismu je třeba rozlišovat její čas-

nou a pozdní fázi. V prvních 4–5 letech po ztrátě menstruačního cyklu dochází k remodelační nerovnováze, kdy se resorpce kosti v důsledku zvýšení aktivační frekvence (zmnožení kostních remodelačních jednotek) zrychlí až o 90 %, zatímco formace se zrychlí jen o 45 % [15]. Současně je významnou měrou tlumena funkce mechanostatu. Důsledkem těchto změn je ztráta převážně trabekulární kosti. Později (10–15 let po menopauze) dochází k útlumu osteoblastické funkce, ke zpomalení syntézy 1,25(OH)₂ vitaminu D a v důsledku negativní bilance kalcia k druhotné hyperparatyreóze. V této fázi ubývá především kost kortikální [16].

Estrogen a mužská kost

Estrogen je dominantním hormonem kontroly kostní resorpce a mechanostatu i u mužů. U ER α knockoutovaných myších samců byl pozorován 25% úbytek kostní hmoty a zástava růstu dlouhých kostí. Pozitivní účinek testosteronu je částečně zprostředkován estrogény vznikajícími z androgenů působením tkáňové aromatázy. Knockout genu pro aromatázu má za následek snížení objemu trabekulární kosti [17].

Androgeny a kost

Podobně jako estrogény pozitivně ovlivňují kost obou pohlaví, androgeny působí i na kost ženskou, a to prostřednictvím receptorů v osteoblastech, osteoklastech a osteocytech [18]. Ukazuje se, že významnou roli mají androgeny produkované přímo v kosti působením 5 α -reduktázy a 17 β -hydroxysteroid-dehydrogenázy. Na kost působí nejen přímo, ale i prostřednictvím estradiolu a estro-
stronu, na něž jsou konvertovány.

Také odpověď kosti na androgen je jednak pomalá, indukovaná aktivací osteoklastických jaderných receptorů a jednak okamžitá, zprostředkovaná negenomicky membránovými receptory. Androgeny, podobně jako estrogény, tlumí produkci osteoresorpčních cytokinů a odpověď kosti na osteoresorpční působení parathormonu. Naopak pozitivně ovlivňují aktivitu osteoprotegerinu a proliferaci a mitogenní aktivitu osteoblastů. Androgeny významnou měrou ovlivňují kostní metabolismus zvýšením exprese růstových faktorů a jejich receptorů, především IGF-I, TGF (transforming growth factor) α a TGF β [19]. Výsledkem je posun rovnováhy kostní remodelace ve prospěch novotvorby. Androgeny mimoto zlepšují bilanci kalcia v organismu stimulací vstřebávání iontu ve střevě. Specifickým projevem vlivu androgenů je vzestup periostální apozice kosti, efekt, který výrazně diferencuje kost mužskou a ženskou.

Význam nedostatku androgenů pro mužskou a ženskou kost

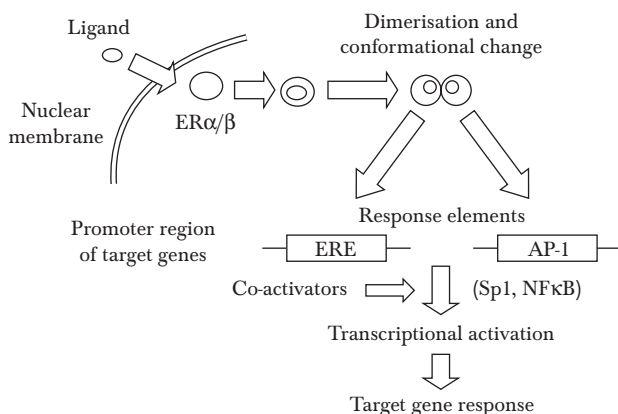
Fyziologický pokles hladin androgenů u mužů je projevem andropauzy, jež v důsledku pozvolného útlumu produkce testosteronu i estrogenu vede k poklesu formační a vzestupu resorpční aktivity a ke ztrátě kostní hmoty. Současně v důsledku vzestupu hladin SHBG klesá biologická dostupnost sexuálních steroidů. Pulzatilní sekrece somatotropinu se oploštuje a klesá produkce IGF-I a IGF binding proteinu-3. Fyziologické zpomalení metabolisme vitaminu D v průběhu stárnutí vede k druhotné hyperparatyreóze a k dalšímu zrychlení ztráty kortikální kosti. Důsledkem dlouhodobého nedostatku androgenů nebo rezistence jejich receptorů u mužů i u žen je zrychlení kostní remodelace a vznik osteoporózy [20].

Genetická kontrola syntézy sexuálních steroidů a její souvislost s kontrolou kostního metabolismu

Je známo, že transport a štěpení cholesterolu jsou kódovány genem pro mitochondriální enzym – CYP11A1 (polymorfismus P450). Iniciální fáze steroidogeneze, syntéza 17-OH pregnenolonu a DHEA je pak determinována genem pro CYP17 [21], zatímco syntéza dalších mezičlánků androstendionu a testosteronu je kódována geny pro 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenázu a 17-hydroxysteroidní dehydrogenázu a genem pro CYP19 [22]. Syntéza estrogenu je pod kontrolou genu pro aromatázu.

Obr. 1

Estrogenní signalizace – genomický účinek. Ligand – 17 β -estradiol po přesunu k jádru vytvoří komplex s estrogenním receptorem (ER). Následuje dimerizace a konformační změna v transkripčně kompetentní komplex, který se váže na responsivní prvky v cílovém genu citlivém na estrogen. Mimo klasické ERE a AP-1 lokusy existují další transkripční faktory – NF κ B a Sp1, které mohou reagovat s estrogenními receptory a modulovat genovou transkripci (podle: J. E. Compstonové [27]).



Předmětem našeho výzkumu bylo sledování vztahů mezi hladinami sexuálních steroidů, především jejich prekurzorů k vybraným kandidátním genům pro osteoporózu. Asociační studie provedené na souboru nesubstituovaných postmenopauzálních žen přinesly průkaz vazby některých jednotlivých kroků steroidogeneze k těmto genům. Překvapivým zjištěním byla vazba časné fáze steroidogeneze – produkce DHEA z cholesterolu ke genům pro VDR (Fok I polymorfismus) [23] a ke genu pro apolipoprotein E (ApoE) [24]. Nejvyšší hladiny dehydroepiandrosteronu byly zaznamenány u nositelů genotypů Ff a E3/4. Další krok steroidogeneze – produkce androstendionu byl vázán na gen pro ER α [25] a na gen pro kalcitoninový receptor [26]. Konečná fáze steroidogeneze – produkce testosteronu byla pak vázána na gen pro ApoE [24]. Syntéza a metabolismus nejvýznamnějších osteotropních hormonů – sexuálních steroidů jsou tedy pravděpodobně determinovány polygenně se spoluúčastí kandidátních genů pro kostní metabolismus.

Z dosavadních poznatků i z našich výsledků vyplývá, že mezi sexuálními steroidy a kostí je vzájemná funkční vazba vysvětlitelná společnou evolucí reprodukčního systému a kalciového metabolismu. Již u ptáků reprodukce závisí na mineralizaci vaječné skořápky. Genetická kontrola steroidogeneze a kalciového metabolismu stejnými geny je pravděpodobně projevem společné evoluce dvou významných a funkčně propojených systémů – skeletu a reprodukce. Tuto hypotézu by posílila identifikace dalších společných genů pro kost a steroidogenezi. Výzkum v budoucím desetiletí bude také pravděpodobně směřovat k hledání nových modulátorů ER se selektivním účinkem na kost a k jeho využití v léčbě mužské osteoporózy. Klinický význam by mohla mít aplikace estrenu, „ideálního“ syntetického estrogenu s minimálními vedlejšími účinky, působícího negenomickým mechanismem. Hlubší poznání patofyziologie pubertální kosti umožní využít selektivní sexageny k modulaci nárůstu kostní hmoty v peripubertálním věku.

Genotypizace [cit. 26] byla podpořena grantem NR/7827-3 IGA MZ České republiky.

Literatura

- Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763–73.
- Eyre LJ, Bland R, Bujalska IJ, et al. Characterization of aromatase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase expression in rat osteoblastic cells. *J Bone Miner Res* 1998;13:996–1004.
- McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev* 1999;20:321–44.
- Stein B, Yang MX. Repression of the interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF kappa B and C/EBP beta. *Mol Cell Biol* 1995;15:4971–79.
- Porter W, Seville B, Horvik D, Safe S. Functional synergy between the transcription factor Sp1 and the estrogen receptor. *Mol Endocrinol* 1997;11:1569–80.
- Jenster G. Coactivators and corepressors as mediators of nuclear function: an update. *Med Cell Endocrinol* 1998;143:1–7.
- Simoncini T, Genazzani AR. Non-genomic actions of sex steroid hormones. *Eur J Endocrinology* 2003;148:281–92.
- Mosselman S, Polman J, Dilema R. ER β : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996;392:49–53.
- Kuiper GGJM, Van Den Bemd GCM, Van Leeuwen JPTM. Estrogen receptor and the SERM concept. *J Endocrinol Invest* 1999;22:594–603.
- Frost HM. The role of changes in mechanical usage set points in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1992;7:253–61.
- Ralston SH, Russell RGG, Gowen M. Estrogen inhibits release of tumor necrosis factor from peripheral blood mononuclear cells in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1990;5:983–88.
- Pacifici R, Brown C, Puscheck E, et al. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5134–38.
- Bonjour JP, Rizzoli R. Bone acquisition in adolescence. In: Osteoporosis, ed. Marcus R, Feldman D, Kelsey J. San Diego, CA: Academic, 1996:465–76.
- de Ronde W, Pols HAP, van Leeuwen JPTM, de Jong FH. The importance of oestrogens in males. *Clin Endocrinology* 2003;58:529–42.
- Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115–37.
- Ledger GA, Burritt MF, Kao PC. Abnormalities of parathyroid hormone secretion in elderly women that are reversible by short term therapy with 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:211–16.
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23:279–302.
- Abu E, Horner A, Kusec V, et al. The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3493–97.
- Kasperk C, Wergedal JE, Farley JR, et al. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology* 1989;124:1576–79.
- Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell HJ. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six months' treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 1997;12:472–78.
- Huang J, Ushiyama T, Inoue K, et al. Possible association of CYP17 gene polymorphism with the onset of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:721–24.
- Durocher F, Morrisette J, Labrie Y, et al. Mapping of the HSD17B2 gene encoding type II 17 α -hydroxysteroid dehydrogenase close to D16S422 on chromosome 16q24.1-q24.2. *Genomics* 1995;25:724–26.
- Žofková I, Hill M, Zajíčková K. Dehydroepiandrosterone status in postmenopausal women is determined by the gene for the vitamin D receptor. *Horm Metab Res* 2002;34:127–31.
- Žofková I, Zajíčková K, Hill M. The estrogen receptor alpha gene determines serum androstenedione levels in postmenopausal women. *Steroids* 2002;67:815–19.
- Žofková I, Zajíčková K, Hill M, Hořínek A. Apolipoprotein E gene determines serum testosterone and dehydroepiandrosterone levels in postmenopausal women. *Eur J Endocrinology* 2002;147:503–06.
- Žofková I, Zajíčková K, Hill M. Postmenopausal serum androstenedione levels are associated with the calcitonin receptor gene polymorphism T1377C. A pilot study. *J Endocrinol Invest* 2004:27.
- Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiological Res* 2001;81:419–47.

Dominantní vlivy akcelerující nebo retardující řídnutí a houstnutí kortikalis

M. PETRTÝL, J. DANEŠOVÁ

České vysoké učení technické v Praze, Fakulta stavební, Laboratoř biomechaniky a biomateriálového inženýrství

SOUHRN

Petrtyl M., Danešová J.: **Dominantní vlivy akcelerující nebo retardující řídnutí a houstnutí kortikalis.**

Předložená práce je zaměřena na exaktní analýzy procesů houstnutí a řídnutí kortikalis. Originálním způsobem je ukázáno, jak **matematický model komplexního biomechanického systému** (na příklad kompakty) umožňuje exaktně predeterminovat a definovat základní dominantní vlivy, řídicí její houstnutí a řídnutí. Rychlosti biochemických reakcí při procesech úbytku kortikalis nebo jejího tvoření jsou **ovlivňovány nejenom chemickými a genetickými účinky, ale i účinky mechanickými** (biomechanickými). I když „příroda neví“ o existenci kladných nebo záporných znamének, které jsou součástí exaktních modelů – „obrazů přírody“ – „cítí“ jejich existenci a velmi citlivě na ně reaguje. Signum (znaménka) změn napětí (resp. signum změn deformací) predeterminují dominanci vlivů akcelerujících nebo zpomalujících houstnutí nebo řídnutí tkáně. K houstnutí kortikalis dochází, když celkové objemové změny η_j (sledované reaktantní složky) jsou záporné ($\eta_j < 0$), tj. když se objem hmotnostní jednotky zmenší. Řídnutí nastává, když celkové objemové změny η_j (sledované reaktantní složky) jsou kladné ($\eta_j > 0$), tj. když se objem hmotnostní jednotky zvětší. Proces houstnutí a řídnutí v kosti závisí nejenom na dominanci objemových změn, ale i na změnách napětí v jejím elementu. Změnou napětí Δp lze proces houstnutí nebo řídnutí ve tkáni urychlit nebo zpomalit. Jestliže změny mechanického napětí v kosti jsou **záporné**, dochází k retardaci jejího houstnutí a k akceleraci jejího řídnutí. Jestliže změny mechanického napětí v kosti jsou **kladné** dochází k akceleraci jejího houstnutí a k retardaci jejího řídnutí. V presentovaném exaktním „obrazu“ houstnutí a řídnutí kortikalis je prokázáno jak **dominantní a nezastupitelnou roli sehrává dynamické namáhání tkání**. Dosažené výsledky jsou využitelné v klinické praxi.

