

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Séfredaktor:

Užší rada:

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

Členové:

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

VYDAVATEL:



Adresa redakce a příjem inzerce:

Trios, s. r. o.
 Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
 tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563

e-mail: redakce@trios.cz
 Redakce: Marie Janovicová, PhDr. Jiří Lukas
 Inzerce: Marie Janovicová

Sazba: SILVA, s. r. o.
 Pod Děkanou 82, Praha 4
 e-mail: pfck@bohem-net.cz

Tisk: Grafotechna,
 Lýskova 1594/33, Praha 13-Stodůlky

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR
 pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-3778

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

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

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



OBSAH

ČLÁNKY

Pseudohypoparatyreóza u dětí	3
<i>M. Bayer</i>	
Stroncium ranelát – perspektivní přípravek pro léčbu osteoporózy	7
<i>S. Kutílek</i>	

INFORMACE

Třetí schůze European Union Osteoporosis Consultation Panel Brusel, 10. listopadu 2004	12
<i>J. Vokrouhlická, J. Payer</i>	
Ze světové literatury	14
Cena Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu za rok 2004	17
Zpráva ze zasedání výboru SMOS konaného dne 29. listopadu 2004 v Praze v Lékařském domě	18
Zpráva z jednání výboru SMOS konaného dne 14. února 2005	19
The International Bone & Mineral Society (IBMS) Announces	
The Gideon and Sevgi Rodan IBMS Fellowship	20
Docent MUDr. Hanuš Wilczek, Csc.	21
<i>P. Broulík</i>	
Kalendář akcí	22
Rejstřík 9. ročníku Osteologického bulletinu (2004)	23
Autorský rejstřík	24

Obrázek na titulní straně: xxx xxx xxx



OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:

Advisory Board:

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

Editors:

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

PUBLISHER:



Editorial office:

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

DTP: SILVA Ltd.

Pod 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

Pseudohypoparathyroidism in childhood 3
M. Bayer

Strontium renelate – a prospective compound for the treatment of osteoporosis 7
Š. Kutílek

INFORMATIONS

3rd meeting of the European Union Osteoporosis Consultation Panel Brussels, 10 November 2004 12
J. Vokrouhlická, J. Payer

News from around the world 14

Awards of the Society for Metabolic Disorders of the Skeleton (SMOS) for the year 2004 17

Information on the session of the SMOS Board held on 29 November 2004 in Prague 18

Information on the session of the SMOS Board held on 14 February 2005 19

The International Bone & Mineral Society (IBMS) Announces

The Gideon and Sevgi Rodan IBMS Fellowship 20

xxx xxx Docent MUDr. Hanuš Wilczek, Csc. 21
P. Broulík

Congress announcements 22

Osteological bulletin, volume 9 – Index of topics (2004) 23

Author's Index 24

Cover page: xxx xxx xxx

PSEUDOHYPOPARATYREÓZA U DĚTÍ

M. BAYER

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty UK, Praha

SOUHRN

Bayer M.: **Pseudohypoparatyreóza u dětí**

Názvem pseudohypoparatyreóza (PHP) je označována skupina onemocnění, charakterizovaná laboratorními nálezy, jež jsou typické pro hypoparatyreózu (hypokalcémie s hyperfosfatémií), ale současně bývá zvýšena hodnota plazmatické koncentrace parathormonu (PTH), na které jsou cílové tkáně necitlivé. Při PHP prvního typu mají nemocní deficit či poruchu funkce alfa podjednotky Gs proteinu. Někteří mají fenotypické známky tzv. Albrightovy hereditární osteodystrofie (AHO) a jeví i příznaky nedostatku jiných hormonů, jejichž receptory reagují s Gs proteiny – tyreotropního hormonu, gonadotropinů, glukagonu, kalcitoninu či „releasing“ proteinu růstového hormonu. Tato varianta choroby je označována Ia. Příčinou onemocnění je inaktivační mutace GNAS1 genu, kódujícího alfa podjednotku Gs proteinu. V postižených rodinách mají někteří jedinci AHO bez známek hormonální rezistence. Stav je označován jako pseudopseudohypoparatyreóza (PPHP). Nemocní s PHP Ib nemají AHO a jejich cílové tkáně jsou necitlivé pouze na PTH, zatímco označení Ic je vyhrazeno pro pacienty s AHO a mnohočetnou hormonální rezistencí při zachované Gs alfa aktivitě. U vzácných PHPT II. typu není zatím genetická vazba známa. Tkáně nemocných jsou rezistentní vůči více hormonům při normální aktivitě Gs proteinu a nepřítomnosti AHO. Autor předkládá své vlastní zkušenosti s klinickou manifestací, laboratorními nálezy a terapií u několika dětských pacientů s PHP.

Klíčová slova: pseudohypoparatyreóza – pseudopseudohypoparatyreóza – Gs alfa protein – dětský věk.

SUMMARY

Bayer M.: **Pseudohypoparathyroidism in childhood**

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is characterised by biochemical hypoparathyroidism with elevated parathyroid hormone (PTH) levels and reduced target tissue responsiveness to PTH. Patients with PHP type 1a show a group of developmental defects termed Albright hereditary osteodystrophy (AHO) and exhibit resistance to additional hormones because of heterozygous, inactivating mutation in GNAS1, the gene for the alpha-subunit of the Gs-protein, which disrupts Gs-protein-coupled signal transduction pathways. Within PHP type 1a families some individuals show AHO but have normal hormone responsiveness, a variant phenotype termed pseudo-pseudohypoparathyroidism (PPHP). By contrast, patients with PHP type 1b manifest only PTH resistance and lack features of AHO. Although an epigenetic defect in GNAS1 has been identified in subjects with PHP1b, the genetic defect is unknown. Patients with PHP type 1c show both AHO and resistance to multiple hormones with normal Gs-protein activity. Rare PHP type II has no confirmed genetic or familial basis. Patients present additional hormones resistance, normal Gs-protein, and lack AHO phenotype. Treatment of PHP with vitamin D derivatives alleviates symptoms of hypocalcemia and may prevent bone demineralisation. The author demonstrates own experience with several PHP children.

Key words: pseudohypoparathyroidism – pseudopseudohypoparathyroidism – Gs-alpha protein – childhood.

Osteologický bulletin 2005;10(1):3-6

Adresa: doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. Lékařská fakulta UK, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2

Došlo do redakce: 10. 2. 2005

Předneseno na 7. kongresu slovenských a českých osteologů v Ružomberoku (16.–18. 9. 2004)

Úvod

Název pseudohypoparatyreóza (PHP) označuje skupinu nemocí, pro něž je typickým biochemickým nálezem hypokalcémie a hyperfosfatémie při současně zvýšené sekreci parathormonu (PTH), na který cílové tkáně nereagují. První popis onemocnění pochází z pera Fullera Albrighta v roce 1942 [1]. Za fyziologických okolností se parathormon váže na specifický receptor cílové buňky, jenž je pomocí regulačního proteinu, který váže guanin nukleotid (Gs protein), propojen se signální efektorovou molekulou na vnitřním povrchu buněčné membrány. Vzniká tak systém „druhých posílů“, mezi nimiž je nejznámější cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) s následnou aktivací proteinkinázy A. Patří k nim však také inositol 1,4,5-trifosfát, diacylglycerol a nebo vápník v cytosolu, což znamená, že prostřednictvím G-proteinů není aktivována jenom adenylcykláza, ale též fosfolipáza C. Výsledné reakce stimulují řadu enzymů, iontových kanálů a proteinů s následnou expresí genů [2]. cAMP zprostředkovává řadu účinků PTH na kostní tkáň i buňky ledvinných tubulů. Podání biologicky aktivního PTH zdravému jedinci proto vyvolá vzestup exkrece nefrogenního cAMP do moči [3]. Toho lze využít k diagnóze PHP a rozlišení jednotlivých typů.

PHP I. typu

Nemocní s PHP prvního typu mají deficit či poruchu funkce alfa podjednotky Gs proteinu. Po podání biologicky aktivního PTH ke vzestupu exkrece cAMP ani fosfátu do moči nedochází. Při variantě choroby Ia se jedná o deficit Gs alfa proteinu, způsobený heterozygotní inaktivační mutací GNAS1 genu (lokalizace 20q13.3) s autozomálně dominantní dědičností. Tkáně nemocného jsou rezistentní nejen vůči PTH, ale také vůči jiným hormonům, které s receptory cílových buněk reagují stejným způsobem (tyreotropní hormon, gonadotropiny, glukagon, kalcitonin). Postižení současně mají typický fenotyp, nazývaný Albrightova hereditární osteodystrofie (AHO): malá postava, obezita, kulatý obličej, brachydaktylie, heterotopické kalcifikace, poruchy zubní skloviny, mentální retardace. Při výskytu PHP, současně rezistence vůči více hormonům a AHO je diagnóza PHP Ia považována za prokázanou. V genetickém vztahu k ní je přítomnost AHO bez známek hormonální rezistence, označovaná jako pseudopseudohypoparatyreóza (PPHP). Nemocní mají AHO a jeví deficit Gs proteinu, hladiny plazmatického kalcia i fosfátu jsou však zcela normální [4].

Dlouho nebylo jasné, proč v postižených rodinách figurují jedinci s PHP Ia i PPHP najednou. Přesnější záznamy ukázaly, že tak

nebývá v téže generaci. Může se tedy jednat o identický defekt v oblasti GNAS1 genu. Vysvětlení přináší tzv. teze tkáňově specifického genomického imprintingu, kdy je míra exprese genu závislá na pohlaví rodiče [5]. Znamená to, že přenos příslušné mutované alely od matky vede u dítěte k obrazu PHP Ia, zatímco přenos téže alely od otce způsobí PPHP fenotyp [6].

Nemocní s PHP Ib nemají AHO a jejich cílové tkáně jsou necitlivé pouze na PTH. V důsledku mutací v téže oblasti (GNAS1 genu) [7] vznikají Gs alfa proteiny, které jsou dysfunkční [8]. Většina případů bývá sporadická, ve formě nových mutací. Autozomálně dominantní přenos je však možný. Bylo zjištěno, že poškození funkce genu se u sporadických a familiárních případů liší [9].

Označení PHP Ic je vyhrazeno pro pacienty s AHO a mnohoučetnou hormonální rezistencí při zachované Gs alfa aktivitě. Předpokládá se porucha na jiné úrovni přenosu signálu, nicméně nedávné analýzy nasvědčují, že i zde dochází k mutacím GNAS1 genu, jejichž následky pro funkci Gs alfa proteinu nejsou dostupnými metodami prozatím detekovatelné [10].

Ačkoli nemocní s PHP I. typu mají vysoké plazmatické hladiny imunoreaktivního PTH, u řady z nich může plazma biologickou aktivitu PTH potlačovat. Dosud není znám prokázaný antagonist nebo inhibitor, ale uvažuje se o N-terminálním fragmentu hPTH (7–84), který nezávisle na PTH receptoru snižuje účinky hPTH (1–34) nebo hPTH (1–84) [11,12].

PHP II. typu

Vyskytuje se vzácně. Patří sem skupina stavů bez prokázané genetické vazby. Nemocní nemají fenotyp s AHO, Gs alfa protein je normální. Po podání biologicky aktivního PTH stoupá v moči exkrece cAMP, ale nikoli fosfátu. Uvažuje se např. o poruše funkce cAMP dependentní proteinkinázy A, ale důkazy dosud nejsou k dispozici.

Diagnostika

Přehled laboratorních nálezů u nemocných s pseudohypoparathyreózou ukazuje *tab. 1* [upraveno podle 13]. Podezření na PHP lze vyslovit u nemocného, který má zvýšené plazmatické koncentrace imunoreaktivního PTH a současně hypokalcémii s hyperfosfatémií. Klinickou diagnózu podporuje nález AHO fenotypu. V *tab. 2* [upraveno podle 14] je uveden procentuální výskyt některých klinických příznaků u dětí s PHP.