Klíčová slova: biomechanika – biochemie – kortikalis – houstnutí/řídnutí kosti – regulátory houstnutí/řídnutí – rychlost houstnutí/řídnutí – změny napětí – objemové změny – retardace houstnutí/řídnutí kosti – akcelerace houstnutí/řídnutí kosti.

SUMMARY

Petrtyl M., Danešová J.: **The dominant influences accelerating or retarding the changes in cortical density.**

Limit cycles of bone remodelling are regulated biomechanically and biochemically (genetically). The speeds of biochemical reactions (i.e. the speeds of intense metabolic processes) depend on the volume changes of molecular mixtures and on the stress changes in a bone element. Processes of density depend on both the dominant volume changes of molecular mixtures and stress changes. The resultant speed of the j^{th} biochemical reaction, which forms part of biochemical (metabolic) processes in the bone tissue (in the remodelling limit cycle) is dependent on the **product of speeds** of the biochemical reaction initiated biochemically (resp. genetically) and on the speeds of chemical reaction initiated biomechanically. The j^{th} biochemical reaction is influenced by the internal – primary chemical (genetical) effects and the external – biomechanical effects, i.e. stress changes Δp . The density of bone can be increasing when the stress changes in bone have the positive signum. The dynamic stress/strain changes in bone play the dominant role at both the thickening and thinning processes. The presented results are useful for clinical purposes.

Keywords: biomechanics – biochemics – corticis – grow of bone density – bone structural regulators – speed of bone density – stress changes – volume changes – retardation/acceleration of bone density.

Osteologický bulletin 2004;9(4):130–135

Adresa: Prof. Ing. Miroslav Petrtyl, DrSc., České vysoké učení technické v Praze, Fakulta stavební, katedra stavební mechaniky, Laboratoř biomechaniky a biomateriálového inženýrství, Thákurova 7, 160 00 Praha 6, e-mail: petrtyl@fsv.cvut.cz

Došlo do redakce: 25. 6. 2004

1. Úvod

Remodelační procesy v kortikalis probíhají v limitních cyklech střídáním intenzivních biochemických reakcí se slabě stacionárními stavy [1,2]. Existence slabě stacionárních stavů je podmínkou následných intenzivních metabolických procesů (biochemických reakcí) a naopak.

Během biochemických reakcí dochází v uvažovaném objemovém mikro/nanoelementu kosti ke změnám koncentrací molekulárních směr. Tyto změny koncentrací jsou důsledkem komplexních metabolických procesů, které jsou **ovlivněny změnami exprese genů** (tj. v případech, kdy se uplatňuje genomový mechanismus) nebo jsou **důsledkem změn proteinů** (tj. změn jejich funkce uvnitř buňky), a to bez vlivu genů (obr. 1).

Kromě těchto dvou fundamentálních procesů (bez vlivu genů a s vlivem genů), existuje velmi důležitý **primární vliv mechanický/biomechanický**. Klein-Nulend, E. Burger dokázali [3], že při mechanicky iniciovaném toku extracelulární tekutiny v lakunách osteocytů, dochází ke stimulaci osteoreceptorů (integrinů α , β) a následně k produkci prostaglandinu PG2, který přispívá k re-

sorpci kortikalis (obr. 2).

Souhrnně řečeno, biochemické reakce mohou být ovlivněny: **a) chemickými účinky (bez genetických vlivů), b) chemickými účinky u nichž se uplatňuje genomový mechanismus, c) biomechanicky.**

Role biomechanických účinků při metabolických procesech v kortikalis byla dosud zkoumána a ověřována velmi sporadicky. **Nejsou exaktně popsány rychlosti metabolických procesů houstnutí nebo řídnutí kosti v závislosti na objemových změnách molekulárních směr (verifikovaného elementu tkáně) a není známá role vlivu změn napětí ve tkáni při jejím houstnutí nebo řídnutí.**

Tato práce je zaměřena na **analýzu dynamiky metabolických procesů houstnutí a řídnutí kortikalis**. Cílem je **formulovat fundamentální principy, týkající se vlivu mechanického/biomechanického namáhání na akceleraci/retardaci houstnutí nebo řídnutí kosti**. Práce je zaměřena i na racionální využití presentovaných závěrů v klinické praxi.

Pozastavme se nejdříve a ve stručnosti u některých hlavních regulátorů vlastností a struktury kosti. **Genové regulátory** jsou důleži-

té pro tvorbu tkání, na příklad pro její mineralizaci [4]. Geny jsou citlivé na specifické hormony [5]. Například parathormon (PTH) je hormonálním peptidem, který reguluje buněčný metabolismus v kosti, snižuje kolagenní syntézu (osteoid) a naopak zvyšuje osteokalcinovou genovou expresi [6]. PTH v kosti stimuluje mnohonásobné buněčné signály [6] a reguluje kalciovou homeostázu v séru [8]. Hormony iniciují genovou aktivitu a prostřednictvím genů ovlivňují (sekundárně regulují) biochemické procesy v kosti.

Jiným příkladem je genová regulace kostního sialoproteinu (BSP), která je důležitá pro diferenciaci osteoblastů a pro mineralizaci osteoidu [9]. BSP je (spolu s osteopontinem OSP) hlavním proteinem kostní matrice [4]. BSP je regulován hormonálním peptidem (PTH, viz výše) pomocí genového mechanismu [10]. Je produkován osteoblasty, během mineralizace osteoidu [4] a je prominentní komponentou při formaci kosti [11,12,13,14]. Sialoprotein má funkci nejenom regulační, ale i strukturální [10].

Hormonální regulace sehrává důležitou roli i při produkci osteopontinu (OSP). Osteopontin je fosforečný mimobuněčný protein (nalézající se v matrici kosti) [15]. Vzniká v kostní matrici při její mineralizaci z transformovaných buněk [13,14,4]. Spolu s kostním sialoproteinem (BSP) je jejím dominantním proteinem.

Mineralizace osteoidu je regulována též D-vitaminem $[1,25-(OH)_2D_3]$, [16]. Vitamin D moduluje a řídí uvolňování kalciových iontů buňkami do mineralizované tkáně [16,17].

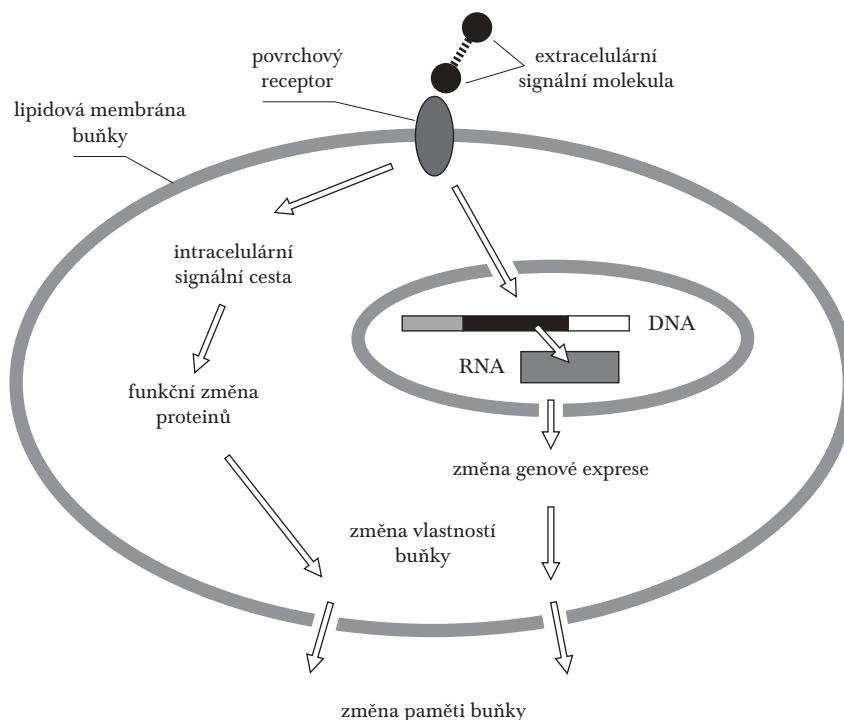
Velmi významnou roli při rekonstrukci kosti (její regeneraci) sehrávají růstové faktory. **Růstové faktory, spolu s alkalickou fosfatázou**, akcelerují regeneraci tkáně [18].

Výše uvedené biochemické (metabolické) procesy v kosti byly většinou sledovány bez zohlednění biomechanických vlivů, které sehrávají zcela neopominutelnou roli při houstnutí a řídnutí kosti. A právě na tyto vlivy je zaměřena tato práce.

Při analýsách změn hustoty je třeba velmi důsledně **rozlišovat houstnutí nebo řídnutí ve tkáni a houstnutí nebo řídnutí tkáně**. Při změnách **hustoty ve tkáni** jsou výhradně sledovány variace koncentrací molekulárních směrů, a to vždy **jen jisté komponenty (j-té biochemické reakce)**, na příklad molekulární směs osteoidu, molekulární směs osteoklastů atp., zatímco při analýsách **hustoty tkáně** (jako makrocelku) je tkáň posuzována z globálního pohledu. Zvýšení koncentrace molekulárních směrů (na sledované molekulární úrovni tkáně) je koinkcidentní se zvýšením hustoty (na makroúrovni). Hustota kostní tkáně-makrohustota je měrná (specifická) hmotnost kosti vztažená k objemovému jejímu elementu (na makroúrovni, případně na mezoúrovni). **Kostní**

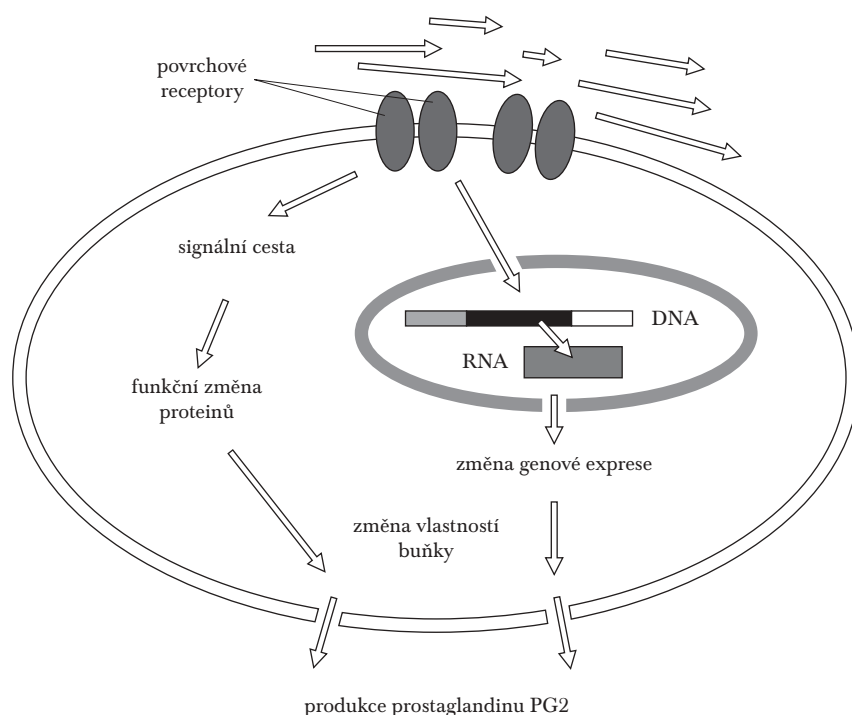
Obr. 1

Dvě cesty buněčné exprese, vlevo – funkční změnou proteinů (bez vlivu genomového mechanismu), vpravo – změnou genové exprese (vlivem „zapojeného“ genomového mechanismu)



Obr. 2

Schéma produkce prostaglandinu PG2, který přispívá k resorpci kortikalis. Deformace mineralizované matrice (vyvolané mechanickým/biomechanickým zatížením skeletu) iniciují tok extracelulární kapaliny v lakunách osteocytů. Smykový tok této kapaliny (v tangenciálním směru k povrchu lipidové membrány) namáhá povrchové buněčné osteoreceptory, které přenášejí biomechanochemický signál do intracelulárního prostoru osteocytu [3].



hmota je heterogenní biosubstance, mající jistou hmotnost a skládající se ze strukturálně odlišných úrovní. Na příklad zvyšování hladiny minerálů v osteoidu, biochemicky popsané na molekulární úrovni změnou koncentrace molekulární směsi osteoidu, je na makroúrovni registrováno zvýšením měrné (specifické) hustoty a navýšením kostní hmoty.