K upřesnění diagnostiky se dříve používal klasický Ellsworth-Howardův test. Principem testu byla aplikace exogenního PTH a sledování exkrece cAMP do moči. V současné době jsou k dispozici modifikace tohoto testu [15]. Používá se syntetický lidský PTH (1–34) podaný intravenózně, podobných výsledků však bylo dosaženo i po aplikaci subkutánní [16]. Zdraví jedinci, pacienti s PHP II. typu a také nemocní s PPHP reagují na podání PTH 10–20tinásobným zvýšením cAMP v moči (stoupá též vylučování fosfátu), zatímco u nemocných s PHP I. typu stoupá cAMP v mo-

Obr. 1



Obr. 2



či jen 2–5x. U PHP II. typu je sice vzestup cAMP v moči po PTH normální, ale chybí nárůst fosfatúrie.

Léčba

Základem terapie je udržet kalcémii při dolní hranici normálního rozmezí. Nedochází tak k tetanickým projevům, ale pacient netrpí ani hyperkalcemií. Potřeba suplementace vápníkem je proto variabilní, někteří nemocní se bez ní obejdou zcela. Nezbytné je však dodávat některý z preparátů s hydroxylovanou formou vitamínu D (alfakalcidol nebo kalcitriol). Kombinace vápníku s vitamínem D obvykle postačí ke snížení hladiny původně zvýšeného plazmatického fosfátu pod horní mez normálních hodnot.

Vlastní zkušenosti

1. kazuistika

Nyní 14letá dívka byla obézní již od dvou let. V rodině se z dostupných údajů endokrinní choroby nevyskytují. Psychomotorický vývoj dítěte byl opožděn – chodila až v 18 měsících, v současné době vykazuje lehký podprůměr intelektu. Má nápadně kariézní chrup. Měří 158 cm (55.percentil) při hmotnosti 93 kg. Její BMI dosahuje 37,33 (+ 5,18 SD). Kromě výšky postavy odpovídá fenotypu AHO (obr. 1). V osobní anamnéze má udávanou zvýšenou pohotovost ke křečím. Od 11 let je sledována pro vyšší TSH, stav byl hodnocen jako preklinická hypotyreóza. Ve věku 12 let u ní byla zjištěna vysoká hladina PTH (21,2..16,96..32,86 pmol/l – norma 1,04 až 6,8). Na rtg ruky je brachymetacarpie 4. a 5. prstu; na computerové tomografii CNS má kalcifikace v oblasti globus pallidum.

Kalcémie, fosfatémie i koncentrace ALP jsou nyní již zcela v normě; přetrvává pouze zvýšení koncentrace PTH (6,7..9,4..7,56 pmol/l při normě do 6,8). Zaznamenali jsme sníženou kalcii (0,011..0,014 mmol/kg/den, normální hodnoty se pohybují v rozmezí 0,03–0,09).

Ultrasonografie štítné žlázy je opakovaně normální, stejně tak hladiny LH, FSH a estrogenů. Dívka ještě nemenstruuje, ale pubertální vývoj postupuje – odpovídá hodnocení podle Tannera M4, P3, A+.

V terapii má omezeny mléčné výrobky v dietě, aby nedocházelo k nadměrnému přísunu fosfátů, dále dostává substituci tyreoidy a alfakalcidol 0,25 µg/den.

Protože dítě splňuje kritéria AHO, má vyšší PTH a jeví rezistenci vůči více hormonům, domníváme se, že lze zařadit pod typ PHP I. typu, při normální výšce postavy by mohlo jít spíše o typ Ic než Ia. Vyšetření aktivity Gsalfa proteinu však není tč. k dispozici.

2. kazuistika

6letý chlapec (obr. 2) byl původně přijat do mimopražského zdravotnického zařízení k vyšetření pro bolestivé tuhnutí dolních končetin, hlavně v noci. Otec dítěte je obézní, jinak v rodině endokrinopatie zastižena nebyla. Již od útlého věku byl chlapec obézní (v jednom roce měl hmotnost 18 kg) a je uváděn opožděný psychomotorický vývoj (seděl od 9 měsíců, chodil od 18 měsíců). Nyní měří 114cm (25.percentil) a má hmotnost 26kg (+ 2,63 SD). Jeho BMI je 20,0, tedy v daném věku nad 97.percentil. Má kariézní chrup. Podle anamnestických údajů dítě dvakrát prodělalo stav poruchy vědomí, vždy v trvání několika desítek vteřin. Chlapec je léčen pro hypotyreózu (vzestup TSH při normální hladině volného tyroxinu). Ultrasonografický nálezn na štítné žláze nevykazuje patologii. Computerová tomografie CNS odhalila bilaterálně kalcifikace v bazálních gangliích. Podle psychologa dítě odpovídá intelektem dolní hranici pásma podprůměru s opožděním expresivní složky řeči. V laboratorních nálezech byly při původní hospitalizaci i u nás zjištěny hypokalcémie (1,35..1,57..1,63 mmol/l), hyperfosfatémie (2,85..2,86 mmol/l) a významně snížené odpady kalcia do moči (0,003 mmol/kg/den). Dalším náleznem je mírná hypomagnezémie, 2x byla zachycena i lehká hypoglykémie. Kon-

centrace PTH byla výrazně zvýšená – 120 pmol/l při normě do 6,8.

Také tento případ vedeme jako PHP I. typu, nejspíše Ia. Chlapec potřebuje suplementaci kalcíem 750 mg/den, magnéziem 90 mg/den a terapii alfakalcidolem 0,25 µg obden. Při této léčbě stoupá kalcémie na 1,71 mmol/l, klesá fosfatémie na 2,54 mmol/l a upravuje se magnezémie (0,84 mmol/l). Koncentrace PTH klesá na 63,09 pmol/l. Dítě nemá žádné klinické známky předčasné puberty. V dietě omezujeme mléčné výrobky pro redukcii nadbytečného přívodu fosfátů.

3. kazuistika

Diagnóza PHP byla u nyní 19letého chlapce (obr. 3) stanovena v mimopražské fakultní nemocnici, kde byl do převedení k nám posléze též řádně sledován a léčen. I zde je rodinná anamnéza zcela negativní. Od narození se vyvíjel normálně, od věku asi šesti let se však objevují intermitentní projevy tetanie. Posléze celkem čtyřikrát prodělal stav poruchy vědomí a přechodně dostával antiepileptika. Při dalším bezvědomí s křečemi a hospitalizaci byla zjištěna hypokalcémie (min. 1,2 mmol/l), hyperfosfatémie (max. 3,16 mmol/l), hypomagnezémie (0,59 mmol/l), nízké hodnoty jevila fosfatúrie. Koncentrace PTH byla zprvu v normě, poté intermitentně zvýšena (max. 26,4 pmol/l při normě laboratoře do 6,8). Dalším náleznem jsou kalcifikace bazálních ganglií v CNS, opožděná osifikace a kratší 4. a 5. metacarp. Měl též zvýšené hladiny TSH při normální koncentraci tyroxinu i trijodtyroninu. Anti thyreoidální protilátky nebyly prokázány. Chlapec je přiměřeného vzrůstu (174,5 cm), štíhlé postavy (59 kg) a má zcela normální intelekt. Jeho zubní sklovina je intaktní. Puberta proběhla normálně, FSH a testosteron jsou v běžném rozmezí hodnot. Je léčen kalcitriolem, substituován hormony štítné žlázy a suplementován kalcíem i mag-

Obr. 3



Tabulka 1

Diferenciálně diagnostické laboratorní nálezy u nemocných s pseudohypoparatyreózou [upraveno podle 13]

Dif dg nálezy	Ia	Ib	Ic	II	PPHP
AHO	+	-	+	-	+
S-Ca	↓	↓	↓	↓	N
S-P	↓	↓	↓	↓	N
S-PTH	↓	↓	↓	↓	N
aktivita Gs alfa	↓	N	N	N	↓
U-P	↓	↓	↓	↓	N
U-cAMP po PTH	↓	↓	↓	↓	↓

Tabulka 2

Procentuální zastoupení klinických nálezů u dětí s pseudohypoparatyreózou [podle 14]

71 dětí s PHP v %	Ia	Ib	Ic	II	PPHP
křeče	38	0	67	50	0
kalcifikace sc/mt	42	0	17/67	50	50/0
Brachymetacarpie	87	0	67	0	80
kulatý obličej	82	0	67	0	90
výška pod -1 SD	38	0	0	50	89
obezita	64	0	40	50	12
mentální retardace	40	0	40	50	40

Vysvětlivky: sc/mt – subkutánní/měkké tkáně

néziem. Hodnoty kalcémie (2,12 mmol/l), fosfatémie (1,46 mmol/l) a magnezémie (0,82 mmol/l) má nyní zcela v pořádku.

Pacient nejeví fenotyp AHO, takže neodpovídá PHP typu Ia ani Ic, má však rezistenci i vůči TSH, tudíž by neměl být řazen ani k PHP Ib. Přestože není k dispozici analýza mutací GNAS1 genu, dovolujeme si předpokládat, že v tomto případě zřejmě půjde o PHP II. typu.

Za zmínku stojí připomenout starou poučku zkušených endokrinologů, kteří tvrdí, že všichni nemocní s fenotypem AHO jsou si trochu podobní – viz obr. 1 a 2 v kontrastu s obr. 3.

Diskuse

Mutace v oblasti GNAS1 genu jsou neustále předmětem výzkumného zájmu. Mohou být zdrojem nadměrné replikace mutovaných buněk s následným rozvojem tumorů adenohypofýzy, manifestujících se různými endokrinopatiemi [17]. Aktivační mutace genu může být cestou spontánní stimulace produkce cAMP také příčinou nedostatečné diferenciace buněk mezenchymu v osteoblasty [18]. Vzniklé buňky pak tvoří ložiska nedokonalé kostní tkáně s fibrózní expanzí, typická pro diagnózu fibrózní dysplázie. Hladiny kalcia a fosforu jsou přítom normální, ALP bývá zvýšena. Pokud se však kombinuje polyostotická fibrózní dysplázie s nálezem pigmentovaných kožních skvrn typu „café au lait“ a hyperfunkcí jedné či více endokrinních žláz, nazývá se tento soubor příznaků McCune-Albrightův syndrom. Endokrinopatií bývá nejčastěji pseudopubertas praecox (většinou u dívek), může se ale objevit i thyreotoxikóza nebo hyperparatyreóza. Ztráta fosfátu pak někdy vede až k hypofosfatemické kostní chorobě připomínající onkogenní křivici. V tomto případě však jde o inhibici transportu fosfátu buňkami střední sliznice, nikoli tubulů ledvin [19].

Závěr

Pseudohypoparatyreóza nepatří v pediatrii mezi onemocnění častá. Právě v tom však může být příčina pozdní nebo nesprávné

diagnózy. Měli bychom na ni vždy pomyslet, setkáme-li se s dítětem s opožděním pohybového a mentálního vývoje, časnou obezitou a destrukcí chrupu a/nebo u dětí s nevysvětlenou pohotovostí ke křečím či jinou paroxysmální pohybovou abnormitou [20] a s nejasnými stavy poruch vědomí v anamnéze.

Použité zkratky:

AHO	Albrightova hereditární osteodystrofie
ALP	alkalická fosfatáza
BMI	body mass index
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CNS	centrální nervový systém
FSH	folikulostimulační hormon
LH	luteinizační hormon
PHP	pseudohypoparatyreóza
PPHP	pseudopseudohypoparatyreóza
PTH	parathormon
TSH	tyreotropní hormon

Literatura

- Albright F, Burnett CH, Smith PH. Pseudohypoparathyroidism: An example of „Seabright-Bantam syndrome“. *Endocrinology* 1942;30:922–32.
- Spiegel AM, Weinstein LS. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. *Annu Rev Med* 2004;55:27–39.
- Chase LR, Melson GL, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism: Defective excretion of 3',5'-AMP in response to parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1969; 48:1832–44.
- Levine MA, Germain-Lee E, Jan de Beur S. Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Horm Res* 2003;60(Suppl.3):87–95.
- Simon A, Kopperschaar HP, Roijers JF, et al. Pseudohypoparathyroidism type Ia. Albright hereditary osteodystrophy: a model for research on G protein-coupled receptors and genomic imprinting. *Neth J Med* 2000;56:100–109.
- Bastepe M, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism. New insights into an old disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29(3):569–89.
- Jan De Beur SM, O'Connell JR, Peila R, et al. The pseudohypoparathyroidism type Ib locus is linked to a region including GNAS1 at 20q13.3. *J Bone Miner Res.* 2003;18:424–33.
- Wu WI, Schwindinger WF, Aparicio LF, Levine MA. Selective resistance to parathyroid hormone cause by a novel uncoupling mutation in the karboxyl terminus of Gαs: A cause of pseudohypoparathyroidism Type Ib. *J Biol Chem* 2001;276: 165–71.
- Liu J, Nealon JG, Weinstein LS. Distinct patterns of abnormal GNAS imprinting in familial and sporadic pseudohypoparathyroidism type IB. *Hum Mol Genet* 2005;14:95–102.
- Linglart A, Carel J, Garabedian M, et al. GNAS1 lesions in pseudohypoparathyroidism Ia and Ic: Genotype phenotype relationship and evidence of the maternal transmission of the hormonal resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 189–97.
- Divieti P, John MR, Juppner H, Bringhurst FR. Human PTH-(7–84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 2002;143:171–76.
- Hatakeyama Y, Mizunashi K, Furukawa Y, et al. Plasma levels of parathyroid hormone (1–84) whole molecule and parathyroid hormone (7–84)-like fragments in pseudohypoparathyroidism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2250–55.
- Bayer M., Kutlík Š. Diferenciálně diagnostické tabulky. In: Bayer M. ed. *Metabolická onemocnění skeletu u dětí*. Grada Publishing 2002:323–29.
- Marguet C, Naplet E, Basyau JP, et al. Clinical and biological heterogeneity in pseudohypoparathyroidism syndrome. Results of multicenter study. *Horm Res* 1997;48:120–30.
- Levine MA. Parathyroid hormone resistance syndromes. In: Favus MJ. ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. ASBMR 2003:278–85.
- Lindsay R, Nieves J, Henneman E, et al. Subcutaneous administration of the amino-terminal fragment of human parathyroid hormone (1–34): kinetics and biochemical response in estrogenized osteoporotic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1535–39.
- Lania A, Mantovani G, Spada A. Genetics of pituitary tumors: Focus on G-protein mutations. *Exp Biol Med* 2003;228:1004–17.
- Marie PJ, de Pollak C, Chamsin P, Lomri A. Increased proliferation of osteoblastic cells expressing the activating Gs sloha mutation in monostotic and polyostotic fibrous dysplasia. *Am J Pathol* 1997;150:1059–69.
- Yamamoto T, Miyamoto K, Ozono K, et al. Hypophosphatemic rickets accompanying McCune-Albright syndrome: evidence that a humoral factor cause hypophosphatemia. *J Bone Miner Metab* 2001;19:287–95.
- Mahmud FH, Linglart A, Bastepe M, et al. Molecular diagnosis of pseudohypoparathyroidism type Ib in a family with presumed paroxysmal dyskinesia. *Pediatrics* 2005;115:e342–244.

Stroncium ranelát – perspektivní přípravek pro léčbu osteoporózy

Š. KUTÍLEK

Centre for Clinical and Basic Research (CCBR – Czech) Kyjevská 40, 530 03 Pardubice

SOUHRN

Kutílek Š.: **Stroncium ranelát – perspektivní přípravek pro léčbu osteoporózy**

Studie prováděné *in vitro* prokázaly, že stroncium ranelát stimuluje kostní formaci a inhibuje kostní resorpci. Preklinické studie na zvířecích modelech osteoporózy potvrdily, že podávání stroncia vede k nárůstu kostní tkáně a zabraňuje ztrátě kostní hmoty. Placebem kontrolované klinické studie II. fáze prokázaly významný vzestup denzity kostního minerálu u postmenopauzálních žen po 1–2letém podávání stroncium ranelátu v dávce 1 000–2 000 mg denně. Studie III. fáze přinesly důkazy, že stroncium ranelát v dávce 2 000 mg denně významně snižuje riziko zlomenin obratlů i mimoobratlových zlomenin. Stroncium ranelát je tudíž velice perspektivním přípravkem pro léčbu osteoporózy.

Klíčová slova: stroncium – kost – fraktury – osteoporóza.

SUMMARY

Kutílek Š.: **Strontium ranelate – a prospective compound for the treatment of osteoporosis**

In vitro studies gave evidence that strontium ranelate stimulates bone formation and has an inhibitory effect on bone resorption. Preclinical studies on animal models of osteoporosis further confirmed that application of strontium leads to an increase in bone mass and has a preventive effect on bone loss. Placebo-controlled phase II studies proved that 1 to 2 years treatment with strontium ranelate in daily doses of 1 000–2 000 mg resulted in significant increase in bone mineral density. Phase III studies gave evidence that treatment with daily doses of 2 000 mg strontium ranelate significantly reduced both vertebral and nonvertebral fracture risk. Strontium ranelate is therefore a very perspective agent in the treatment of osteoporosis.

Keywords: strontium – bone – fractures – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2005(10(1):7–11

Adresa: Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Centre for Clinical and Basic Research (CCBR – Czech) Kyjevská 40, 530 03 Pardubice, e-mail: sk@ccbr.cz

Došlo do redakce: 2. 3. 2005

Úvod

Osteoporóza je charakterizována poklesem množství kostní hmoty, což je důsledek nepoměru mezi kostní resorpcí a kostní formací. Důsledkem jsou osteoporotické fraktury, které představují významný zdravotnický, společenský a ekonomický problém. V léčbě osteoporózy lze použít léčiva inhibující kostní resorpci a přípravky zvyšující kostní formaci. V současné době převažují přípravky antiresorpční (bisfosfonáty, kalcitonin a selektivní modulátory estrogenních receptorů). Přípravky podporující kostní formaci se používají v menší míře (parathormon). Vhodným řešením by bylo zavedení léčebného přípravku, který by snižoval kostní resorpci a stimuloval formaci. Na základě současných poznatků spojuje tyto dvě vlastnosti stroncium ranelát [1–6].

Historie

Stroncium se běžně vyskytuje v půdě a vodě v koncentracích od 0,01 po 0,45 mmol/l. V běžné stravě je denní přísun stroncia 0,023–0,046 mmol [6]. Od 20. let minulého století je známo, že vysoké dávky stroncia podávané zvířatům s deficitem vápníku vedou k rachitickým změnám skeletu a poklesu aktivity 25(OH)D-hydroxylázy [6]. Jednalo se však o dávky stroncia převyšující 4 mmol/kg/den. V letech 1950 a 1959 bylo zjištěno, že podávání malého množství solí stroncia osteoporotickým pacientům vedlo k nárůstu kostní hmoty v oblasti páteře [2,6]. Histomorfometrické studie prováděné v 80. letech 20. století vedly k poznání, že u krys s adekvátním přísunem kalcia ve stravě došlo po podávání stroncium chloridu v pitné vodě v dávce 3,0–6,0 mmol/l k zvýšení endostální kostní formace a k nárůstu objemu trámčité kosti bez porušení kostní mineralizace. Zároveň nebyly zaznamenány žádné změny v hladinách parathormonu či vitamínu D [6]. U myši došlo po podávání stroncium chloridu v pitné vodě (v dávce 17 mmol/l) ke zvýšené formaci trabekulární kostní tkáně a k poklesu počtu

osteoklastů [6]. V 90. letech byl vyvinut přípravek S-12911 – stroncium ranelát, který je složen ze 2 atomů stabilního stroncia a 1 molekuly kyseliny ranelové. Další preklinické studie prokázaly, že stroncium ranelát zvyšuje novotvorbu kosti a zároveň snižuje její odbourávání [4–16].

Farmakodynamika

Studie prováděné *in vitro*, prokázaly, že stroncium ranelát zvyšuje kostní formaci v kulturách kostní tkáně a jeho podání vede k replikaci prekurzorů osteoblastů a zvýšené syntéze kolagenu v kulturách kostních buněk hlodavců [6–13]. Stroncium ranelát dále snižuje diferenciaci osteoklastů, čímž dochází k poklesu osteoresorpční aktivity [4–7,14,15]. Stroncium též navozuje apoptózu osteoklastů [16]. Tímto mechanismem dochází k obnovení rovnováhy kostního obratu ve prospěch kostní formace [4–16]. U potkanů dochází po podávání stroncium ranelátu k nárůstu hmoty trámčité kosti, ke zvýšení počtu trámců a k jejich zesílení [4–7]. Zároveň je zachována normální mineralizace kostní tkáně bez porušení struktury krystalů hydroxyapatitu. U krystalů hydroxyapatitu obsahujících stroncium byla popsána pravidelná struktura a lepší stabilita [4–8,12]. Nově formovaná kost je mechanicky odolnější [4–7,11]. Stroncium ranelát též stimuluje *in vitro* formaci lidské chrupavčité tkáně, což může mít význam pro budoucí léčbu osteoartrózy [17].

Existují práce, které dokazují agonistický vliv stroncia na kalciový receptor (*calcium-sensing receptor* – CaSR) [18–22]. Stroncium stimuluje CaSR obdobným způsobem jako ionty vápníku, ale s nižší afinitou k receptoru při stejné koncentraci uvedených iontů [4,21]. Plazmatické hladiny stroncia jsou však příliš nízké k tomu, aby ovlivnily činnost CaSR v jiných tkáních než je kost [21]. Byl rovněž popsán nový receptor pro kationty, příbuzný s CaSR, který je silně ovlivnitelný stronciem [22]. Vzhledem k afinitě stroncia ke

kostní tkáni nelze vyloučit, že stroncium zde ovlivňuje CaSR či jiný příbuzný receptor na kostních buňkách, s následným poklesem resorpce a vzestupem formace kostní tkáně [4,19,22].

Farmakokinetika

Absorpce

Po perorálním podání se v zažívacím traktu vstřebává u člověka zhruba 25–30 % stroncia, zatímco u opic je biologická dostupnost v rozmezí 37–98 %, u psů 11–58 % a u krys 34 % [4,6]. Po perorálním podání 2 g stroncium ranelátu je u člověka absolutní biologická dostupnost stroncia přibližně 25 % (rozmezí 19–27 %), zatímco biologická dostupnost kyseliny ranelové je 2,5 % [4]. Na intestinální absorpci stroncia se podílejí pasivní difúze a aktivní transepiteliální transport. Absorpce stroncia a kalcia v zažívacím traktu je realizována společným transportním systémem závislým na vitamínu D. Uvedený transportní systém má však větší afinitu pro vápník. Je-li stroncium podáváno současně s kalcie, je jeho absorpce oproti vápníku zhruba poloviční (poměr absorpce stroncium/kalcium 0,45–0,50) [6]. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 3–5 hodin po podání jednorázové dávky 2 g ranelátu stroncia. K rovnovážnému stavu dochází po 2 týdenním podávání stroncium ranelátu. Nejvyšší biologická dostupnost stroncia byla pozorována při podání stroncium ranelátu 3 hodiny po jídle. Užítí stroncium ranelátu společně s vápníkem nebo jídlem snižuje biologickou dostupnost stroncia přibližně o 60–70 %. Fyziologické hodnoty stroncia v plazmě se u člověka pohybují v rozmezí 0,11–0,31 $\mu\text{mol/l}$. Vzestup plazmatických koncentrací stroncia je závislý na množství jeho perorální dávky, při tom však není ovlivněna extracelulární koncentrace kalcia [6].