Procesy řídnutí (resorpce) kortikalis jsou popsány dvěma fundamentálními stechiometrickými rovnicemi [1,2]:

$$D_1 + D_2 \Rightarrow D_3 + D_4 \quad (1)$$

$$D_3 + D_5 \Rightarrow D_6 \quad (2)$$

kde

D1 je směs (substance) látek iniciujících fúzi mononukleárních buněk na osteoklasty,

D2 jsou mononukleární buňky a jimi produkované enzymy,

D3 jsou populace osteoklastů vzniklé fúzí z mononukleárních buněk,

D4 je odpadový substrát, který je produktem biochemických reakcí při fúzi mononukleárních buněk na osteoklasty,

D5 je „stará“ mineralizovaná kostní tkáň, tj. tkáň která vznikla v předchozím remodelačním cyklu,

D6 jsou zbytné produkty aktivity osteoklastů s tkání, vzniklé degradací organické a anorganické složky kostní tkáně.

Pro rychlost biochemických procesů dle stechiometrické rovnice (1) a (2)) je rozhodující objemová změna η_1 osteoklastů a změny napětí $\Delta p = p - p_e$, viz dále (dominantně iniciované dynamickým zatěžováním tkáně). Objemová změna η_1 osteoklastů je pro průběh těchto reakcí *dominantní komponentou*.

Proces houstnutí (apositione) tkáně jsou popsány třemi stechiometrickými rovnicemi (3), (4) a (5) [1,2]:

$$D_2 + D_5 \Rightarrow D_7 + D_8 \quad (3)$$

$$D_9 + D_7 \Rightarrow D_{10} + D_{11} \quad (4)$$

$$D_{12} + D_{10} \Rightarrow D_{13} + D_{14} \quad (5)$$

D7 jsou vzniklé osteoblasty a jimi produkované enzymy a další syntetické složky, regulující a spoluvytvářející organickou (nemineralizovanou) matici – osteoid,

D8 jsou zbytné produkty vzniklé degradací organické a anorganické složky kostní tkáně důsledkem aktivity mononukleárních buněk,

D9 je substrát (extracelulární tekutina) obsahující na příklad metabolity, látky energeticky podporující funkce remodelace, ionty, cukry, aminokyseliny, kalcitonin (produkovaný štítnou žlázou a vnesený do krve) a soubory dalších látek.

D10 je osteoid, tj. vysokomolekulární (kolagenní) komponenta mezibuněčné hmoty neobsahující minerální složky.

D11 je odpadový substrát, který je produktem biochemických oxidačních procesů a ostatních reakcí při vzniku přebytečných (odpadních) nízkomolekulárních produktů, jako je na př. kyselá fosfatáza aj.

D12 je substrát, který obsahuje komponenty iniciující následnou mineralizaci osteoidu.

D13 je substrát, tj. komplex nadbytečných a odpadních produktů z předchozích biochemických reakcí, umožňujících a regulujících remodelační procesy.

D14 je vysokomolekulární mineralizovaný kolagen, tvořící novou extracelulární matici.

2. Rychlosti biochemických procesů

Rychlosti jednotlivých biochemických reakcí dle rovnic (1) až (5) jsou výrazně závislé na objemových změnách dominantních

komponent (reaktantech, molekulárních směsích) **a na změnách napětí**. Pro první reakci (1), jak bylo výše uvedeno, je rozhodující (kromě změn napětí) objemová změna osteoklastů η_1 , pro třetí biochemickou reakci (3) je rozhodující (kromě změn napětí) objemová změna osteoblastů η_3 , pro čtvrtou biochemickou reakci (4) je rozhodující (kromě změn napětí) objemová změna osteoidu η_4 , pro pátou biochemickou reakci (5) je rozhodující (kromě změn napětí) objemová změna mineralizovaného osteoidu η_5 . Tyto závislosti jsou nástrojem pro exaktní analýzy procesů řídnutí a houstnutí v kostní tkáni. Důsledkem těchto dílčích procesů (tj. souborů všech biochemických reakcí (1) až (5)) je celkové houstnutí, resp. celkové řídnutí kostní tkáně, v globálním pohledu.

Globální řídnutí kostní tkáně (v integrálním, celkovém pohledu na tkáň) je posloupnost (řetězec) biomechanochemických procesů (tj. biochemických reakcí a stacionárních stavů), jejichž výsledkem je **zmenšení hustoty kostní tkáně** (ve sledovaném jejím elementu). **Globální houstnutí tkáně** (v integrálním, celkovém pohledu na tkáň) je posloupnost (řetězec) biomechanochemických procesů (tj. biochemických reakcí a stacionárních stavů), jejichž výsledkem je **zvětšení hustoty kostní tkáně** (ve sledovaném jejím elementu).

Proces houstnutí kostní tkáně (v jejím objemovém elementu) je charakteristický tím, že hmotnostní jednotka této tkáně (na příklad 1 g nebo 1 mg) zaujme menší objem než měla na počátku houstnutí. To znamená, že **došlo k nárůstu kostní tkáně, tj. zvětšila se její hustota, tzn., že výsledná objemová změna kostní tkáně je menší jak nula**.

Proces řídnutí kostní tkáně (v jejím objemovém elementu) je charakteristický tím, že hmotnostní jednotka této tkáně (na příklad 1 g nebo 1 mg) zaujme větší objem než měla na počátku řídnutí. To znamená, že **došlo k úbytku kostní tkáně, tj. zmenšila se její hustota, tzn., že výsledná objemová změna kostní tkáně je větší jak nula**.

Rychlosti biochemických reakcí jsou ovlivňovány nejenom chemickými a genetickými účinky, ale i **účinky mechanickými** (biomechanickými). Obecně řečeno, rychlost k_j (j-té biochemické reakce, $j = 1, 3, 4, 5$) je funkcí jak objemových změn η_j **sledovaných reaktantních složek** molekulární směsi tkáně, tak i změn napětí $\Delta p = p - p_e$, kde p_e je napětí v **elementu kostní tkáně za stacionárního stavu**.

Pro rychlost j-té biochemické reakce ($j = 1, 3, 4, 5$) remodelované kostní tkáně platí exponenciální rovnice [1,2,19,20,21]:

$$k_j = A_j e^{-\eta_j \Delta p} \quad (6)$$

kde

Δp jsou **změny napětí v elementu kostní tkáně**,

η_1 jsou **objemové změny sledovaných reaktantních složek v elementu kostní tkáně vzniklé účinkem:**

a) **chemických látek (které jsou primárně iniciovány mechanickými účinky)**, a které vyvolávají objemové změny η_{jm} sledovaných reaktantních složek (na příklad smykovým tokem extracelulární tekutiny v lakunách osteocytů);

b) **chemických látek, transformovaných v buňkách při „vypnutí“ genomového mechanismu**, které primárně (nebo sekundárně) vyvolávají objemové změny η_{jcbp} sledovaných reaktantních složek;

c) **chemických látek (vzniklých v součinnosti s genomovým mechanismem)**, vyvolávající objemové změny η_{jcbg} sledovaných reaktantních složek;

A_j je součinitel závislý na hodnotě rovnovážného stavu tkáně.

Pro celkovou (výslednou) objemovou změnu η_j sledovaných reaktantních složek (j-té biochemické reakce) a za předpokladu platnosti principu superpozice můžeme psát:

$$\eta_j = \eta_{jm} + \eta_{jchp} + \eta_{jchg} \quad (7)$$

Sloučením objemových změn η_{jchp} od primárních chemických účinků (bez součinnosti s genomovým mechanismem) s objemovými změnami η_{jchp} (od chemických účinků iniciovaných v součinnosti s genomovým mechanismem) v celkové objemové změny od chemických účinků, dostaneme:

$$\eta_j = \eta_{jm} + \eta_{jch} \quad (8)$$

Rovnici (6) lze pomocí rovnice (8) upravit takto:

$$k_j = A_j e^{-(\eta_{jm} + \eta_{jch}) \Delta p} \quad (9)$$

Z rovnice (9) je zřejmé, že rychlost **j-té** biochemické reakce ($j = 1, 3, 4, 5$) při remodelaci kostní tkáně je ovlivňována změnami napětí Δp a objemovými změnami $\eta_j = \eta_{jm} + \eta_{jch}$.

Vzhledem k tomu, že **rychlost j-té biochemické reakce** ($j = 1, 3, 4, 5$) je **funkcí objemových změn η_{jch} od chemických účinků a objemových změn η_{jm} od chemických účinků primárně iniciovaných mechanickými vlivy**, je třeba určit, jaký vliv na rychlost **j-té biochemické reakce** mají chemické látky (primárně iniciované chemicky, případně geneticky) a jaký vliv na rychlost **j-té biochemické reakce** mají chemické látky (vznikající primárně mechanickými účinky).

V kostní tkáni během její remodelace mohou (v průběhu každé **j-té biochemické reakce**, $j = 1, 3, 4, 5$) nastat dva fundamentální případy dominance rychlosti, a to dominance rychlosti k_{jch} (tj. dominance rychlosti od chemických účinků) nebo dominance rychlosti k_{jm} (tj. dominance rychlosti od mechanických účinků).

Protože objemové změny η_{jch} od primárních chemických účinků a objemové změny η_{jm} od primárních mechanických účinků jsou mimo stacionární stavy v nerovnováze, je v rovnici (9) vždy jedna z hodnot objemových změn řádově vyšší než hodnota druhé objemové změny (tzn. $\eta_{jch} \ll \eta_{jm}$ nebo $\eta_{jch} \ll \eta_{jm}$).

Rovnost mezi rychlostí k_{jch} (od chemických účinků) a rychlostí k_{jm} (od mechanických účinků) nastane, když $\eta_{jm} = \eta_{jch}$ a nebo když $\Delta p = 0$ (tj. $p = p_e$). Absolutní stacionární stav („zmrtnění“ tkáně) vzniká tehdy, když změny napětí jsou nulové (tj. $\Delta p = 0$, tj. $p = p_e$). Pak rychlost biochemické reakce k_{jch} od chemických účinků se rovná rychlosti k_{jm} od mechanických účinků, tj. $k_{jch} = k_{jm}$.

3. Principy houstnutí a řídnutí

Signum výsledné objemové změny $\eta_j = \eta_{jm} + \eta_{jch}$ (pro $j = 1, 3, 4, 5$) sledovaných reaktantních složek definuje (charakterizuje) houstnutí molekulární směsi a nebo její řídnutí ve tkáni při **j-té biochemické reakci** ($j = 1, 3, 4, 5$).

Řídnutí ve tkáni nastává tehdy, když celková objemová změna η_j , sledované reaktantní složky je kladná ($\eta_j > 0$), tj. když dochází ke zvětšení objemu (hmotnostní jednotky uvažované komponenty). Jinými slovy, **řídnutí nastane, když objemové změny η_j jsou kladné** (tj. hmotnostní jednotka uvažované komponenty zaujme větší objem).

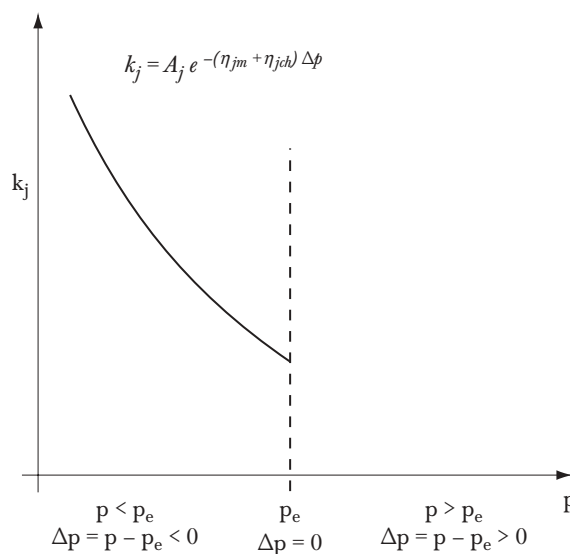
Poznámka:

- (1) η_j je objemová změna sledovaných reaktantních složek elementu remodelované kostní tkáně (při **j-té chemické reakci**, $j = 1, 3, 4, 5$); je definována jako funkce závislá na počáteční hustotě ρ_{oi} (*i-té komponenty molekulární směsi*) a na aktuální hustotě ρ_{ii} této substance (viz stechiometrické rovnice). Na příklad η_4 závisí na hustotě molekulární směsi osteoidu, nebo η_1 závisí na hustotě molekulární směsi osteoklastů, vzniklých fúzí z mononukleárních buněk atp.
- (2) **Fyzikální význam objemových změn η_j reaktantních složek** je zřejmý z představy o houstnutí, resp. řídnutí ve tkáni. Jestliže se měrný objem (tj. objem 1 g sledované reaktantní substance při **j-té chemické reakci**) zmenšuje (molekuly se „zhutňují“), systém „houstne“, tzn., že hustota reaktantních složek roste. **Objemová změna η_j je záporná**.
- (3) Převrácená hodnota $1/\eta_j$ koeficientu objemových změn η_j sledovaných reaktantních složek má fyzikální význam hustoty mechanické energie, mající rozměr $[J/m^3] = [Pa]$; popisuje schopnost materiálu měnit svůj objem v důsledku probíhajících chemických reakcí.