Distribuce

Absorbované stroncium je distribuováno do 3 kompartmentů: extracelulární tekutiny, měkkých tkání a do kostí [6]. Distribuční objem stroncia u psů je 9,85 l/kg, u opic 3,48 l/kg a u člověka je přibližně 1 l/kg [4]. U člověka je vazba stroncia na plazmatické bílkoviny nízká (25 %). Stablních koncentrací stroncia v plazmě bylo dosaženo po 3–24měsíčním podávání. Stroncium, které není vázáno na plazmatické bílkoviny, je vyloučeno z organismu ledvinami a zažívacím traktem [4]. Stroncium má obdobné fyzikálně-chemické vlastnosti jako kalcium a tudíž disponuje vysokou afinitou ke kostní tkáni [6–8]. Ukládání stroncia v kostech je přímo závislé na jeho plazmatické koncentraci a na úhrnné době podávání [6,7]. Stroncium je v kostní tkáni deponováno nerovnoměrně, jeho větší obsah byl zjištěn v trámčité a nově formované kosti [6–8]. Stablní hodnoty koncentrace stroncia v kostní tkáni byly u lidí pozorovány po 3 letech podávání stroncium ranelátu v dávce 2 g/denně. Na úrovni kostního minerálu nahrazuje stroncium vápník pouze minimálně. Stroncium je inkorporováno na povrch krystalů. V nově formované kostní tkáni je stroncium zabudováno do krystalické struktury, avšak méně než každý desátý atom kalcia je nahrazen atomem stroncia [6–8,23]. Po vysazení perorálně podávaného stroncia dochází k rychlému poklesu jeho koncentrace v kostní tkáni. U opic došlo 6 týdnů po vysazení stroncia k 50% poklesu obsahu tohoto prvku v kosti. Obsah stroncia v kostech klesá nerovnoměrně: po rapidním úbytku (poločas 41 dní), následuje pomalejší období jeho vylučování (poločas 3 roky) [6].

Metabolismus

Stroncium je dvojmocný kation a není tudíž metabolizováno. Stroncium ranelát neinhibuje enzymy cytochromu P450 [4].

Vylučování

Eliminace stroncia je nezávislá na čase a dávce. Poločas stroncia je u postmenopauzálních žen $6,3 \pm 2,7$ dní, poločas kyseliny ranelové $3,3 \pm 2,3$ dní [4]. K vylučování stroncia dochází ledvina-

mi a gastrointestinálním traktem. Celková clearance je přibližně 12 ml/min a jeho renální clearance je přibližně 7 ml/min (57 %). U kyseliny ranelové jsou tyto hodnoty 78 ml/min a 62 ml/min (80 %) [4]. Clearance stroncia se snižuje v závislosti na clearance kreatininu [4].

Preklinické studie

Účinky stroncium ranelátu byly v rámci preklinických studií testovány u myši, krys a opic.

Stroncium ranelát podávaný perorálně myším v dávkách 200, 600 a 1 800 mg/kg/den (0,78; 2,34 a 7,03 mmol stroncia/kg/den) po dobu 104 týdnů vedl k nárůstu objemu trámčité kosti obratlů o 25 % (u dávky 600 mg) a o 59 % u dávky 1 800 mg. Došlo též poklesu počtu osteoklastů a jejich povrchu, vždy v závislosti na dávce [24].

8týdenní podávání stroncium ranelátu v dávce 400 mg stroncia/kg/den (1,6 mmol stroncia/kg/den), obdobně jako 104týdenní podávání 225 až 900 mg stroncia/kg/den (0,88–3,51 mmol stroncia/kg/den), vedlo u zdravých (intaktních) krys k nárůstu kostní hmoty, zvýšení počtu trámčů, vzestupu formace a k poklesu kostní resorpce [25–31].

Pro ovariectomované krysy je charakteristický pokles kostní formace a vzestup resorpce v důsledku deficitu estrogenů. Preventivní podávání stroncium ranelátu zabránilo u ovariectomovaných krys úbytku kostní tkáně při zachování normální kostní mineralizace, zatímco u ovariectomovaných krys s úbytkem kostní hmoty vedlo léčebné podávání stroncium ranelátu k nárůstu kostní tkáně a úplné úpravě kostní ztráty [32–35]. U krys s imobilizovanou končetinou zabránilo podávání stroncium ranelátu ztrátě kostní hmoty [36]. U krys s chronickou renální insuficiencí došlo po podávání stroncia v dávce 200 mg/kg/den (0,78 mmol stroncia/kg/den) po dobu 2, 6 a 12 týdnů k osteomalatickým změnám [37].

Podávání stroncium ranelátu opicím *Cynomolgus* v dávkách od 100 po 1 250 mg/kg/den (0,39–4,88 mmol stroncia/kg/den) po dobu 13 až 52 týdnů vedlo k ukládání stroncia v novotvořené kosti bez jakéhokoliv porušení mineralizace kostní tkáně [38–40].

Klinické studie

Léčebné užítí stroncium ranelátu bylo prověřeno v klinických hodnoceních II. a III. fáze [41–54].

Klinické studie II. fáze

Klinická hodnocení II. fáze sestávala z dvouletých studií PREVOS a STRATOS [42–44].

Studie PREVOS (PREvention Of early postmenopausal bone loss by Strontium ranelate), která byla dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná, se zúčastnilo 160 postmenopauzálních žen (starších 45 let) bez předchozích fraktur v anamnéze. Pacientky byly na základě randomizace rozděleny do 4 stejně početných skupin, kterým bylo podáváno placebo nebo stroncium ranelát v denních dávkách 125 mg, 500 mg nebo 1 000 mg. Primárním cílem bylo hodnocení změn denzity kostního minerálu (BMD) v oblasti bederní páteře. Sekundárním cílem bylo hodnocení změn BMD v oblasti proximálního femuru (krček femuru a BMD celkové kyčle). Při zahájení studie neexistovaly významné vzájemné rozdíly mezi jednotlivými skupinami týkající se demografické situace, biochemických změn, BMD nebo morbidity. Ve všech skupinách byla pacientkám podávána denní dávka 500 mg kalcia ve formě tablet obsahujících uhličitán vápenatý [42,44]. Při vstupu do studie a po 6, 12, 18 a 24 měsících byla vyšetřena BMD v oblasti bederní páteře a proximálního femuru metodou DXA, ve stejných intervalech byly též vyšetřeny hodnoty kostní izoformy alkalické fosfatázy (S-bALP), osteokalcinu, parathormonu (S-PTH), 25-hydroxyvitamínu D, kalcia, fosforu a stroncia v séru a hladina C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu v moči. Studií ukončilo 128 žen. Dvouletá léčba vedla u skupiny léčené 1 000 mg

stroncium ranelátu k významnému nárůstu BMD v oblasti páteře a kyčle oproti placebové skupině ($p < 0,001$). Na stejné hladině významnosti byl též rozdíl v BMD bederní páteře mezi skupinou léčenou 500 mg stroncium ranelátu a skupinou placebovou. Vzhledem k tomu, že přítomnost stroncium v kostní tkáni uměle zvyšuje BMD, byla nutná korekce při hodnocení BMD bederní páteře. Po této korekci přetrvával významný rozdíl v BMD pouze u pacientek léčených 1 000 mg stroncium ranelátu oproti placebové skupině. Mezi ostatními skupinami (stroncium ranelát 125 a 500 mg) a placebem nebyl významný rozdíl [42]. Ve všech časových intervalech došlo též k vzestupu S-bALP, který byl nejvýraznější ve skupině léčené 1 000 mg stroncium. V této skupině došlo též k vzestupu sérové hladiny osteokalcinu, ale změny nebyly statisticky významné. Nebyly pozorovány změny v hodnotách S-PTH, vápníku, fosforu, 25-hydroxyvitaminu D v séru a hladiny C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu v moči. Sérové koncentrace stroncium se zvýšily v závislosti na dávce po prvních 6 měsících, poté již zůstávaly stabilní [42]. Výskyt nežádoucích příhod byl ve všech skupinách obdobný. Bezpečnostní profil všech dávek stroncium se neliší od placeba. Studie PREVOS prokázala, že 1 000 mg stroncium ranelátu denně je minimální účinná dávka, která zabraňuje ztrátě kostní tkáně [42,44].

Studie STRATOS (STRoncium Administration for Treatment of Osteoporosis) byla randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslépená, placebem kontrolovaná. Účastnilo se 353 postmenopauzálních žen ve věku 45–78 let s osteoporózou [43,44]. Pacientky byly na základě randomizace rozděleny do 4 skupin, kterým bylo podáváno placebo ($n = 91$) nebo stroncium ranelát v denních dávkách 500 mg ($n = 85$), 1 000 mg ($n = 90$), nebo 2 000 mg ($n = 87$). Primárním cílem bylo hodnocení změn BMD v oblasti bederní páteře po 12 a 24 měsících léčby. Sekundárním cílem bylo hodnocení změn BMD v oblasti krčku femuru a biochemických ukazatelů kostního obratu, společně s výskytem nových deformit obratlů po 12 a 24 měsících léčby. Po 12 a 24 měsících byly rovněž provedeny kostní biopsie v oblasti hřebene kosti kyčelní ($n = 17$, resp. 64). Při zahájení studie neexistovaly významné vzájemné rozdíly mezi jednotlivými skupinami týkající se demografické situace, biochemických změn, BMD nebo morbidit. Ve všech skupinách byla pacientkám podávána denní dávka 500 mg kalcia a 800 IU vitamínu D [43,44]. Studii ukončilo 272 pacientek. Po korekci BMD bederní páteře s ohledem na obsah stroncium byl patrný vzestup BMD v závislosti na dávce podávaného stroncium ranelátu. Denní dávka 2 000 mg stroncium ranelátu vedla po 12 a 24 měsících k významnému nárůstu BMD bederní páteře oproti placebu (+7,3 % ročně, $p < 0,01$), rovněž tak k nárůstu BMD v oblasti krčku femuru (+3,1 % ročně), k poklesu výskytu nových deformit obratlů, k vzestupu S-bALP (ukazatel formace) a k poklesu N-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu v moči (ukazatel resorpce) [43]. Obdobně denní dávka 1 000 mg stroncium ranelátu vedla k nárůstu BMD bederní páteře (+4,5 % ročně) a krčku femuru (+1,4 % ročně). Nebyly zaznamenány významné změny v základních biochemických parametrech. Histomorfometrické vyšetření bioptických vzorků neprokázalo poruchy mineralizace kostní tkáně. Léčba byla pacientkami dobře tolerována [43,44]. Studie STRATOS prokázala, že denní dávky 1 000 a 2 000 mg stroncium ranelátu zabraňují u postmenopauzálních žen úbytku kostní hmoty.

Klinická studie III. fáze

V současné době jsou známy výsledky 3 klinických studií: FIRST, SOTI a TROPOS [45].

Pilotní studie FIRST (Fracture International Run-in for Stroncium ranelate Trial) měla za úkol normalizovat u populace pacientek hladiny vápníku a vitamínu D a vybrat vhodné pacientky pro zařazení do studií SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) a TROPOS (TReatment Of Periferal Osteoporosis). Pa-

cientky ze studie FIRST byly osteoporotické, samostatně pohyblivé ženy s vysokým rizikem zlomenin, u kterých se předpokládala schopnost porozumět plánu a cílům studie a rovněž se předpokládala nejméně 4letá životnost. Do studie FIRST bylo zařazeno 9 196 pacientek (průměrný věk 74 let). Byla vyšetřena hladina vitamínu D v séru, vyhodnocen denní příjem kalcia pomocí dotazníku, a pacientky byly v indikovaných případech suplementovány denní dávkou 500 či 1 000 mg vápníku, všem bylo podáváno 400 nebo 800 IU vitamínu D denně. V této suplementaci se pokračovalo v průběhu následujících studií SOTI a TROPOS [45]. Tato 2 klinická hodnocení představovala multicentrické, randomizované, dvojité zaslépené, placebem kontrolované, 5leté studie III. fáze s hlavní analýzou po 3 letech [45].

Studie SOTI byla zaměřena na účinnost a snášenlivost stroncium ranelátu a jeho vliv na redukcii vertebrálních zlomenin [45,46]. Primárním cílem bylo vyhodnocení incidence fraktur obratlů. Sekundárním cílem bylo vyhodnocení incidence mimoobratlových zlomenin, změny ukazatelů kostního obratu, změny tělesné výšky a vyhodnocení kvality života. Studie byla provedena u 1 649 (placebo, $n = 821$; stroncium ranelát, $n = 828$) postmenopauzálních žen kavkazské etnické skupiny, starších 50 let (průměrný věk 69,7 let), s nízkými hodnotami denzity kostního minerálu v bederní páteři (T-skóre $< -2,4$ SD), které v minulosti prodělaly alespoň jednu osteoporotickou frakturu obratle. Při zahájení studie neexistovaly významné vzájemné rozdíly mezi jednotlivými skupinami týkající se demografické situace, biochemických změn, BMD nebo morbidit. Denní dávka zkoušeného přípravku byla 2000 mg stroncium ranelátu podávaná po dobu 3 let. Po 4 letech léčby byla polovina pacientek, která původně užívala stroncium ranelát, převedena na placebo, zatímco pacientky, které až dosud užívaly placebo dostaly účinnou látku (stroncium ranelát). Rentgenogram hrudní a bederní páteře byl proveden před zahájením léčby a každých 12 měsíců. BMD byla měřena metodou DXA v oblasti bederní páteře a proximálního femuru před zahájením léčby a poté každých 6 měsíců, poslední BMD byla měřena v měsíci 51. Při hodnocení výsledků BMD bederní páteře byla provedena korekce s ohledem na přítomnost stroncium v kostní tkáni. Základní biochemické ukazatele, S-PTH, 25-hydroxyvitamin D, S-bALP, C-terminální telopeptid kolagenu I. typu, byly vyšetřeny v krevních vzorcích získaných před zahájením léčby, po 3 a 6 měsících a dále každých 6 měsíců léčby. U 20 pacientek byly provedeny kostní biopsie po 24, 36 a 48 měsících. Studii dokončilo 1 442 pacientek (placebo, $n = 723$; stroncium ranelát, $n = 719$) [46]. Po prvních 12 měsících léčby došlo u pacientek léčených stroncium ranelátem k poklesu rizika nové zlomeniny obratle o 49 % ve srovnání s placebovou skupinou. Pokles rizika symptomatické zlomeniny obratle byl o 52 % nižší. Po 3 letech léčby bylo riziko zlomeniny obratle nižší u skupiny léčené stronciem o 41 %. Aby se zabránilo jedné zlomenině obratle u 1 pacientky, muselo by na základě těchto údajů být stroncium ranelátem léčeno 9 pacientek po dobu 3 let. Novou zlomeninu obratle mělo po 3 letech 17,7 % pacientek léčených stronciem ranelátem a 28,4 % pacientek užívajících placebo ($p < 0,001$). Více než jednu novou zlomeninu obratle mělo po 3 letech 6,4 % pacientek léčených stronciem a 9,8 % pacientek užívajících placebo ($p = 0,02$). Podávání stroncium ranelátu rovněž vedlo v porovnání s placebem k menšímu úbytku tělesné výšky [46]. Ve skupině léčené stronciem došlo k výraznému nárůstu BMD v oblasti bederní páteře (+12,7 %), krčku femuru (+7,2 %) a kyčle (+8,6 %), což představovalo oproti placebo nárůst +14,4 %, +8,3 % a +9,8 % ($p < 0,001$). Po 3 měsících léčby došlo u pacientek léčených stronciem k významnému vzestupu S-bALP a poklesu C-terminálního telopeptidu v séru ($p < 0,001$). Tyto změny přetrvávaly po celou dobu léčby [46,47]. Histomorfometrické vyšetření kostní tkáně neprokázalo poruchy mineralizace. Léčba byla velmi dobře tolerována, u pacientek léčených stronciem byl pouze v průběhu prvních tří měsíců oproti placebo vyšší výskyt průjemovitých stolic. Studie

SOTI prokázala, že stroncium ranelát v dávce 2 000 mg denně významně snižuje riziko zlomenin obratlů [46].

Studie TROPOS byla zaměřena na vyhodnocení účinnosti a snášenlivosti stroncium ranelátu při současně redukci incidence mimoobratlových zlomenin. Primárním cílem byl pokles incidence mimoobratlových zlomenin, sekundárními cíly bylo vyhodnocení incidence zlomenin obratlů, změny ukazatelů kostního obratu, změny tělesné výšky a vyhodnocení kvality života [45]. Uvedená studie zahrnovala 5 091 kavkazské etnické skupiny, starších 70 let (průměrný věk 76,8 roku), s nízkými hodnotami BMD v oblasti krčku stehenní kosti (T-skóre < -2,5 SD, průměrná hodnota -3,1 SD) a s prevalentní mimoobratlovou frakturou u 38,6 % hodnocených pacientek. Při zahájení studie neexistovaly významné vzájemné rozdíly mezi jednotlivými skupinami týkající se demografické situace, biochemických změn, BMD nebo morbidity. Pacientkám bylo randomizovaně přiděleno placebo nebo stroncium ranelát. Denní dávka zkoušeného léčiva byla 2 000 mg stroncium ranelátu podávaná po dobu 3 let. Rentgenové snímky páteře nebyly nutností, ale byly prováděny u maximálního možného množství pacientek. Všechny mimoobratlové zlomeniny v průběhu studie byly dokumentovány rentgenologicky a/nebo lékařskou zprávou. BMD byla měřena metodou DXA v oblasti bederní páteře a proximálního femuru před zahájením léčby a poté každých 6 měsíců. Základní biochemické ukazatele, S-PTH, 25-hydroxyvitamin D, S-bALP, a N-terminální telopeptid kolagenu I. typu v moči, byly vyšetřeny ve vzorcích krve a moče získaných před zahájením léčby, po 3 a 6 měsících a dále každých 6 měsíců léčby. Studii dokončilo 3 640 pacientek (placebo n = 1 823, stroncium ranelát n = 1 817). Po 3 letech léčby bylo riziko první mimoobratlové zlomeniny nižší u skupiny léčené stronciem oproti skupině užívající placebo (p = 0,05). U pacientek, které užívaly stroncium ranelát alespoň 18 měsíců, bylo riziko zlomeniny v oblasti kyčle sníženo o 41 % (p = 0,025) [4,48]. U 1977 žen starších 74 let s BMD v oblasti kyčle méně než -3 SD (T-skóre) došlo po 3 letech léčby u pacientek užívajících stroncium (n = 982) k poklesu rizika zlomeniny kyčle o 36 % (p = 0,046) oproti pacientkám v placebové skupině (n = 995) [49]. V průběhu 3leté léčby stroncium ranelátem došlo k signifikantnímu nárůstu BMD v krčku femuru (+8,2 %) a v bederní páteři (+14,7 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem [50]. Rovněž byl pozorován pokles rizika zlomeniny obratle o 45 % u pacientek bez prevalentní zlomeniny obratle [51]. Snášenlivost přípravku byla velmi dobrá [48].

Meta-analytické zhodnocení studií SOTI a TROPOS prokázalo u pacientek léčených stronciem pokles rizika zlomeniny obratle o 48 % [51,52]. Riziko fraktury bylo signifikantně sníženo u pacientek osteopenických i osteoporotických [53,54]. Zhodnocení kvality života bylo provedeno u 1 240 pacientek pomocí dotazníku QUALIOST. U pacientek léčených stronciem bylo po 3 letech popsáno výrazné zlepšení kvality života oproti pacientkám užívajícím placebo (p = 0,03). Zlepšení kvality života lze přičíst poklesu incidence zlomenin, ústupu bolestí zad a dobré snášenlivosti užívaného přípravku [53].

Závěr

Stroncium ranelát je přípravkem, který snižuje kostní resorpci, stimuluje kostní formaci a významně snižuje riziko zlomenin obratlů i mimoobratlových zlomenin u postmenopauzálních žen. Výhodou je též jeho relativně krátký poločas v kostní tkáni. Z tohoto důvodu je velice perspektivním přípravkem pro léčbu postmenopauzální osteoporózy. Lze očekávat, že stroncium ranelát najde v budoucnosti též uplatnění v léčbě mužské či sekundární osteoporózy. Pozitivní vliv stroncium ranelátu na formaci lidské chrupavčité tkáně může mít též význam pro budoucí léčbu osteoartrózy.

Literatura:

1. Meunier PJ. Large clinical trials for osteoporosis. *Therapie* 2003;58:415-420.

- Meunier PJ. Bone-forming agents. In: Papapoulos SE, ed. *Osteoporosis*. Amsterdam, Elsevier Science 1996:305-313.
- Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20:177-184.
- Reginster JV, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs of Today* 2003;39:89-101.
- Pors Nielsen S. The biological role of strontium. *Bone* 2004;35:583-588.
- Marie PJ, Ammann P, Boivin G, et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121-129.
- Marie PJ. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. *Osteoporosis Int* 2003; 14 (Suppl. 3):S9-S12
- Marie PJ. Strontium ranelate: A novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporosis Int* 2004;Dec 2: Epub ahead of print
- Canalis E, Hott M, Deloffre P, et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation *in vitro*. *Bone* 1996;18:517-523.
- Barbara A, Delannoy P, Denis BG, Marie PJ. Normal matrix mineralization induced by strontium ranelate in MC3T3-E1 osteogenic cells. *Metabolism* 2004; 53:532-537.
- Ammann P. Strontium ranelate: mode of action and benefits for bone quality. *Osteoporosis Int* 2003;14:105 (SY21).
- Ammann P. Strontium ranelate: A novel mode of action leading to renewed bone quality. *Osteoporosis Int* 2004;Dec 2: Epub ahead of print
- Le Gerros RZ, Lin S, LeGeros JP, et al. Strontium ranelate preserves bone crystal characteristics and bone mineral reactivity. *Osteoporosis Int* 2004;15:116 (P420).
- Baron R, Tsouderos Y. *In vitro* effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 2002;450:11-17.
- Takahashi N, Sasaki T, Tsouderos Y, Suda T. S12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption *in vitro*. *J Bone Miner Res* 2003;18:1082-1087
- Mentaverri R, Hurtel AS, Kamel S Robin B, Brazier M. Strontium directly stimulates osteoclast apoptosis. *Osteoporosis Int* 2004;15:92 (P345).
- Henrotin Y, Labasse A, Zheng SX, et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. *J Bone Miner Res* 2001;16:299-308.
- Quinn SJ, Kifor O, Chattopadhyay N, et al. Strontium is a full agonist of the extracellular calcium-sensing receptor (CaR) transfected in human embryonic kidney cells. *Osteoporosis Int* 2004;15:107 (P392).
- Coulombe J, Faure H, Robin B, et al. Stimulatory effects of strontium ranelate (S12911) on the rat and mouse cation-sensing receptor. *J Bone Miner Res* 2001;16 (Suppl 1):SU500
- Brown EM. Is the calcium receptor a molecular target for the actions of strontium on bone? *Osteoporosis Int* 2003;14 (Suppl 3):25-34.
- Coulombe J, Faure H, Robin B, Ruat M. *In vitro* effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:1184-90.
- Pi M, Quarles LD. A novel cation-sensing mechanism in osteoblasts is a molecular target for strontium. *J Bone Miner Res* 2004;19:862-869.
- Dahl SG, Allain P, Marie PJ, et al. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone* 2001;28:446-53
- Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* 2002; 51:906-911.
- Amman P, Robin B, Bonjour JP, et al. Long-term exposure to strontium ranelate dose-dependently increases bone strength in intact female rats. *Bone* 2001;28 (Suppl 1):220:P537S.
- Amman P, Robin B, Rizzoli R. Long-term exposure to strontium ranelate dose-dependently increases intrinsic bone quality. *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl 2):SU398
- Amman P, Shen V, Robin B, et al. Long-term exposure to strontium ranelate dose-dependently increases bone strength in intact male and female rats. *Osteoporosis Int* 2002;13 (Suppl 1):P66SU
- Marie P, Amman P, Shen V, et al. Evidence that strontium ranelate increases bone quality in rats by improving bone strength and architecture. *Bone* 2003;32 (Suppl. 5):OR29 W7
- Amman P, Rizzoli R. Strontium ranelate dose-dependently increases bone strength and intrinsic bone quality in intact female rats. *Osteoporosis Int* 2004;15: 93(P345).
- Shen V, Robin B, Bazot D, Tupinon-Mathieu I. Histomorphometric evaluation of the proximal tibia metaphysis after a long-term oral administration of S12911 in female rats. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl. 1):SU369.
- Shen V, Liu C, Marque V, et al. Histomorphometric evaluation of the tibio-fibular junction after a long-term oral administration of S12911 in female rats. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl. 1):SU368.
- Marie PJ, Hott M, Modrowski D, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993;8:607-615.
- Bain S, Shen V, Zheng H, et al. Long-term treatment with strontium ranelate increases histomorphometric indices of bone formation in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl. 2):SU403.
- Bain S, Shen V, Zheng H, Dupin-Roger I. Strontium ranelate treatment prevents ovariectomy-induced bone loss in rats by maintaining the bone formation at a high level. *Osteoporosis Int* 2004;15:116 (P419).
- Bain S, Shen V, Hara P, Leininger R, Dupin-Roger I. Treatment of ovariectomized rats with strontium ranelate improves bone strength and bone quality. *Osteo-*