Obr. 3

Průběh funkce výsledné rychlosti k_j biochemické reakce je úměrný exponenciální funkci $e^{-(\eta_{jm} + \eta_{jch}) \cdot \Delta p}$.

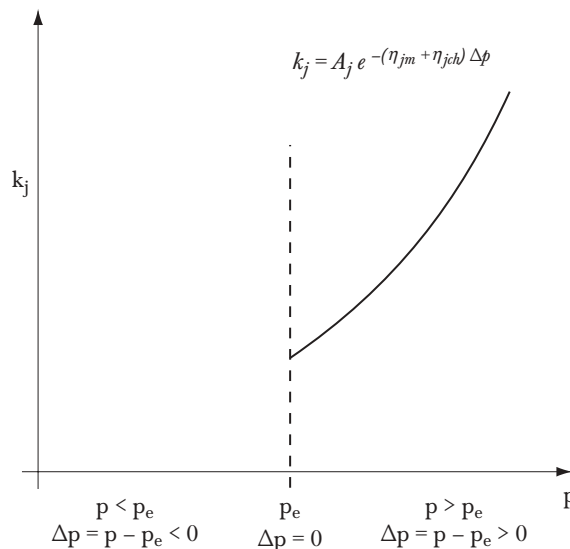
V tomto případě je **funkce k_j klesající**. Houstnutí v kostní tkáni nastartované objemovou změnou η_{jch} se bude při poklesu napětí p (vzhledem k p_e , tj. při $\Delta p < 0$) tlumit – retardovat.



Obr. 4

Průběh funkce výsledné rychlosti k_j biochemické reakce je úměrný exponenciální funkci $e^{-(\eta_{jm} + \eta_{jch}) \cdot \Delta p}$.

V tomto případě je **funkce k_j rostoucí**. Při účinku chemických látek, na příklad léků nebo hormonů ($\eta_{jch} \ll 0$), dochází k houstnutí v tkáni, a to jen tehdy, když tkáň bude zatěžována ($\Delta p > 0$, tj. $p > p_e$), jinak dojde k útlumu houstnutí v kostní tkáni.



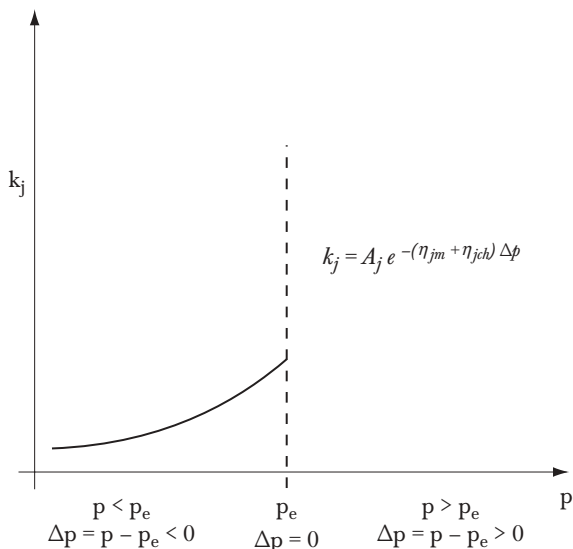
V opačném případě, když celková objemová změna η_j (sledované reaktantní složky) je záporná ($\eta_j < 0$), tj. když se objem hmotnostní jednotky zmenší, pak dochází k houstnutí. Jinými slovy, houstnutí nastane, když objemové změny η_j sledovaných reaktantních složek jsou záporné (tj. hmotnostní jednotka uvažované komponenty zaujme menší objem).

Proces houstnutí nebo řidnutí ve tkáni závisí nejenom na dominanci objemových změn, ale i na změnách napětí v elementu kosti.

Obr. 5

Průběh funkce výsledné rychlosti k_j j-té biochemické reakce je úměrný exponenciální funkci $e^{-(\eta_{jm} + \eta_{jch}) \cdot \Delta p}$.

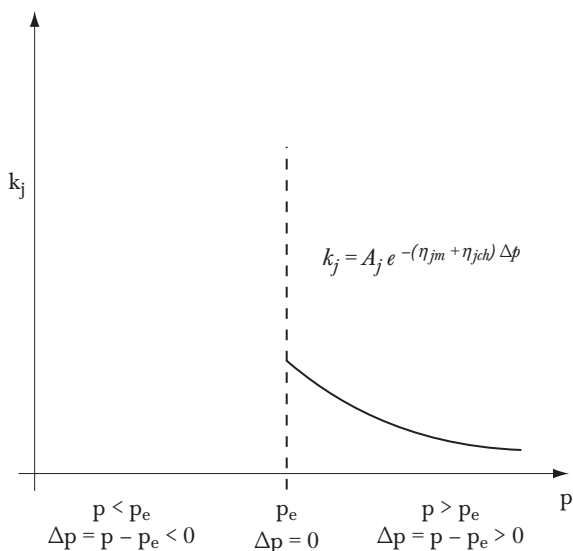
V tomto případě je funkce k_j rostoucí. Řidnutí v kostní tkáni je akcelerováno poklesem napětí p (vzhledem k p_e , tj. při $\Delta p < 0$).



Obr. 6

Průběh funkce výsledné rychlosti k_j biochemické reakce je úměrný exponenciální funkci $e^{-(\eta_{jm} + \eta_{jch}) \cdot \Delta p}$.

V tomto případě je funkce k_j klesající. Řidnutí v kostní tkáni, způsobené úbytkem chemických látek (na příklad úbytkem hormonů), se zatěžováním (pohybem) (tj. změnami napětí p (vzhledem k p_e , tj. při $\Delta p > 0$, resp. $p > p_e$) retarduje, případně zastavuje.



ní tkáně. Změnou napětí Δp lze proces houstnutí nebo řidnutí ve tkáni urychlit nebo zpomalit.

- Rychlost houstnutí ve tkáni při j-té biochemické reakci (pro $j = 1, 3, 4, 5$), iniciované objemovou změnou $\eta_{jch} \ll 0$, od primárních chemických účinků nebo $\eta_{jm} \ll 0$, od primárních mechanických účinků je obecně popsán **exponenciální funkcí změn napětí** $\Delta p = p - p_e$ ve sledovaném elementu kostní tkáně.
- Houstnutí v kosti bude při poklesu napětí (zatížení) $\Delta p < 0$ retardováno (tlumeno)**, a to jak při iniciaci houstnutí objemovými změnami η_{jch} od primárních chemických účinků, tak i při iniciaci houstnutí objemovými změnami η_{jm} od primárních mechanických účinků, (obr. 3).
- Při nárůstu napětí (zatížení) $\Delta p > 0$, tj. $p > p_e$ bude houstnutí v kosti **akcelerováno**, a to jak při iniciaci houstnutí objemovými změnami η_{jch} od primárních chemických účinků, tak i při iniciaci houstnutí objemovými změnami η_{jm} od primárních mechanických účinků, (obr. 4).
- Rychlost řidnutí ve tkáni (při j-té biochemické reakci ($j = 1, 3, 4, 5$)), nastartované objemovou změnou $\eta_{jch} \gg 0$ (od primárních chemických účinků) nebo $\eta_{jm} \gg 0$ (od primárních mechanických účinků) je popsán **exponenciální funkcí změn napětí** $\Delta p = p - p_e$ ve sledovaném elementu kostní tkáně.
- Řidnutí ve tkáni bude při poklesu napětí (zatížení) $\Delta p < 0$ akcelerováno (zintenzivněno)**, a to jak při iniciaci řidnutí objemovými změnami η_{jch} (od primárních chemických účinků), tak i při iniciaci řidnutí od objemových změn η_{jm} (od primárních mechanických účinků), (obr. 5).
- Při malém (omezeném) pohybu (resp. při nedostatečném zatěžování tkáně, tj. při $\Delta p < 0$, tj. $p < p_e$) bude řidnutí ve tkáni **akcelerováno**.
- Při **aktivním** pohybu (resp. při zatěžování tkáně, tj. $\Delta p > 0$, resp. $p > p_e$) bude řidnutí ve tkáni **retardováno – tlumeno**, (obr. 6).

Z matematického obrazu procesů houstnutí a řidnutí v kosti tkáni je patrné jak významně **mechanická napětí ovlivňují procesy změn koncentrací molekulárních směsí a následně rychlosti procesů houstnutí a řidnutí**. Role mechanických účinků (resp. napjatostních odezev ve tkáni na tyto účinky) je pro řadu metabolických procesů modelace a remodelace tkání prioritní. **Mechanické účinky dominantně přispívají k regulaci biochemických procesů souvisejících s procesy houstnutí nebo řidnutí kosti**.

Dominantní vliv mechanických účinků na genovou expresi byl „in vitro“ ověřen **Schildem a Truebem** [22], kteří prokázali **napětovou regulaci růstu populace fibroblastů disipovaných v kolagenovém gelu**. Při mechanickém zatěžování verifikovaných vzorků bylo zjištěno **patnáctinásobné zvýšení hladiny genů Cyr61 mRNA** ve srovnání se vzorky buněk, které nebyly zatěžovány. (Pozn.: geny Cyr61 a CTGF jsou zařazeny do rodiny CCN genů). **Urychlení syntézy kolagenu mechanickými účinky byly prokázány Heinemeirem a kol.** [23]. Heinemeir verifikoval akceleroanou syntézu kolagenu růstovými faktory TGF- β -1 a CTGF. Podobně **Langberg** [24] biochemicky dokázal **vliv mechanických namáhání a následně růstových faktorů (TGF-beta a IGF-1) na zrychlení syntézy kolagenu**.

Z biomechanického a biochemického pohledu je **zřejmý vztah** mezi biomechanickými účinky a růstovými faktory. Růstové faktory jsou extracelulární proteiny, které řídí růst, proliferaci a diferenciaci kostních buněk. Obecně řečeno, růstové faktory zajišťují „přežití“ buněk ve tkáních. Jejich funkční „aktivita“ je velmi závislá na **dynamice mechanických účinků**. Eliminace růstových faktorů (na příklad při absenci mechanického zatěžování) vede k narušení regulačního cyklu buněk a následně k jejich apoptose.

4. Závěry pro klinickou praxi

Z předchozích analýz jsou zřejmé následující nejdůležitější závěry pro klinickou praxi:

- I. Při nedostatečném zatěžování skeletu (tj. při minimalizaci nebo při absenci pohybu) jsou vnější **aplikace chemických látek** (na příklad léků, hormonů atp.), jejichž cílem bylo iniciovat houstnutí tkáně víceméně **neúčinná**. Předpokládané houstnutí bude při nedostatku pohybu (přesněji řečeno – při minimalizaci nebo dokonce absenci frekventovaných změn napětí) **retardováno a tlumeno**.
- II. **Mechanickým zatěžováním skeletu** (tj. maximalizací pohybu, maximalizací změn zatížení) budou aplikace chemických látek (na příklad léků, hormonů atp.), jejichž cílem bylo iniciovat houstnutí tkáně, **vysoce účinné**. Předpokládané houstnutí bude při dostatečném pohybu akcelerováno.
- III. Aplikace léků podporujících houstnutí kostní tkáně jsou velmi účinné v případě **dynamického zatěžování (dynamického namáhání) skeletu** (resp. sledované jeho lokality).
- IV. Aplikace léků (retardujících nebo zcela zastavujících řídnutí tkáně budou efektivní jen tehdy, když **kostní tkáň** bude cíleně **mechanicky namáhána** (tj. dynamicky zatěžována).
- V. **Dynamické zatěžování kostní tkáně** (jako nedílná složka harmonického pohybu) je nezastupitelným faktorem (iniciátorem a vlivem) podmiňujícím modelaci a remodelaci kortikalis.
- VI. **Dynamickým zatěžováním lidského skeletu je zintenzivněn účinek chemických látek** (léků, hormonů), **potřebných pro tlumení řídnutí kostní tkáně nebo pro akceleraci jejího houstnutí**. Frekvenční změny mechanického namáhání kostní tkáně mohou, při nedostupnosti léků, tyto léky nahradit. Změny napětí ve tkáni, primárně iniciované pohybem (resp. přetvořením kortikalis) mohou druhotně vyvolat vznik chemických látek, které přispívají k retardaci řídnutí kosti.