- poros Int. 2004;15:102 (P376).
36. Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. S12911-2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats. *Bone* 2003;33:115–123.
 37. Oste L, Bervoets AR, Behets GJ, et al. Time-evolution and reversibility of strontium-induced osteomalacia in chronic renal failure rats. *Kidney International* 2005;67:920–930.
 38. Boivin G, Deloffre P, Perrat B, et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996;11(9):1302–1311.
 39. Boivin G, Farlay D, Panczer G, et al. Long-term strontium ranelate administration in monkeys: effects on mineral crystals and on the degree of mineralisation of bone. *J Bone Miner Res* 2001;16(Suppl 1):SA401.
 40. Boivin G, Meunier PJ. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):19–24.
 41. Reginster JY. Strontium ranelate in osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2002;8:1907–1916.
 42. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, doublemasked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002;13:925–931.
 43. Meunier PJ, Slosman DO, Delams PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis- A 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060–66.
 44. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl. 3):56–65.
 45. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl. 3):66–76.
 46. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–468.
 47. Christiansen C, Tanko LB. Uncoupling bone turnover with strontium ranelate: a promising agent for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2004;15:98 (P363).
 48. Reginster JY, Sawicki A, Devogelaer JP, et al. Strontium ranelate reduces the risk of hip fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13 (Suppl. 3):O14.
 49. Rizzoli R, Reginster JY, Diaz-Curiel M, et al. Patients at high risk of hip fracture benefit from the treatment with Strontium ranelate. *Osteoporos Int*. 2004;15:18 (OC39).
 50. Adami S, Meunier PJ, Devogelaer JP, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in caucasian women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004;15:92 (P349).
 51. Compston J. Prevention of vertebral fractures by strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004;Oct 12:Epub ahead of print.
 52. Reginster JY, Rizzoli R, Balogh A, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in osteoporotic postmenopausal women without prevalent vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:113 (P409).
 53. Delmas PD. Clinical effects of strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004;Dec 2: Epub ahead of print.
 54. Reginster JV, Lecart MP, Deroisy R, Lousberg C. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:857–64.
 55. Marquis P, Cialdella P, De la Loge C. Development and validation of a specific quality of life module in post-menopausal women with osteoporosis: the QUA-LIOST. *Qual Life Res* 2001;10:555–66.

inzerát Biomin

Třetí schůze European Union Osteoporosis Consultation Panel Brusel, 10. listopadu 2004

Třetí schůze **European Union (EU) Osteoporosis Consultation Panel** se konala 10. listopadu 2004 v Bruselu, v administrativní budově přidružené hlavním budovám Evropského parlamentu. Zasedání bylo přítomno přes 70 účastníků, včetně členů Evropského parlamentu, vyšších státních úředníků a odborníků z více než 20 členských zemí EU. Za Českou republiku se schůze zúčastnila dr. Jitka Vokrouhlická (z pověření Rady Ligy proti osteoporóze), za Slovenskou republiku předseda Společnosti pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., a MUDr. Eugen Nagy za Ministerstvo zdravotníctví SR.

Jako člen **European Parliament Osteoporosis Interest Group** se akce zúčastnil europoslanec MUDr. Milan Cabrnach.

Před zprávou z této schůze pokládáme za důležité vysvětlit názvy těchto dvou organizací, aktivně činných v oblasti osteoporózy na úrovni Evropské unie.

EU Osteoporosis Consultation Panel

Tato organizace vznikla v září 2002 z pověření Evropské Komise za účelem pomoci realizovat doporučení vydaná Evropskou Komisí v roce 1998 (*tabulka 1*), tedy s cílem zařadit problematiku osteoporózy a s ní spojených zlomenin mezi zdravotní priority vlád členských zemí EU. Panel se schází jedenkrát ročně.

Každou členskou zemi reprezentuje tzv. „*osteoporosis expert*“ a „*policy maker*“. Expertem může být lékař, pacient nebo kterákoliv jiná osoba, odhodlaná spolupracovat s místními politiky na zvy-

šování povědomí o osteoporóze a zlomeninách ve zdravotním systému jejich země. „*Policy maker*“ je pak politik, aktivně se podílející na prosazování této myšlenky.

European Parliament Osteoporosis Interest Group

Jedná se o neformální sdružení členů Evropského parlamentu, příslušníků různých politických stran. Cílem této skupiny je podporovat rozvoj pozitivních přístupů k problematice osteoporózy mezi členy Parlamentu a zvýšit povědomí politiků o této závažné chorobě. Její hlavní prioritou na úrovni Evropské unie je pomoci získat Doporučení Rady na prevenci osteoporotických zlomenin. Nově zvolenými předsedkyněmi jsou Angelika Niebler MEP (členka Evropského parlamentu za německé křesťanské demokracie) a Mary Honeyball MEP (angličtí socialisté). V současné době, po volbách do Evropského parlamentu, Interest Group nabírá další členy z nových členských zemí. Českou republiku zastupuje v European Parliament Osteoporosis Interest Group europoslanec MUDr. Milan Cabrnach MEP, Slovenskou republiku MUDr. Záborská MEP.

Zpráva ze 3. schůze EU Osteoporosis Consultation Panel

Schůzi v Bruselu předcházela elektronická komunikace všech členů Panelu s hlavními organizátory schůze. Každá členská země musela měsíc před schůzí dodat zprávu o hlavních dosažených úspěších a úkolech své země, tak jak je stanoveno v doporučeních

Tabulka 1
Doporučení Evropské komise z roku 1998

„Zpráva stavu osteoporózy v Evropském společenství – akce zaměřená na prevenci“

Doporučení 1

Osteoporóza musí být přijata jako závažný úkol zdravotní péče jak Evropskou unií, tak vládami všech jejích členských zemí.

Doporučení 2

Více dat je nutné získat v oblasti incidence a prevalence osteoporotických zlomenin.

Doporučení 3

Pro efektivní plánování zvýšení požadavků na zdravotní péči a pro zřízení vhodných zdrojů je žádoucí koordinovat národní systémy v rámci Evropské unie.

Doporučení 4

V oblasti suplementace vápníkem a vitamínem D je nutné vytvořit a zavést postupy poradenství pro veřejnost i pro zdravotníky.

Doporučení 5

Osoby se schválenými indikacemi k osteodenzitometrickému vyšetření by měly mít toto vyšetření dostupné a plně hrazené zdravotními pojišťovnami.

Doporučení 6

V členských zemích by při rozhodování o volbě léčby měla být uplatňována pravidla medicíny založené na důkazech. Léčba by měla být hrazena všem pacientům se schválenými indikacemi.

Doporučení 7

Vlády by měly aktivně podporovat národní pacientské a vědecké organizace, poskytovat jim finanční podporu a napomáhat při jejich propagaci. Významnou prioritou by rovněž mělo být příslušné vzdělávání zdravotníků, zapojených do péče o osteoporózu.

Doporučení 8

Další výzkum je žádoucí v mnoha oblastech, včetně následujících:

- Modifikovatelné faktory, určující výši maximálního množství kostní hmoty (jako je cvičení a příjem vápníku).
- Identifikace rizikových faktorů pádů a vliv strategií zaměřených na prevenci pádu na výskyt zlomenin.
- Další zhodnocení přístupů k identifikaci jednotlivců s vysokým rizikem zlomeniny u různých věkových skupin, např. použití ultrazvukového parametru BUA (širokopásmový útlum ultrazvuku), biochemických markerů kostního obratu a rizikových faktorů, buď jednotlivě nebo v kombinaci.
- Posouzení poměru náklady/přínosy screeningu u starších žen.
- Příčiny a léčba osteoporózy u mužů.

Evropské Komise (*tabulka 1*). Tyto zprávy pak byly v elektronické podobě rozeslány všem účastníkům schůze, takže každý mohl sestavit konkrétní dotazy, které byly v průběhu odpolední části schůze interaktivně probírány.

Účastníky schůze přivítaly předsedkyně European Parliament Osteoporosis Interest Group, **Angelika Niebler MEP** a **Mary Honeyball MEP** s konstatováním, že společným úsilím dvou výše zmíněných organizací se musí podařit prosadit zařazení osteoporózy mezi zdravotní priority vlád. Obě předsedkyně vyzvaly k co nejrychlejšímu vzniku Ujednání o osteoporóze, které by pomohlo zajistit prvořadý význam řešení problematiky osteoporózy na národní úrovni. Angelika Niebler se podělila o osobní zkušenost v jejím domovském regionu – Bavorsku, kde bylo Ujednání o osteoporóze přijato skupinou žen politické strany, ve které tato europoslankyně působí. Dále konstatovala, že se osobně zasadí o to, aby byla osteoporóza zařazena do příslušných strategií EU, programů a aktivit v oblasti zdravotnictví a výzkumu.

Prof. Juliet Compston, předsedkyně EU Osteoporosis Consultation Panel a členka výboru IOF, v následujícím příspěvku podala přehled všech dosud uskutečněných politických akcí, týkajících se osteoporózy, na evropské úrovni a rovněž vyjádřila urgentní potřebu vzniku Ujednání o osteoporóze, které by pomohlo členským zemím prosazovat doporučení Evropské komise z roku 1998 na národní úrovni.

Další vystoupení měla **Mariann Skar**, členka sekce veřejného zdravotnictví Evropské komise. Paní Skar vyjádřila podporu celé Evropské komise, zejména v oblasti prevence osteoporózy pomocí správného životního stylu, a zároveň nabídla pomoc komise při sběru dat o výskytu zlomenin. V závěru své řeči uvedla, že všichni musí pracovat společně, aby byla zajištěna včasná identifikace rizikových jedinců dříve, než se vyskytne první zlomenina a rovněž zopakovala, že známé možnosti snížení rizika vzniku osteoporózy budou plně podporovány.

Problematické kampaní na zvýšení informovanosti o osteoporóze se věnovala **Mary Anderson**, koordinátorka EU Osteoporosis Consultation Panel a členka výboru IOF. Vyjmenovala mnoho vynikajících iniciativ, zaměřených jednak na poučení osob ve vysokém riziku osteoporózy, jednak na vzdělávání zdravotnických odborníků v problematice následné péče o pacienty, kteří prodělali osteoporotickou zlomeninu. Zdůraznila, že velmi aktivní byly nevydělečné organizace, avšak potřebné je rovněž získat podporu vlád mnoha členských zemí.

O preventivních strategiích hovořily **prof. Liana Euler-Ziegler**, koordinátorka francouzské sekce Dekády kostí a kloubů a **prof. Christel Lamberg-Allardt** z finské Společnosti pro osteoporózu. Velmi často se vyskytující insuficienci kalcia a vitamínu D, spolu s nedostatkem fyzické aktivity, dali do souvislosti se stále se zvy-

šujícím počtem osteoporotických zlomenin v Evropě. Byly prezentovány preventivní strategie, zavedené vládami Francie a Finska.

O nezbytnosti doporučení (guidelines) pro správnou klinickou praxi (GCP, good clinical practice), vyplývajících z dat medicíny založené na důkazech (EBM, evidence based medicine), hovořila opět **prof. Juliet Compston**. Navrhla vznik společné zdrojové databáze typu vzorových doporučení, jimiž by se mohly řídit všechny členské země při tvorbě národních doporučení.