Předložená práce vznikla za podpory grantu GAČR č. 106/03/0255.

Literatura

1. Petrýl M, Danešová J. Principles of bone remodelling – the limit cycles of bone remodelling. Acta of Bioengineering and Biomechanics 2001;3:75–91.
2. Petrýl M, Danešová J. Bone modelling and bone remodelling. Acta of Bioengineering and Biomechanics 2001;3(Suppl 3):409–14.
3. Klein-Nulend J, Van der Plas A, Semeins CM, Burger EH. Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. The FASEB Jour 1995;9:441–45.
4. Young MF. Gene Regulation of Mineralized Tissue, Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:25.
5. Liquet G, Testeniere O, Graf F. Orchestia Cavimana as a Model to Study the Hormonal Regulation of a Calcium Storage Process, Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:7–12.
6. Kream BE, Rowe D, Smith MD, et al. Hormonal Regulation of collagen synthesis in a clonal rat osteosarcoma cell line. Endocrinology 1986;119:1922–28.
7. Kondo H, Ohzawa T, Ohza K, Kasugai S. Temporal changes of mRNA expression of matrix proteins and parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein receptor to bone development. J Bone Miner Res 1997;12:2089–97.
8. Ulström M, Lamberg-Allardt C. Rapid protein A-mediated activation of cyclic AMP-phosphodiesterase by parathyroid hormone in UMR-106 osteoblast-like cells. J Bone Miner Res 1997;12:172–78.
9. Ogata Y, Sumi N, Kim RH, et al. Regulation of rat sialoprotein gene transcription by parathyroid hormone. Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:95–99.
10. Boyan BD. Regulation of Extracellular matrix proteins and growth factors, Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:93.
11. Olberg A, Franzén A, Heinegörd D. The primary structure of a cell-binding bone sialoprotein, J Biol Chem 1988;263:19430–32.
12. Chen J, Shapiro HS, Sodek J. Developmental expression of bone sialoprotein mRNA in rat mineralized connective tissue, J Bone Miner Res 1992;7:987–97.
13. Hunter GK, Goldberg HA. Nucleation of hydroxyapatite by bone sialoprotein. Proc Nat Acad Sci USA 1993;90:8562–65.
14. Kim RH, Sodek J. Characterization of the human bone sialoprotein gene and its promoter sequence. Matrix Biol 1994;14:31–40.
15. Butler WT. The nature and significance of osteopontin. Connective Tissue Res 1989;23:123–36.
16. Pedrozo HA, et al. Vitamin D3 metabolites regulate latent transforming growth factors- β 1 incorporation into the extracellular matrix of chondrocytes, Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:107–12.
17. Safran JB, Butler WT, Farach-Carson MC. Posttranslational regulation of osteopontin by 1,25-Dihydroxy Vitamin D₃, Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:113–16.
18. Nanci A. Pathology and Therapeutics, Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:369.
19. Kvasnica J. Termodynamika. SNTL, Praha, 1965.
20. Maršák F. Biotermodynamika. Monografie. Academia, Praha, 1998.
21. Petrýl M, Danešová J. Princip remodelace kompozitní makrostruktury kortikalis. Závěrečná zpráva grantového projektu GAČR č. 106/99/0419, 2002.
22. Schild Ch, Trueb B. Three members of the connective tissue growth factor family are differentially regulated by mechanical stress, Proc. XIXth Meeting of the Federation of the European Connective Tissue Societies, part PJ3, Taormina, Italy, 2004:110.
23. Heinemeier KM, et al. Involvement of transforming growth factor – β 1 and connective tissue growth factor in mechanically induced collagen synthesis in overloaded rat muscle, Proc. XIXth Meeting of the Federation of the European Connective Tissue Societies, part PJ16, Taormina, Italy, 2004:113.
24. Langberg H, et al. Adaptation of connective tissue to exercise, Proc. XIXth Meeting of the Federation of the European Connective Tissue Societies, part L19, Taormina, Italy, 2004:37.

Ze světové literatury

Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study

Bone 2004;34:728–35.

Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Mollgaard A, Ravn P, Qvist P, Kanis JA, Christiansen C.

Center for Clinical and Basic Research A/S, Ballerup, Denmark.

Hormonální substituční léčba (HRT) je často indikována po dobu několika let k potlačení menopauzálních symptomů. Dlouhodobé používání HRT k primární prevenci osteoporózy běžně doporučováno není, ale zkoumání vlivu omezené doby terapie na skelet se těší velkému zájmu. Autoři studovali účinky 2–3letého podávání HRT ženám v časně menopauze ve vztahu k možnému dlouhodobému vlivu této léčby na ztrátu kostní hmoty a výskyt fraktur. Studie se zúčastnilo 347 zdravých postmenopauzálních žen s normálním množstvím kostní hmoty, které dříve participovaly na některé z HRT studií a které byly znovu vyšetřeny po 5, 11 a 15 letech po hormonální léčbě. 236 žen dříve dostávalo HRT nebo placebo po dobu 2–3 let a pak už neměly žádnou terapii ovlivňující skelet, zbylých 84 žen bylo léčeno HRT i později či dosud. Všechny ženy měly na začátku a konci studií, jichž se účastnily (a též při sledování) vyšetřenou denzitu kostního minerálu (BMD) axiálního skeletu a obsah minerálu v kosti (BMC) na předloktí. Autoři ženy vyšetřili radiologicky k vyloučení vertebrálních zlomenin a shromáždili informace o nonvertebrálních frakturách. Ženy, které byly v minulosti léčeny HRT, vykazují v porovnání s placebovou skupinou významně vyšší hodnoty BMD i BMC ($> 5\%$) i řadu let po ukončení léčby. Po vysazení HRT se rychlost ztrát kostní hmoty vrátila do běžných hodnot pozorovaných u postmenopauzálních žen. Příznivý vliv na kostní hmotu provázelo ve srovnání s placebovou skupinou i významné snížení rizika všech typů osteoporotických zlomenin ($OR = 0,48/95\% \text{ CI}, 0,26–0,88$). „Fast losers“ z placebové skupiny měly více než čtyřnásobné riziko zlomeniny než ženy, které absolvovaly krátkodobou terapii HRT s následným běžným tempem ztráty kostní hmoty po jejím vysazení.

I krátkodobá terapie HRT v časném postmenopauzálním období má dlouhodobý příznivý vliv na prevenci ztrát kostní hmoty a výskyt osteoporotických zlomenin.

A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone

Bone 2004;34:747–54.

Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA, Prince RL, Stuckey BG, Dhaliwal SS, Bhagat CI, Retallack RW, Kent GN, Drury PJ, Vasikaran S, Gutteridge DH.

Department of Endocrinology and Diabetes, Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands, WA 6009, Australia.

Bisfosfonáty druhé a třetí generace jsou při Pagetově chorobě lékem volby. Autoři provedli dvoutetou randomizovanou studii, porovnávající perorální léčbu alendronátem a i.v. terapii pamidronátem u 72 nemocných s Pagetovou chorobou. Randomizace byla provedena na základě počáteční hodnoty plazmatické aktivity ALP a předchozí terapii bisfosfonáty (ano či ne). Všichni již dříve léčeni dostali pamidronát. Schéma terapie spočívalo v podávání pamidronátu (60 mg) ve formě jednorázové infuze každé tři měsíce, alendronát byl podáván v denní dávce 40 mg v tříměsíčních kú-

rách. Léčba pokračovala, dokud nedošlo k biochemické remisi (plazmatická aktivita ALP a poměr deoxy pyridinolinu ku kreatininu v moči v normálním rozmezí), nebo jasnému plateau. Po roce studie byli nemocní, kteří nereagovali na pamidronát, převedeni na alendronát. V této době dosáhlo biochemické remise 31/36 (86 %) nemocných léčených od začátku alendronátem ve srovnání s 21/36 (56 %) nemocnými na pamidronátu ($p = 0,017$). Při terapii alendronátem došlo k významnějšímu poklesu ALP ($p < 0,001$) i poměru deoxy pyridinolinu ku kreatininu v moči ($p < 0,001$). U dříve neléčených vedl alendronát k remisi u 20/22 (91 %) pacientů v porovnání s 19/22 (86 %) na pamidronátu. Rozdíl není statisticky významný, nicméně alendronát vedl k významnějšímu poklesu obou biochemických ukazatelů (ALP $p = 0,014$; DPD/cr $p < 0,001$). U již dříve léčených alendronát navodil remisi u 11/14 (79 %), pamidronát u 2/14 (14 %) ($p < 0,001$), a to s významnějším snížením obou biochemických parametrů ($p < 0,001$). Autoři uzavírají, že u dříve neléčených nemocných s Pagetovou chorobou je dosažení biochemické remise pomocí pamidronátu či alendronátu obdobné. U nemocných již dříve léčených pamidronátem se jeví alendronát lékem účinnějším.

The skeletal effects of glucocorticoid excess override those of orchidectomy in mice

Endocrinology 2004;145:1980–7.

Weinstein RS, Jia D, Powers CC, Stewart SA, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC.

University of Arkansas for Medical Sciences, Division of Endocrinology and Metabolism, 4301 West Markham Street, Slot 587, Little Rock, Arkansas 72205–7199. weinsteinroberts@uams.edu.

Uvádí se, že hypogonadismus přispívá k rozvoji steroidy indukované osteoporózy, ale nejsou pro to dostatečné důkazy. Hypogonadismus, stejně jako nadbytek glukokortikoidů, vede ke ztrátě kostní hmoty, avšak příslušný buněčný mechanismus těchto dějů se liší.

Ztráta pohlavních hormonů zvyšuje kostní obrat stimulací diferenciace osteoblastů i osteoklastů. Nadbytek glukokortikoidů naopak kostní remodelaci snižuje. Oba stavy nicméně podporují apoptózu osteoblastů, tlumí apoptózu osteoklastů a důsledkem je nedostatečná reparace resorbované kosti. Autoři sledovali tyto děje a porovnávali účinky orchidektomie, nadbytku glukokortikoidů a kombinovaného stavu na laboratorních zvířatech. Po 28 dnech, při monoterapii prednisolonem nedošlo k poklesu koncentrace volného testosteronu ani hmotnosti semenného vajíčku. Denzita kostního minerálu obratlů a mechanická odolnost kosti poklesla u zvířat léčených prednisolonem či po orchidektomii stejnou měrou, změny však neměly aditivní efekt. Orchidektomie podle očekávání vedla ke stimulaci prekurzorů osteoblastů i osteoklastů, ale při současně terapii glukokortikoidy k ní nedošlo. Prednisolon současně zabránil zvýšení množství osteoidu, počtu osteoblastů, osteoklastů, formaci kosti a vzestupu aktivní frekvence, navozeném orchidektomií. Apoptóza osteoblastů stoupala u myši na prednisolonu i u zvířat po orchidektomii, vzestup však nebyl aditivní. Práce dokládá, že hypogonadismus není průvodním jevem glukokortikoidy indukované osteoporózy a že nepříznivé vlivy na kost, způsobené nadbytkem glukokortikoidů dominují nad skeletálními následky orchidektomie.