Péči o zlomeniny, rehabilitaci a prevenci pádů se věnoval **prof. David Marsh**, prezident Mezinárodní společnosti pro péči o zlomeniny. Vyjádřil varování, že očekávaná epidemie osteoporotických zlomenin převyšší možnosti zařízení pečujících o pacienty s frakturami.

Prof. John Kanis z pracovní skupiny WHO vyšel ve svém projevu z konstatování, že výdaje na péči o osteoporotické zlomeniny se do roku 2050 více než zdvojnásobí a dosáhnou 70 miliard euro na rok. Přitom počet a dostupnost celotělových osteodenzitometrických přístrojů k účelné diagnostice a monitorování léčby osteoporózy je v evropských zemích zatím nedostačující, když si uvědomíme, že riziko zlomeniny pro ženu nad 50 let je vyšší než riziko rakoviny prsu a srovnatelné s rizikem kardiovaskulárního onemocnění.

O významu přesných dat o výskytu osteoporotických zlomenin v jednotlivých členských zemích mluvil **prof. Olof Johnell** z pracovní skupiny WHO. Upozornil účastníky, že data o výskytu zlomenin kyčle lze relativně snadno získat z propouštěcích zpráv hospitalizovaných pacientů a že dopad všech osteoporotických zlomenin lze alespoň odhadnout z výskytu těchto zlomenin.

V poledne se všichni účastníci zasedání sešli v budově Evropského parlamentu na společném obědě se členy European Parliament Osteoporosis Interest Group a dalšími politicky činnými osobami. Při obědě probíhala neformální diskuse, při které dobrovolně vystupovali zástupci jednotlivých členských zemí. Prof. Cannata Andia, členka EU Osteoporosis Panelu zastupující Španělsko, pronesla velmi upřímné poděkování Panelu i European Parliament Osteoporosis Interest Group za jejich podporu, která velmi napomohla uskutečnění reálných kroků španělské vlády v problematice osteoporózy.

Jak již bylo zmíněno na začátku zprávy o zasedání EU Osteoporosis Panelu, odpoledne následovala diskuse nad konkrétními zprávami o stavu osteoporózy v jednotlivých zemích.

Celé zasedání shrnul **prof. Sokrates Papapoulos**, poradce EU Osteoporosis Consultation Panelu, člen Výboru IOF.

MUDr. Jitka Vokrouhlická
prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

Ze světové literatury

Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: dubbo osteoporosis epidemiology study
J Bone Miner Res 2004;19:532–6.

Chang KP, Center JR, Nguyen TV, Eisman JA.

Bone and Mineral Research Program, Garvan Institute of Medical Research, Darlinghurst, Sydney, Australia.

Ačkoli se fraktura v oblasti proximálního femuru jeví z hlediska následků, kvality života a finančních nákladů na léčbu nejdůležitější, dlouhodobé údaje o sekulárních změnách u mužů a žen, žijících v definované komunitě nejsou k dispozici. Tato dvanáctiletá (1989–2000) prospektivní populační studie byla zaměřena na zastoupení počtu osteoporotických zlomenin podle věku a sekulární změny u žen a mužů starších 60 let z populace v Dubbo v Austrálii. Fraktury byly zjišťovány prozkoumáním všech výsledků ze dvou radiologických pracovišť v dané oblasti, což zajistilo zachycení všech klinicky manifestních osteoporotických zlomenin. Rozborem 1 055 symptomatických fraktur způsobených nepřiměřeně malým inzultem byl v průběhu 12 let nalezen statisticky významný pokles incidence všech zlomenin u žen (4 % ročně, $p = 0,0003$) i u mužů (6 % ročně, $p = 0,0004$). Během celkem 39 357 sledovaných let došlo k 229 frakturám krčku femuru (175 u žen a 54 u mužů). Celkový výskyt zlomenin krčku byl u žen 75 ± 57 na 100 000 sledovaných let, u mužů pak 329 ± 45 , s exponenciálním nárůstem s věkem. Ve vyšším věku se incidence výskytu fraktur krčku femuru u mužů blíží hodnotám u žen, poměr výskytu mezi ženami a muži klesá pro věkové skupiny 60–69, 70–79, 80 a starší ze 4,5 (95 % CI: 1,3–15,7) na 1,5 (0,9–2,5) a 1,9 (1,2–2,8).

U žen absolutní počet zlomenin i incidence kontinuálně stoupá s věkem, ale u mužů dosahuje počet fraktur krčku maxima ve věku 80–84 let a poté klesá. Zajímavý je fakt, že přes vzrůstající počet s věkem dochází takřka k polovině (48 %) zlomenin proximálního femuru u mužů před dovršením 80 let a 66 % těchto fraktur se u žen objeví před 85. rokem věku. Tato studie nedokáže vyloučit změny tempa nárůstu incidence zlomenin krčku femuru, a to ani ve skupině nad 80 let věku, kde je incidence nejvyšší. Práce však ukázala, že velká část fraktur proximálního femuru postihuje osoby mladší 80 let, zejména muže. Toto rozdělení podle věku zdůrazňuje potřebu časné intervence proti osteoporóze u žen a zvláště u mužů.

Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis

Calcif Tissue Int 2004;74:129–35.

Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S.

University of Wisconsin Medical School, Madison, WI, USA, Tim.Harrington@UWMF.WISC.EDU

Důležitým cílem léčby osteoporózy je prevence nonvertebrálních fraktur, které tvoří podstatnou část osteoporotických zlomenin. Autoři analyzovali čtyři velké, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie ve fázi III z hlediska vlivu risedronátu na výskyt osteoporotických nonvertebrálních fraktur.

Sledovány byly postmenopauzální ženy s nízkou densitou kostního minerálu (T-skóre v bederní páteři pod $-2,5$), bez či s předchozí frakturou obratle. Po dobu 1–3 let dostávaly nemocné placebo ($N = 608$) nebo risedronát v denní dávce 5 mg ($N = 564$). Na začátku studie mělo 58 % z nich nejméně jednu zlomeninu obratle a střední hodnota T-skóre byla u sledované skupiny $-3,4$. Mezi nemocnými z placebové skupiny přítomnost předchozí fraktury obratle nezvýšila celkové riziko vzniku nonvertebrální zlomeniny, i když u nich byly fraktury humeru a proximálního femuru

častější než u těch, které předchází zlomeninu obratle neměly. Risedronát v dávce 5 mg denně významně snížil incidenci nonvertebrálních fraktur již během šesti měsíců. Po roce terapie poklesla incidence nonvertebrální zlomeniny ve srovnání s kontrolní skupinou o 74 % ($p = 0,001$) a po třech letech byla snížena o 59 % ($p = 0,002$). Výsledky ukazují, že risedronát významně snižuje incidenci osteoporotických zlomenin již během šesti měsíců léčby.

A 3-year double-blind, randomized, controlled study on the influence of two oral contraceptives containing either 20 microg or 30 microg ethinylestradiol in combination with levonorgestrel on bone mineral density

Contraception 2004;69:179–87.

Endrikat J, Mih E, Dusterberg B, Land K, Gerlinger C, Schmidt W, Felsenberg D.

Schering AG, Mullerstrasse 178, D-13342 Berlin, Germany.

V této prospektivní, randomizované a dvojité zaslepené srovnávací studii autoři hodnotili vliv dvou kombinovaných kontraceptiv na densitu kostního minerálu a laboratorní ukazatele kostního metabolismu. Snížená dávka v přípravku obsahujícím 20 μg ethinylestradiolu (EE) v kombinaci se 100 μg levonorgestrelu (LNG) (20/100) byla porovnávána s dávkou 30 μg EE v kombinaci se 150 μg LNG (30/150). 48 dobrovolnic ve věku 20–35 let bylo sledováno po 36 léčebných cyklů. Charakter změn (vzestup či pokles) všech sledovaných parametrů byl u obou skupin podobný. Ve srovnání s prvotním vyšetřením, po 36 léčebných cyklech došlo k poklesu denzity kostního minerálu u skupiny 20/100 o 0,4 % a u skupiny 30/150 o 0,8 %. Tyto změny nejsou statisticky významné ($p = 0,902$). Kostní izoenzym ALP se během sledování zvýšil o 55,4 % (20/100) nebo o 113,2 % (30/150), též bez statistické významnosti ($p = 0,522$). Koncentrace N-terminálních telopeptidů v moči poklesla o 21,1 % (20/100) a o 13,4 % (30/150). Ani zde nebyl rozdíl statisticky významný ($p = 0,613$). Oba typy terapie ženy dobře snášely. Autoři uzavírají, že obě dávkovací schémata 20 či 30 μg EE byla schopna udržet hodnoty denzity kostního minerálu u mladých fertálních žen. Není důvodu předpokládat, že by snížení dávky EE mělo negativní vliv na densitu kostního minerálu. Laboratorní markery prokazují pokles kostního obratu během terapie.

Synthesis of vitamin D in skin after burns

Lancet 2004;363:291–2.

Klein GL, Chen TC, Holick MF, Langman CB, Price H, Celis MM, Herndon DN.

Department of Paediatrics, University of Texas Medical Branch, Galveston TX 77555-0352, USA. gklein@utmb.edu

Těžké popáleninové trauma je provázeno deficitem vitamínu D, snížením kostního obratu a poruchami v homeostáze kalcia. V současné praxi však tyto nemocní rutinně suplementaci vitamínu D nedostávají a jejich expozice slunečnímu svitu není sledována. Pomocí analýzy prekurzorů vitamínu D3 po expozici UV světlu ve vzorcích z biopsie kůže autoři zjistili, že konverze 7-dehydrocholesterolu na previtamin D3 byla u dětí snížena v průměru ještě 14 měsíců po popálení. Současně u sledovaných nalezli nízké plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitamínu D. Suplementace vitamínem D je po popáleninovém traumatu nezbytná.

Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate.

Maturitas 2004 Jul 15;48(3):243–51.

Kendler D, Kung AW, Fuleihan Gel-H, Gonzalez JG, Gaines KA, Verbruggen N, Melton ME. St. Vincent's Hospital, 120-809 W 41 Avenue, Vancouver, BC, Canada V5Z 2N6.

Bylo prokázáno, že na léčbu osteoporózy u postmenopauzálních žen má týdenní podávání alendronátu stejný účinek jako terapie denní. Dosud neexistovala studie, jež by se zabývala tím, který z režimů léčby nemocní preferují. Podklady pro tuto práci pocházejí ze 45 míst v 19 státech. 406 postmenopauzálních žen bylo náhodně rozděleno do dvou skupin. Prvá dostávala po čtyři týdny alendronát v dávce 70mg jednou týdně a poté po čtyři týdny alendronát v dávce 10mg denně. U druhé skupiny tomu bylo naopak. Na konci studie účastníci vyplnili DRG – Dosing Regiment Questionnaire.

Výsledky: 84 % dotázaných preferovalo týdenní podávání alendronátu. Tento režim terapie byl také 87 % účastníků označen za praktičtější a 84 % sledovaných by bylo ochotno ho dlouhodobě dodržovat.

Závěr: Většina postmenopauzálních žen s osteoporózou dává přednost týdennímu podávání alendronátu. Lékaři by měli tento zájem nemocných respektovat.

A Single-Dose Placebo-Controlled Study of AMG 162, a Fully Human Monoclonal Antibody to RANKL, in Postmenopausal Women

J Bone Miner Res 2004 Jul;19(7):1059-66.

Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM. Amgen Inc., Thousand Oaks, California, USA.

Ligand receptoru-aktivátoru nukleárního faktoru kappa B (RANKL) je nezbytným faktorem pro diferenciaci a aktivaci osteoklastů. AMG 162, lidská monoklonální protilátka proti RANKL, může tedy mít významné antiresorpční účinky.