KALENDÁŘ AKCÍ

14th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis Osteology 2005

1.–3. 2. 2005, Lyon, France
Kontakt: Fina Liu-Malaval, 73 cours Albert Thomas, Lyon, France
e-mail: fliu@osteofound.org
http://www.osteofound.org.activite/advanced_training

Osteology 2005

2.–5. 3. 2005, Basel, Switzerland
Kontakt: Marius Kraenzlin
e-mail: marius.kraenzlin@unibas.ch
<http://www.osteologie2005.de>, <http://www.svggo.ch/osteologie>

5th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

16.–19. 3. 2005, Rome, Italy
Kontakt: YP Communication, Boulevard G. Kleyer, 108, 4000 Liège-Belgium
e-mail: yolande@piettecommunication.com
<http://www.piettecommunication.com>

EuroMedLab – 16th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory

8.–12. 5. 2005, Glasgow, UK
Kontakt: Meeting Makers, Jordanhill Campus, Southbrae Dr, Glasgow, G13 1PP, UK
e-mail: euromedlab2005@meetingmakers.co.uk
<http://www.glasgow2005.org>

3rd International Conference on Children's Bone Health

11.–14. 5. 2005, Sorrento (Naples), Italy
Kontakt: Maria Luisa Bianchi, M.D., Istituto Auxologico Italiano IRCCS – via L. Ariosto 13 – 20155 Milano, Italy
e-mail: ml.bianchi@auxologico.it
<http://www.iccbh.org>

3rd International Conference on Osteoporosis in Men

12.–14. 5. 2005, Genoa, Italy
Kontakt: Gerolamo Bianchi, Division of Rheumatology, La Colletta Hospital, Arenzano – Genova, Italy
e-mail: gerolamo_bianchi@tin.it

IBMS-ECTS 2005 – 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the European Calcified Tissue Society

25.–29. 6. 2005, Geneva, Switzerland
Kontakt: European Calcified Tissue Society,

or Mr. Rand Price (IBMS), PO Box 337, Patchway, Bristol, BS 32 4ZR, UK (ECTS), 2025 M Street, NW, Suite 800, Washington, DC 20036, USA
e-mail: admin@ectsoc.org (ECTS), IBMS@dc.sba.com
<http://www.ectsoc.org>

Bone and Tooth Society Annual Meeting

4.–5. 7. 2005, Birmingham, UK
Kontakt: Janet Crompton, The Old White Hart, North Nibley, Dursley, Glos., GL 11 6DS, UK
e-mail: janet@janet-crompton.com
<http://www.paget.org.uk>

Advances in the Molecular Pharmacology and Therapeutics of Bone Disease

6.–7. 7. 2005, Oxford, UK
Kontakt: Janet Crompton, The Old White Hart, North Nibley, Dursley, Glos., GL 11 6DS, UK
e-mail: janet@janet-crompton.com
<http://www.paget.org.uk>

International Symposium on Paget's Disease

8.–9. 7. 2005, Oxford, UK
Kontakt: Janet Crompton, The Old White Hart, North Nibley, Dursley, Glos., GL 11 6DS, UK
e-mail: janet@janet-crompton.com
<http://www.paget.org.uk>

ANZBMS Annual Scientific Meeting

7.–9. 9. 2005, Burswood Casino, Perth, Australia
<http://www.anzbms.org.au>

ASBMR 27th Annual Meeting

22.–26. 9. 2005
Kontakt: ASBMR, 2025 M Street, Suite 800, Washington, DC 20036, USA
e-mail: ASBMR@dc.sba.com
<http://www.ASBMR.org>

11th World Congress on the Menopause

18.–22. 10. 2005, Buenos Aires, Argentina
Kontakt: Silvina Palacio, Sarmiento 1562 4° F, Buenos Aires, Argentina
e-mail: registration@anajuan.com
<http://www.anajuan.com/menopause>

Zpráva ze zasedání výboru SMOS konaného dne 27. září 2004 v Praze

Přítomni: dle presenční listiny (výbor byl usnášeníschopný)

1. Kontrola zápisu

Zápis byl všem členům výboru zaslán s předstihem, nebyly komentáře ani písemné, ani ústní při jednání výboru. Zápis schválen bez připomínek.

2. Plán akcí na rok 2005

Celostátní kongres společně se SOMOK bude na podzim 2005 ve Zlíně (lokální organizátor MUDr. P. Novosad), termín projedná předseda s místními organizátory, pravděpodobně 13.–15. října. Zodpovídá: doc. Bayer, dr. Novosad

Pracovní den věnovaný kazuistikám, organizátor MUDr. Kasalický a MUDr. Rosa v LD v Praze v jarních měsících (duben). Zodpovídá: dr. Kasalický, doc. Bayer

Výbor vzal s potěšením na vědomí informaci prof. Ščudly, vedoucího Osteocentra FN Olomouc, o připravované odborné konferenci „Deset let dvoufotonové denzitometrie ve FN Olomouc“, připravované na 4. listopad 2005.

3. Webová stránka SMOS

Úkol trvá, dr. Vyskočil projedná situaci s p. Ponocnou (ČLS) a nová stránka by měla vycházet ze struktury webové stránky ČLS.

4. Mezinárodní aktivity

- doc. Bayer bude internetovou cestou informovat členy SMOS o možnosti ucházet se o grant IOF k podpoření účasti na jarním kursu v Lyonu. Zajistí doc. Bayer a sekretářka SMOS;
- 20. říjen – Den boje proti osteoporóze s tématem „Osteoporóza u mužů“. Budeme v OB publikovat článek prof. E. Seemana na toto téma. Informace o „Dni“ budou rovněž distribuovány internetovou poštou členům SMOS. Zajistí doc. Bayer a sekretářka SMOS;
- doc. Kutílek přeloží test o riziku osteoporózy u mužů a SMOS jej bude distribuovat členům a Osteocentřům. Zajistí doc. Kutílek a sekretářka SMOS;
- situace s EU: SMOS navrhl již v jarních měsících IOF do European Union Osteoporosis Consultation Panel doc. Emmerovou, nynější ministryni zdravotnictví. Liga pacientů delegovala MUDr. Vokrouhlickou, CSc.

5. Kongres slovenských a českých osteologů v Ružomberoku

Více než 260 účastníků, 33 přednášek. Celkově hodnoceno ja-

ko úspěšný kongres a výbor SMOS děkuje slovenským organizátorům za spolupráci.

6. Žádost SÚKL ke klinickému hodnocení nového přípravku k léčbě osteoporózy

Výbor přijal po obsáhlé diskusi stanovisko a vědecký sekretář je odeslal SÚKL. V diskusi byla zdůrazněna nutnost pečlivého dodržování všech kritérií a svobodné rozhodnutí lékaře, který po dohodě s pacientkou rozhoduje o tom, zda bude pacientka do studie zařazena či nikoli. To samozřejmě platí pro všechny klinické studie.

7. Žádost dr. Váňové, vedoucí odboru soc. péče a zdravotnictví v Praze

Výbor vítá aktivitu kraje a nabízí spolupráci. Doc. Bayer zašle kopii dopisu z jarních měsíců a celkovou odpověď.

8. Žádosti o nová pracoviště a přístrojové vybavení typu DXA

Výbor projednal žádosti nemocnice Bruntál, společnosti BORMED Frýdek Místek, společnosti Nepna Centrum Ostrava, MUDr. Jiruše (Příbram) a nemocnice Havlíčkův Brod. Předseda odešle stanovisko výboru žadatelům.

9. Výbor souhlasil s přijetím nových členů:

MUDr. G. Šimková, Pharm. dr. Martin Pačovský, MUDr. P. Vicherek.

10. Pracovní den SMOS společně s Ortopedickou společností dne 12. listopadu 2004

- připravuje MUDr. Vyskočil. Výbor vyzve jako řečníky: prof. Štěpána, prof. Blahoše, doc. Bayera, dr. Vyskočila, témata: bolesti zad, Sudekova dystrofie a léčba fraktur prox. femuru zajistí ortopedi, morfometrická dg. fraktur obratlů prim. Beran. Přednášející osloví dr. Vyskočil.

11. Dopis náměstka ministryně zdravotnictví ke screeningu a diagnostice celiakální sprue:

- výbor konstatuje, že jde o onemocnění s velmi úzkou vazbou k poruchám metabolismu skeletu a pověřil doc. Bayera a doc. Kutílka vypracováním odpovědi. Následně bude potřeba stanovisko SMOS publikovat v Osteologickém bulletinu.

Příští zasedání výboru bude 26. listopadu (pátek) ve 13.00 h, místo bude upřesněno.

Předseda ukončil jednání výboru v 16.15 h.

ZPRÁVY Z IOF

Pierre D-Delmas získává cenu Frederika C. Barttera

Profesor Pierre D. Delmas, prezident IOF (International Osteoporosis Foundation), se stal nositelem ceny Frederika C. Barttera za rok 2004. Toto ocenění je každoročně udělováno v rámci ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) jako uznání za významný přínos v klinické práci v oblasti chorob kostního a minerálního metabolismu.

Cena byla předána na 26. Výročním setkání ASBMR, jež proběhlo letos 1.–5. října (Seattle, Washington, USA).

Cena byla pojmenována po Frederiku C. Bartterovi, proslulém vědci, který věnoval převážnou část svého profesionálního zájmu studiu vztahů mezi funkcí ledvin a různých endokrinních systémů a obohatil medicínské poznatky po mnoha stránkách. Dr. Bartter stál u popisu čtyř klinických syndromů: Kongenitální adrenální hyperplazie (1952); Syndrom nepřiměřené sekrece adiuretinu (Schwarz a Bartter, 1956); Bartterův syndrom (1960) a Syndrom fosfátové deplece (Lotz-Bartter, 1962).

Pierre D. Delmas je teprve druhým vědcem z Evropy, kterému byla tato cena udělena. Pracuje jako profesor medicíny a revmatologie na Universitě Claude Bernarda v Lyonu a je ředitelem Výzkumného oddělení patofyziologie osteoporózy v Nemocnici Eduarda Herriota v Lyonu. Profesor Delmas je jedním z předních odborníků v oblasti metabolických onemocnění skeletu, zejména osteoporózy. Je autorem nebo spoluautorem více než 400 vědeckých prací na mezinárodní úrovni a zástupcem šéfredaktora časopisů Osteoporosis International a Bone. Jako prezident IOF se profesor Delmas aktivně podílí na vývoji mezinárodních vzdělávacích programů v oblasti osteoporózy.

Nové poznatky by měly přimět vlády zemí EU, aby se zabývaly dosud nedostatečnou dostupností denzitometrického vyšetření

Zpráva odborné skupiny při Evropském parlamentu (European Parliament Osteoporosis Interest Group) říká, že „leckterých cílů bylo dosaženo, ale přesto zbývá ještě mnohé učinit“. Skupina vyzývá politiky zemí EU k aktivitám, směřujícím k zajištění prevence, diagnostiky a léčby osteoporózy na odpovídající úrovni.

Evropský parlament, Brusel, 10. listopadu 2004

Ve zprávě se píše, že počet a dostupnost celotělových denzitometrických přístrojů k účelné diagnostice a terapii osteoporózy je v evropských zemích zatím nedostačující.

Dvouenergieová rtg absorpciometrie (DXA) je v současné době považována za nejspolehlivější metodu k určení hustoty kostního minerálu, hlavního faktoru rizika zlomenin.

Autory pojednání „Potřeba DXA k péči o nemocné osteoporózou v Evropě“ jsou John Kanis (člen rady IOF) a Olof Johnell (místopředseda Výboru vědeckých poradců při IOF). Práce bude publikována v renomovaném časopise Osteoporosis International.

Autoři obracejí pozornost čtenáře na nedostatek DXA přístrojů v Evropě. S ohledem na údaje o počtu fraktur ve většině evropských státech lze říci, že přes účinný screening je v mnoha zemích dostupnost DXA nedostačující. Nedoje-li nyní k rozhodným změnám na národních i evropské úrovni, lze očekávat dramatický nárůst nákladů na osteoporózu. European Parliament Osteoporosis Interest Group zprávu projednal na svém zasedání. Vyzývá všechny členské státy EU k podniknutí konkrétních kroků k tomu, aby občané, jimž osteoporóza bezprostředně hrozí, měli možnost jejího včasného zachytu. Mělo by se jim dostat informací o správném životním stylu a podle potřeby i léčby, jak bylo uvedeno již v Dovo-

ručeních Evropské Komise v r. 1998. K podpoře těchto cílů vyzvaly dvě členky Evropského parlamentu – Mary Honeyball a Angelika Niebler – jménem celé skupiny ke vzniku Ujednání o osteoporóze, jež by zajistilo prioritu řešení problematiky osteoporózy na národní úrovni. Zasedání bylo přítomno přes 70 účastníků, včetně členů Evropského parlamentu, vyšších státních úředníků, odborných poradců ve zdravotnictví jednotlivých států a zástupců nevládních organizací z více než dvaceti členských zemí EU.

Během setkání zdůraznila profesorka Juliet Compston, členka rady IOF a předsedkyně EU Osteoporosis Consultation Panel, úspěchy, jichž již bylo dosaženo v některých státech:

Finsko – vláda podporuje program ke zlepšení diagnostiky a léčby osteoporózy,

Francie – v nové legislativě, týkající se zdravotnictví, se řešení problematiky osteoporózy stalo prioritou,

Řecko – nová kampaň mezi veřejností je podporována ministrem zdravotnictví,

Irsko – vláda poskytl financování Irish Osteoporosis Society,

Itálie – doporučení senátu o péči o nemocné osteoporózou se stala součástí práce oblastních zdravotních úřadů,

Portugalsko – ministerstvo schválilo strategický plán pro revmatická onemocnění, včetně osteoporózy,

Španělsko – rozšíření a podpora European Osteoporosis Action Plan mezi politiky, senát bude hostitelem schůze Parlament on Osteoporosis 25. listopadu 2004.

Profesorka J. Compston vyzdvihla tyto iniciativy, ale znovu opakovala myšlenku Osteoporosis Interest Group, když řekla, že „víme tyto úspěchy, ale ještě mnohem více práce nás čeká“. Pro nedostatek zdrojů se v řadě zemí stále nedaří zachyt osob v riziku onemocnění. Existující screeningové programy jsou v některých státech také nedostupné pro lidi s nízkými příjmy, jako je tomu ve Francii a Belgii, kde vyšetření není hrazeno.

Spolupředsedkyně Interest Group, členka Evropského parlamentu Mary Honeyball, zdůraznila, že zařazení osteoporózy mezi zdravotní priority vlád může v budoucnu ušetřit značné náklady. Její kolegyně, Angelika Niebler, dodala, že je čas, aby se této chorobě, která způsobuje závažná postižení, dostalo pozornosti na politické úrovni. Zaslouhuje ji zejména proto, že existují finančně výhodné preventivní postupy. Obě uzavřely, že je nezbytné pokračovat v tomto úsilí a že parlamentní Osteoporosis Interest Group tak učiní. Naléhaly na členské státy EU, aby souhlasily se závěry setkání podpořit akce proti osteoporóze, které by pomohly ke včasné diagnóze, informování veřejnosti o správném životním stylu a terapii nemocných.

Další informace lze získat na adresách:

Mary Anderson, EU policy
Co-coordinator and IOF Board Member
e-mail: manderson@osteofound.org.
web: www.osteofound.org

Gráinne Crowley
Weber Shandwick, Brussels, Belgium
Tel.: +32 2 282 1625
e-mail: gcrowley@webershandwick.com

překlad M. Bayer

S hlubokým zármutkem oznamujeme všem čtenářům, že dne 4. října 2004 zemřel ve věku nedožitých 77 let čestný předseda Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu a šéfredaktor časopisu *Osteologický bulletin*

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc.

Narodil se 8. 12. 1927 v Litoměřicích v rodině úředníka. Do jeho středoškolských studií zasáhla druhá světová válka, během níž se musela rodina několikrát stěhovat. Prvá poválečná léta jej zastihla na pražské lékařské fakultě. Po promoci působil mladý doktor Havelka na dětském oddělení v Děčíně a poté na dětské klinice v Hradci Králové. Z obou pracovišť si přinesl vřelý vztah k pediatrii, jejímž příznivcem zůstal po celý svůj život. Významný zlom nastal v roce 1959, kdy zvítězil v konkurzu na místo vědeckého aspiranta ve Výzkumném ústavu chorob revmatických v Praze. Zde pak působil třicet osm plodných let.

Profesor Havelka se podílel na řešení celé řady výzkumných úkolů, zvláště těch, které se zabývaly epidemiologií, imunogenetikou a klinickými aspekty juvenilní idiopatické artritidy a dermatomyozitidy. Na výzkumu pracoval bez přehánění až do konce života a ještě před rokem úspěšně obhájil grantový úkol, do jehož řešení přizval i japonské kolegy. Byl vpravdě prvním českým dětským revmatologem a položil základy této specializace u nás. Jeho zvláštní oblibě se těšila leckdy dosud nedoceněná kloubní chrupavka. Vždy pojímal pohybový aparát komplexně a neúnavně připomínal opomíjený periost – čas už mu nedal, aby tento námět rozvinul do experimentální a klinické práce.

Výsledky vědecké práce profesora Havelky měly nemalý ohlas nejen v tehdejší Československu, ale také za hranicemi. Během svého působení se stal autorem více než 300 publikací v odborných časopisech z různých zemí, byl spoluautorem a editorem několika učebnic a monografií (vydání té poslední, která je nyní připravena do tisku, se bohužel již nedočkal). V roce 1993 se stal „guest editorem“ suplementu *Journal of Rheumatology*. Na vědeckých sympoziích a kongresech přednesl takřka 500 sdělení a na řadě mezinárodních akcí v zahraničí vystoupil jako pozvaný řečník.

Po dlouhá léta vedl *European Society of Osteoarthritis* a zastupoval Českou revmatologickou společnost ve výboru EULAR. Osobně se zasadil o vznik PIPERS (Prague International Pediatric Rheumatology Symposium), které s bohatou mezinárodní účastí uznávaných odborníků poprvé organizoval již v roce 1982.

Profesor Havelka neúnavně propagoval vznik samostatné odborné společnosti, která by se zabývala metabolickými osteopatiemi. Byl bezpochyby tím hnacím motorem, který nakonec vznik Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu prosadil. Navázal jí

tak na odborné semináře v Revmatologickém ústavu a setkávání nadšenců v osteologii. Po založení Společnosti v roce 1995 se s jednoznačným souhlasem stal jejím předsedou a stál prvních dva roky v čele výboru. Během této doby absolvoval řadu vyčerpávajících jednání s ministerstvem zdravotnictví, pojišťovnami i s lékařskou komorou, která byla vedena v zájmu nemocných, za optimalizaci a racionalizaci přístupu k pacientům s osteoporózou. V roce

1997 na vlastní žádost z funkce předsedy odstoupil a výbor jej jmenoval čestným předsedou společnosti. Bez jeho úsilí by těžko vznikla nejen Společnost pro metabolická onemocnění skeletu, ale také by těžko vznikl čtvrtletník *Osteologický bulletin*. Od prvního čísla v r. 1996 vedl profesor Havelka redakční radu a je bezpochyby hlavně jeho zásluhou, že se časopis setkává se zájmem lékařské veřejnosti již po osm let.

Nelze opomenout jeho zásluhy pedagogické – déle než čtvrt století na interní katedře fakulty dětského lékařství přibližoval problematiku systémových chorob pojiva u dětí generacím studentů a prvních „osteologických krůčky“ pod jeho vedením udělala řada z nás, pozdějších jeho spolupracovníků. Přitom po celou dobu své kariéry nezapomínal na běžnou ambulantní praxi a jeho pacienty bychom jen těžko spočítali.

Jako všestranně vzdělaný člověk

měl profesor Havelka široký rozhled i záběr. Kromě medicíny se věnoval také hudbě (SMOS věnoval znělku, jež zahajuje většinu našich odborných kongresů) a málokdo ví, že kromě lékaře, vědce a učitele se v jeho osobnosti skrývala i duše básníka.

V posledních letech si častěji stěžoval na zdravotní obtíže, hůře se pohyboval a méně se objevoval na veřejnosti. Zůstal však, jak sám říkával, „čilým duchem v chatrném těle“ a jeho rady, snoubící v sobě odborné znalosti s životní moudrostí, byly pro nás velmi cenné. O to víc nám bude chybět.

Odešla jedna z významných postav české medicíny, na kterou budeme vzpomínat s láskou a úctou.

Jménem výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu a jménem Redakční rady *Osteologického bulletinu*

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.
předseda výboru
Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc.
vědecký sekretář



Citáty a úryvky z básní a knih prof. MUDr. Stanislava Havelky, CSc.

Narodil jsem se na den Neposkvrněného početí P. Marie
v Litoměřicích sedm set let po jejich povýšení na město.

Podepřít slabší považuji za svou milou povinnost.
Obzvláštním potěšením je mi přemáhat protivenství lidí a věcí.

Nechtěl bych být básníkem. Stačí mi chyby a nevýhody lékař-
ského povolání, jež vykonávám jedenačtyřicet roků.

Mívám nepříjemné asociace, když čtu (EX 32, 7–8):
„I promluvil Hospodin k Mojžíšovi:
Tvůj lid se vrhá do zkázy.
Odlili si sochu zlatého býčka a klanějí se mu“.

Dokud se nezmění genofond lidstva, čekal bych pouze mini-
mální společenský pokrok. Skutečné změny bych předpoklá-
dal třeba za půl milionu let.
Jakákoli snaha o jejich uspišení je hodna úcty.

Chválím Renčínův vtip, kde jeho Strejc oslovuje Tvůrce:
„Tak vy jste to stvořil? Být Vámi, moc bych se tím nechlubil.“
Zní to výstižně a neurážlivě. Určitě se to líbí i Pánubohu.
(Iniciály, 1992)

Hlas

Protože

Ne snad, byste mne četli,
ne snad pro pomník světlý,

Bůh chraň, nechci být králem.
že však zalk' bych se málem,

musím vydechnout duší
hlas, jež druží jen tuší.

Vyznání

Jsem blázen
ze starého města,
pomátlý
a jako rosa čistá
nazlátlý
a zlý
jak jedna pro každého jistá.
Jsem jako vy
z téhož těsta.
Já nechci více místa, chci jen,
a o to prosím, prosím,
pod nebesy vždycky
dýchat
lidsky.

Dear Sir

I received from Jonathan Reeve the information about the death of Prof. Stan Havelka. I have heard and read some of his interesting papers and I still remember him, when I was in Prague for the EVOS Meeting. I am sure that we lose an important member of the European scientific community.

Please, in my name and in my group's name, receive the most sincere condolences for the death of Prof Havelka.

With best wishes

Jácome Bruges Armas MD, PhD
Serviço Especializado de Epidemiologia e Biologia Molecular (SEEBMO)
Hospital de Santo Espírito. Angra do Heroísmo.
Azores, Portugal.

Pokyny autorům

Profil časopisu:

Osteologický bulletin je periodikum, zabývající se klinickou a laboratorní problematikou kostního metabolismu v celé šíři, jak ve vlastních základních, ale i hraničních lékařských, případně, pokud je třeba, i v nelékařských oborech. Přednost se dává informacím s praktickým výstupem.

Zásady vztahu mezi autory a redakcí:

Redakce přijímá příspěvky v češtině, ve slovenštině, nebo angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Kromě zpráv a společenské rubriky jsou všechny přijaté příspěvky podrobeny nezávislé recenzí minimálně dvěma (2) recenzenty, přičemž se zachovává oboustranná anonymita. O výsledcích recenzního řízení je autor zpraven dopisem redakce současně s názorem redakce na konečnou úpravu článku nejpozději do 2 měsíců od doručení příspěvku. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy textu a upravovat pravopis podle progresivní verze. Redakce ve vlastní režii doplní překlad názvu a souhrnu příspěvku do angličtiny, pokud autor tyto podklady nedodá v potřebné kvalitě sám.

Před definitivním odevzdáním do tisku bude autorovi (hlavnímu autorovi) zaslán provizorní výtisk práce k autorské korektuře. Při autorské korektuře nelze bez předchozí dohody s redakcí provádět změny textu v rozsahu větším než 5 řádků. Užívejte obvyklých korektorských značek. Korekturu odešlete neprodleně zpět, nedostane-li ji redakce do 5 pracovních dnů od odeslání, bude to považovat za souhlas autora s textem (je možné použít i faxu nebo e-mailu s naskenovanou přílohou).

Uveřejněná práce se stává majetkem časopisu a přetisknout její část, přesahující rozsah abstraktu nebo použít obrázek v jiné publikaci lze jen se souhlasem vydavatele. Rukopis se archivuje v redakci; autorům se vrací jen, byl-li odmítnut nebo na zvláštní vyžádání.

Zasílání rukopisů:

Všechny rukopisy zasílejte výhradně na dále uvedenou adresu redakce, a to zásadně ve dvojí formě:

- jeden kompletní výtisk s veškerou obrazovou dokumentací, opatřený titulní stranou s podpisem hlavního autora,
- text rukopisu v elektronické podobě (na disketě, CD) včetně titulní strany (viz dále, samozřejmě celá jména autorů a spoluautorů včetně titulů a vědeckých hodností. Názvy pracovišť, na něž se u jmen odkazuje.
- U prvního (hlavního) autora bude uvedena úplná kontaktní adresa pro další styk s redakcí včetně e-mailové adresy.
- U prvního (hlavního) autora uveďte rovněž telefonní, případně faxové spojení.
- Prohlášení, že zasláný text je určen pro otištění v časopise Osteologický Bulletin a nebyl ani nebude jinde publikován a klauzuli, že spoluautoři souhlasí s textem zasláného sdělení a s uveřejněním v tomto časopise.
- U původních a přehledných prací a u krátkých sdělení připojí autor prohlášení (a to i v negativním případě) o sponzorování či střetu zájmů; je-li práce sponzorována (grantem, jinou organizací, výrobcem a pod.) nebo dochází-li ke střetu zájmů (např. autor je přímo či nepřímo zainteresován na výsledcích výroby či prodeje, je majitelem popisovaného patentu a p.), musí být tato skutečnost v závěru sdělení uvedena.
- U klinických studií připojí autor čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místně příslušnou etickou komisí. Prováděly-li se pokusy na zvířatech, vyžaduje se prohlášení, že byly dodrženy ústavní

Titulní strana obsahuje:

- Název práce, který musí být stručný a výstižný, musí odpovídat skutečnému obsahu sdělení a bez použití zkratk.
- Typ sdělení (viz níže).
- Jména autora a spoluautorů ve zkrácené podobě bez titulů (J. Xyz, B. Yxz, ...), s odkazy na názvy jejich pracovišť.
- V samostatném odstavci celá jména autorů a spoluautorů včetně titulů a vědeckých hodností. Názvy pracovišť, na něž se u jmen odkazuje.
- U prvního (hlavního) autora bude uvedena úplná kontaktní adresa pro další styk s redakcí včetně e-mailové adresy.
- U prvního (hlavního) autora uveďte rovněž telefonní, případně faxové spojení.
- Prohlášení, že zasláný text je určen pro otištění v časopise Osteologický Bulletin a nebyl ani nebude jinde publikován a klauzuli, že spoluautoři souhlasí s textem zasláného sdělení a s uveřejněním v tomto časopise.
- U původních a přehledných prací a u krátkých sdělení připojí autor prohlášení (a to i v negativním případě) o sponzorování či střetu zájmů; je-li práce sponzorována (grantem, jinou organizací, výrobcem a pod.) nebo dochází-li ke střetu zájmů (např. autor je přímo či nepřímo zainteresován na výsledcích výroby či prodeje, je majitelem popisovaného patentu a p.), musí být tato skutečnost v závěru sdělení uvedena.
- U klinických studií připojí autor čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místně příslušnou etickou komisí. Prováděly-li se pokusy na zvířatech, vyžaduje se prohlášení, že byly dodrženy ústavní

nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální užití zvířat.

j) Pod prohlášením (body g,h,i), opatřeným datem, je třeba vlastnoruční podpis hlavního autora.

k) Redakce netrvá na „imprimatur“ přednosty pracoviště autora/autorů.

Typy sdělení:

Každý příspěvek musí být samotnými autory označen jako jedna z následujících variant; podle tohoto zařazení bude v redakci posuzován, v nejasných případech bude konečné zařazení provedeno po dohodě redakce s autorem. Má-li předkládaná práce atypické charakteristiky, je vhodné kontaktovat předem redakci Osteologického bulletinu, paní Marii Janovicovou (redakce@trios.cz).

1. Úvodník (Editorial)

Stručná charakteristika konkrétního aktuálního problému z pera erudovaného odborníka, zkušeného a známého autora. Nejčastěji se týká článku či skupiny článků k určité problematice publikovaných ve stejném čísle Osteologického bulletinu. Editorial je zadáván redakční radou konkrétnímu autorovi

2. Původní práce (Original article)

Práce obsahuje výsledky vlastního laboratorního, klinického nebo epidemiologického výzkumu. Obvyklý rozsah 8–16 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 2–10; literárních odkazů 10–30. Souhrn v rozsahu 10–20 řádků musí být strukturovaný, tj. dělený na oddíly: Cíl práce – Materiál a metody – Výsledky – Závěr. Vlastní text se dělí na Úvod – Materiál a metody – Výsledky – Diskuzi – Závěr.

Úvod slouží k základnímu seznámení s problematikou, popř. důvody, které vedly autora k vytvoření práce. Uvádí hypotézu, která má být potvrzena či vyvrácena.

Soubor pacientů, materiál a metody (v experimentálních pracích pouze Materiál a metody). Toto je část, která by měla přinést základní informace o hlavních charakteristikách souborů pacientů, v případě experimentální či teoretické studie také o materiálu, který autor hodnotil. Při popisu metody je třeba přesně popsat postup a nedílnou součástí této pasáže je i způsob statistického hodnocení.

Výsledky. Tato část původní práce musí obsahovat fakta zjištěná studií, tj. odpovědi na otázky položené v předchozí části (Materiál, metody). Do této části nepatří interpretace získaných výsledků ani diskuze k nim. Grafické znázornění výsledků je vítáno. Výsledky uvedené v grafické podobě či v tabulkách by neměly být opakovány v textu.

Diskuze slouží k rozboru dosažených výsledků a k jejich srovnání s pracemi jiných autorů zabývajících se stejnou problematikou. Údaje uvedené v části Úvod by se neměly v diskuzi opakovat. Je nutno odlišit logická vysvětlení výsledků od extrapolací či hypotéz založených na získaných výsledcích.

Závěr. Shrnuje význam studie a vyjadřuje, zda bylo dosaženo cílů uvedených v úvodu, resp. zda byla potvrzena původní hypotéza. Závěrečné shrnutí může být též součástí Diskuze.

Původní práce prochází recenzním řízením.

3. Přehledná práce (Review article)

Tato sdělení podávají přehled současných znalostí o určité problematice. V přístupu k tématu musí být patrný osobní názor autora, který musí být jasně oddělen od objektivního výkladu. Obvyklý rozsah 10–20 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 2–10; literárních odkazů 20–50, přičemž alespoň 50 % z nich není starší než 3 roky. Souhrn v rozsahu 10–20 řádků musí být výstižný a obsahovat nejdůležitější myšlenky textu. Prochází recenzním řízením.

4. Krátké sdělení (Short communication)

Může se jednat o kazuistiku či jiné zajímavé pozorování z klinické či laboratorní praxe, výsledky pilotní studie, kritický souhrn poznatků o málo známém problému a podobné. Obvyklý rozsah 3–6 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 1–4; literárních odkazů 10–15. Souhrn i v tomto případě musí být výstižný v rozsahu 5–10 řádků. Vlastní text

obsahuje úvodní část, vlastní pozorování, diskuzi a závěr. Prochází recenzním řízením.

5. Dopis redakci (Letter-to-the-editor)

Subjektivní názor čtenáře na určitý odborný problém, komentář či polemika k dříve otištěnému sdělení a podobně. Rozsah 1–5 normostran, včetně eventuálních tabulek, grafů, obrázků a literárních odkazů. Maximálně 10 literárních odkazů. Žádný souhrn. Text prochází recenzním řízením, redakce nemusí sdílet stanovisko autora.

6. Zpráva (Report)

Zpráva z kongresu, ze zahraničního pobytu apod., z významných jednání apod. Redakce přijímá taková sdělení, zabývají-li se jasně definovanou a pro naše obory relevantní problematikou. U zprávy z kongresu se zpravidla jedná o jedno téma, jehož prezentaci autor podrobně zpracuje a případně i komentuje. Naopak není žádoucí uvádět výčet přednášek či událostí a o každé z nich se zmínit jednou větou. Rozsah je 1–5 normostran, výjimečně po dohodě s redakcí více. Žádný souhrn. Text neprochází recenzním řízením.

7. Recenze knihy (Book review)

Recenze knihy nebo skript vydaných v ČR nebo SR, které pojednávají o problematice kostního a minerálního metabolismu. Kritické pojetí je žádoucí. Rozsah 1–2 normostrany.

8. Oznámení (Announcement)

Informace o události, jednání či rozhodnutí, které jsou významné pro čtenářskou odbornou komunitu a/nebo mají nadčasový charakter.

V případech hodných zřetele může být použit i jiný typ sdělení.

Součástí časopisu je též „Informační příloha“, která je určena k informacím čtenářské obce o termínech mezinárodních a domácích odborných akcí (kongresový kalendář), o práci garantujících odborných společností, doškolovacích akcích a o významných jednáních s úřady a pojišťovnami. Příspěvatelé do této přílohy nechť kontaktují redakci Osteologického bulletinu, paní Marii Janovicovou (redakce@trios.cz).

Formální náležitosti příspěvků:

Rozsah rukopisu je určen typem sdělení (viz výše). Při úpravě na normostrany se text formátuje tak, aby na stranu formátu A4 vycházelo přibližně 60 úhozů na řádek a 30 řádek na stránku. Stránky je třeba číslovat.

Každý graf, schéma, tabulka, vzorec či obrázek musí být připojen na zvláštním listě, na rubu s uvedením prvního autora a názvu práce. V textu je třeba označit místa, kam mají být příslušné tabulky, grafy či obrázky umístěny. Každá příloha (tabulka, graf, schéma) má být srozumitelná sama o sobě, bez čtení textu. Jsou-li v ní uvedeny zkratky, které se běžně nepoužívají, musí být připojeny vysvětlivky. Redakce si vyhrazuje právo odmítnout rozsáhlé nepřehledné tabulky, stejně jako tabulky v počtu, nepřiměřeném k rozsahu a obsahu textu.

Výsledky vyšetření v číselné podobě uvádějte v jednotkách SI normy, pouze hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

K počítačové tvorbě textu, tabulek a grafů lze použít kterýkoliv běžný textový a tabulkový editor; používejte přitom běžných typů písma a před odesláním zkontrolujte vytisknutím zkušební stránky, souhlasí-li písmo na obrazovce s interpretací písma tiskárnou. Pokud by byl autor nucen příspěvek vytvořit v méně běžném či neobvyklém počítačovém programu (např. na bázi MacOS či Unix), doporučuje se toto předem s redakcí konzultovat (redakce@trios.cz).

U grafů je vhodné dodat redakci i výchozí údaje ve formě tabulky; umožní to znovu vytvořit graf způsobem vyhovujícím technologii přípravy časopisu pro tisk. V technicky složitých či nejasných případech konzultujte grafické studio (p. Mgr. Fučík, pfck@bohem-net.cz).

Je-li k rukopisu připojena obrazová dokumentace, je nevhodnější použít originální fotografie, přerovky nebo diapositivy (uveďte vždy jméno autora snímku, obrázku apod.). Připomínáme, že s výjimkou obálky se veškeré ilustrace tisknou černobíle (ve stupních šedi), pro lepší výsledek jsou však s výhodou jako vstupní informace zpracovávány barevné podklady.

Fotografie i další ilustrace lze dodat i v elektronické podobě. Před jejich zasláním však doporučujeme konzultovat s grafickým studiem, připravujícím časopis pro tisk (viz výše) zejména charakter zpracovávaných podkladů, způsob přípravy dat, rozměry ilustrace, barevný prostor, rozlišení, formát dat, velikost souboru, metodu ev. komprimace a způsob zaslání. Zásadně nevhodná forma pro obrazovou i jinou dokumentaci jsou prezentace ve formátu MS PowerPoint nebo z podobných programů.

Zařadí-li autor do rukopisu jakoukoliv dokumentaci nebo významnou partii textu, převzatou z jiné publikace, musí být pramen výslovně uveden a předložen písemný souhlas autora a vydavatele původního pramene. Je výhradně záležitostí autora opatřit si potřebný souhlas a autor za to nese právní odpovědnost. Nejasnosti v tomto ohledu mohou být důvodem k odmítnutí práce.

Použije-li autor v textu zkratky, musí být příslušné výrazy poprvé použity v plném znění a následovány zkratkou uvedenou v závorce. Obsahuje-li text zkratk více, je alternativní možnost připojit jako zvláštní přílohu seznam použitých zkratek.

Názvy léků se uvádějí v generické formě; pouze v případě, chtějí-li autoři z jakéhokoliv důvodu zdůraznit, že šlo o konkrétní přípravek (např. při popisu nežádoucích účinků), uveďte se kromě generického názvu též firmní označení a jméno výrobce.

Názvy mikroorganismů se píší kurzívou, podle platného taxonomického zařazení. Poprvé uváděný název mikroorganismu musí být uveden v nezkrácené podobě (*Staphylococcus aureus*), při jeho opakování se použije zkrácená forma (*S. aureus*).

Sdělení (platí pro klinické i laboratorní práce, pro psaný text, tabulky i obrazovou část) nesmí porušit anonymitu pacienta. Neuvádějte proto v textu jména ani iniciály nemocných, nemocniční a protokolová čísla apod.

Literární odkazy

mají být číslovány v pořadí, v němž byly uvedeny poprvé v textu. Odkazy se udávají pomocí arabských číslic v hranaté závorce. Citace obsahuje:

- a) příjmení a zkratky jmen všech autorů (citační ohlas!),
- b) plný název a případně podnázev práce v jazyce originálu,
- c) standardním způsobem zkrácený název časopisu, rok, svazek, a stránkový rozsah. Inicialy prvních jmen autorů a zkratky názvu časopisu se píší bez teček, za znaky oddělovacími rok, ročník a stránky se nedělá mezera. Při úpravě citací jednotlivých typů dokumentů se řiďte následujícími příklady:

Standardní článek v časopisu:

Epstein S, Inzerillo AM, Caminis J, Zaidi M. Disorders associated with acute rapid and severe bone loss. *J Bone Miner Res* 2003;18:2083–2094.

Článek v supplementu časopisu: Frumin AM. Functional asplenia. *Blood* 1979;54, Suppl 1:26–37.

Monografie (kniha): Wilson SJ. *Blood cultures*. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1992:984.

Kapitola v knize: Leary ET. C-telopeptides. In: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wicczorek L, eds: *Bone Markers. Biochemical and Clinical Perspectives*. London, Martin Dunitz, 2001:39–48.

Článek ve sborníku: Winterpacht A. Gene defects in chondrodysplasias. In: Schonau E, ed: *Paediatric Osteology. New developments in diagnostics and therapy. Proceedings of the First international workshop on paediatric osteology*, 5–7 October 1995, Cologne, Germany. Amsterdam, Elsevier Science, 1996:43–52.

Články z počítačových sítí: Pro citace informací získaných on-line z Internetu nebo nejsou pravidla sjednocená. Pokud jsou údaje dostupné, uveďte se v pořadí – autor – název – pramen (vč. přístupové adresy (URL), resp. emailové adresy autora) – datum vydání či zachycení, případně identifikační číslo, jde-li o příspěvek z diskuzní skupiny nebo je-li výslovně uvedeno. Některé prameny způsob citace doporučují, v takovém případě se řiďte tímto doporučením.

Příspěvky zasílejte na adresu:

Redakce časopisu Osteologický bulletin, TRIOS, s. r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

E-mail: redakce@trios.cz

Telefon: 267 912 030, fax: 267 915 563

inzerát FOSAMAX slovenský