Metodika: jedná se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii s použitím jednorázového podání AMG 162 v různých odstupňovaných dávkách. Účastnilo se šest skupin (n = 49) postmenopauzálních žen, které náhodně dostaly jednorázovou podkožní injekci AMG 162 či placebo (v poměru 3 : 1). Dávky AMG 162 měly výši 0,01; 0,03; 0,1; 0,3; 1,0 a 3,0 mg/kg. Všechny pacientky byly sledovány po šest měsíců, skupiny se třemi nejvyššími dávkami AMG po 9 měsíců. Z laboratorních ukazatelů kostního obratu autoři sledovali poměr N-telopeptid/kreatininu z druhé ranní moči (NTX), plazmatické NTX a kostní frakci ALP. Výsledky a závěr: Jednorázová podkožní dávka AMG 162 vedla k rychlému (do 12 hod.), na dávce závislému, výraznému (až o 84%) a přetrvávajícímu (až po 6 měsíců) poklesu NTX v moči. Po půl roce dosahoval pokles NTX v moči v průměru o 81 % u nejvyšší dávky AMG 162 v porovnání s 10% poklesem v placebo skupině. V séru klesá NTX o 56 % (u placeba o 2 %). Aktivita kostní frakce ALP se po první měsíc neměnila, což ukazuje na primární antiresorpční účinek AMG 162. Koncentrace intaktního parathormonu vystoupily u nejvyšší dávky AMG 162 během čtyř dnů přibližně na trojnásobek, ale během sledování klesly na původní hodnoty. Koncentrace plazmatického kalcia se v žádné skupině nezměnila o víc jak 10 % (po korekci na albumin) a nikdo ze sledovaných neměl hodnoty pod 2,0 mmol/l. AMG 162 nemocné velmi dobře snášely. Neobjevily se žádné závažnější vedlejší účinky. Kromě výše uvedených nedošlo k žádným dalším změnám laboratorních parametrů.

Závěr: Jednorázové subkutánní podání AMG 162 způsobilo rychlý a přetrvávající, na dávce závislý pokles kostního obratu. Může tedy být účinnou a vhodnou léčbou osteoporózy.

Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia

Br J Psychiatry 2004 Jun;184(6):503-508.

Meaney AM, Smith S, Howes OD, O'Brien M, Murray RM, O'Keane V. Beaumont Hospital, Dublin, Ireland

Cílem studie bylo zjistit vztah denzity kostního minerálu vůči změnám endokrinních parametrů u nemocných schizofrenií, kteří užívali prolaktin stimulující antipsychotika.

Metodika: U 55 nemocných, kteří dostávali prolaktin stimulující antipsychotika po dobu delší než 10 let, byla vyšetřena BMD pomocí DXA bederní páteře a kyčle. Současně se stanovovaly koncentrace prolaktinu a pohlavních hormonů v séru.

Výsledky: U 17 (57 %) mužů a 8 (32 %) žen byla zjištěna snížená BMD k jejich věku. Vyšší dávky antipsychotik vedly k vyšší prolaktinémii a větší ztrátě kostní hmoty. U mužů byla navíc ztráta kostní hmoty v negativní korelaci k plazmatické koncentraci testosteronu.

Závěr: Nemocní schizofrenií na dlouhodobé prolaktin stimulující antipsychotické terapii mají zvýšené riziko poklesu BMD následkem hypogonadizmu způsobeného hyperprolaktinemií.

Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study

J Rheumatol 2004 Jun;31(6):1083-7.

Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Filippou G, Bacarelli MR, Filippini P, Galeazzi M, Marcolongo R. Department of Clinical Medicine and Immunological Sciences, Division of Rheumatology, University of Siena, Siena, Italy.

Autoři studovali u nemocných revmatoidní artritidou vliv jedno-roční léčby vysokými dávkami metylprednisolonu ve formě i.v. pulsů na kostní hmotu, aktivitu ALP a změny deoxyrydinolinu v moči. Výsledky porovnávali s účinky perorální léčby metylprednisolonem u nemocných se stejnou diagnózou.

Metodika: 31 žen s aktivní revmatoidní artritidou dostávalo po dobu jednoho roku intermitentně i.v. pulzy metylprednisolonu (1 000 mg denně po tři dny, v intervalu cca 76 dní). Na začátku studie a každé tři měsíce byla měřena denzita kostního minerálu (celotělová, bederní páteř, krček femuru), koncentrace kostní frakce ALP, koncentrace deoxyrydinolinu v moči. Mimo to byla na počátku studie a poté každý měsíc stanovena sedimentace erytrocytů, hodnoceno Thompsonovo kloubní skóre a ranní ztuhlost. Kontrolní skupinu, stejně vyšetřovanou, představovalo 31 žen s aktivní revmatoidní artritidou, léčených perorálním metylprednisolonem.

Výsledky: Ve skupině s intravenózní terapií nedošlo na žádném měřeném místě k významnému poklesu BMD. Při perorálním podávání metylprednisolonu signifikantně klesá BMD bederní páteře v 6 a 12 měsíci léčby. Celková BMD a BMD krčku femuru klesá u této skupiny významně po 12 měsících terapie. Současně se snižuje i aktivita kostní frakce ALP. Koncentrace deoxyrydinolinu v moči se nezměnily ani u jedné skupiny.

Závěr: Ve srovnání s kontinuální perorální terapií je pulzní léčba metylprednisolonem pro kostní tkáň šetrnější a nedochází ani ke změnám biochemických ukazatelů kostního metabolismu.

Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study

Ann Rheum Dis 2004 Aug;63(8):940-4.

Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB, Emery P. Department of Rheumatology, 1st Floor, Leeds General Infirmary, Great George Street, Leeds LS1 3EX, UK. p.emery@leeds.ac.uk

Studován byl vliv pulzní i.v. léčby metylprednisolonem (MP) na kostní hmotu.

Metodika: U 38 nemocných (30 žen) s různými revmatickými chorobami a s indikací k pulzní terapii MP byla vyšetřena denzita

kostního minerálu (BMD) v oblasti bederní páteře a kyčle a to na začátku léčby a po šesti měsících.

Výsledky: Demografická data – průměrný věk (SD) 48,4 (16,3) let; BMI 24,9 (5,1) kg/m²; průměrná (rozpětí) doba trvání choroby 3,2 (0,1–40,0) let. Během sledování nemocní dostali průměrnou kumulativní dávku MP 3,0 (1,6) g během 5,7 (2,0) pulzů v průběhu 5,7 (2,3–33,7) měsíců. 34/38 (89 %) bylo léčeno též cykofosfamidem, 20 (53 %) dostávalo perorální kortikosteroidy a 8 (21 %) bralo též bisfosfonáty nebo estrogény. Na konci studie poklesla průměrná BMD v oblasti krčku femuru o 2,2 %, v celé kyčli o 1,1 % a v bederní páteři o 1,0 %. Při rozboru podskupin došlo ke vzestupu BMD u nemocných současně léčených bisfosfonáty nebo estrogény (krček +1,6 %, kyčel +3,2 %, bederní páteř +4,5 %). U nemocných bez jakékoli anti-resorpční terapie došlo k poklesu BMD, ať už dostávali (krček –4,4 %, kyčel –2,4 %, páteř –2,1 %) nebo nedostávali (krček –1,7 %, kyčel –1,9 %, páteř –2,6 %) současně perorální prednisolon.

Závěr: Terapie i.v. pulzy MP vede k výrazné ztrátě kostní hmoty. Preventivní opatření ve smyslu současné terapie anti-resorptivny je u těchto nemocných zcela na místě.

Risedronate and Pamidronate Treatment in the Clinical Management of Patients with Severe Paget's Disease of Bone and Acquired Resistance to Bisphosphonates

Calcif Tissue Int 2004;75(3):189–96.

Rendina D, Mossetti G, Viceconti R, Sorrentino M, Nunziata V. Department of Clinical and Experimental Medicine, Federico II University Medical School, 80131, Naples, Italy

Cílem studie bylo posoudit účinnost a bezpečnost léčby risedronátem a pamidronátem u 30 nemocných (věk 57,86 ± 8,90 let) s těžkou formou Pagetovy nemoci (PN), při níž se objevila rezistence na terapii intravenózním klodronátem. Patnáct nemocných bylo léčeno perorálním risedronátem (30 mg denně po 8 týdnů). Terapie se opakovala u nemocných, u kterých nedošlo do 120 dnů k remisi PN (normalizace plazmatické aktivity celkové ALP). Druhých patnáct nemocných dostávalo intravenózně pamidronát, 30 mg/den po tři dny. Kúra se opakovala (60 mg/den po tři dny), pokud nedošlo do 120 dnů k remisi PN. Do šedesátého dne terapie došlo k významnému poklesu ALP u všech nemocných. 360. den dosáhlo remise 13 (86,6 %) nemocných na risedronátu; devět z nich během počáteční a čtyři pomocí opakované léčby. Ve stejnou dobu došlo k remisi u 12 (80 %) pacientů léčených pamidronátem, u šesti během počáteční a u šesti při opakované terapii. Tři nemocní měli na pamidronátu významný pokles ALP, ale ani po dvou kúrách u nich nedošlo ke klinické remisi. U dvou z nich se během studie objevil relaps choroby. Incidence vedlejších účinků a tranzitorní hyperparatyreóza ve vztahu k terapii bisfosfonáty byla významně nižší po léčbě risedronátem.

Závěr: U nemocných s těžkou rezistentní formou PN má perorální terapie risedronátem srovnatelný účinek s léčbou i.v. pamidronátem při nižší incidenci nežádoucích účinků.

A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk

J Bone Miner Res 2004 Jun;19(6):893–899.

Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. Centre for Metabolic Bone Diseases (WHO Collaborating Centre), University of Sheffield Medical School, Sheffield, United Kingdom

Vztah mezi kortikoterapií a rizikem zlomenin byl studován metaanalýzou dat ze sedmi kohortních studií, kterých se účastnilo přibližně 42 000 mužů a žen. Cílem bylo potvrdit, že předchozí či současná léčba kortikoidy je významnou indicií rizika fraktury nezávisle na hodnotě BMD a na existenci předchozích zlomenin.

Metodika: Bylo využito dat ze studie EPOS/EVOS, CaMos, Rotterdam Study, Dubo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES) a z prospektivních kohort v Sheffieldu, Rochestru a Gotenburgu. Vliv jakékoli kortikoterapie, hodnoty BMD, věku a pohlaví na riziko všech zlomenin, osteoporotických fraktur nebo pouze zlomenin proximálního lemuru studovali autoři pomocí Poissonovy regrese v každé kohortě a pro každé pohlaví zvlášť. Výsledky různých studií byly sloučeny pomocí beta koeficientů.

Výsledky: Po korekci na BMD bylo předchozí užívání kortikoidů spojeno s významným vzestupem rizika jakékoli fraktury, osteoporotické zlomeniny i pouze fraktury proximálního femuru. Relativní riziko pro jakoukoli zlomeninu kolísalo od 1,98 ve věku 50 let k 1,66 pro věk 85 let. U osteoporotických fraktur bylo riziko relativního rizika 2,63–1,71 a u zlomenin proximálního femuru 4,42–2,48. Mezi muži a ženami nebyly nalezeny významné rozdíly. Pokud se nepřihlíželo k BMD, riziko jen nevýznamně stoupá. Není závislé na existenci předchozích zlomenin. Ve třech kohortách se současnou kortikoterapií významně klesala BMD v krčku lemuru, ale tento fakt riziko fraktury vysvětlil pouze částečně.

Závěr: Předchozí či současné užívání kortikoidů zvyšuje riziko zlomenin, a to mnohem významněji, než by bylo možné vysvětlit měřením BMD. Kortikoterapii lze prohlásit za všeobecně potvrzený rizikový faktor fraktur.

Physiological studies in heterozygous calcium sensing receptor (CaSR) gene-ablated mice confirm that the CaSR regulates calcitonin release in vivo

BMC Physiol 2004 Apr 20;4(1):5.

Fudge NJ, Kovacs CS.

Receptor pro kalcium – „calcium sensing receptor“ (CaSR) ovlivňuje hladinu plazmatického kalcia potlačením sekrece parathormonu. Současně má pozitivní vliv na exkreci vápníku v tubulech ledvin. Inaktivující mutace CaSR vedek hyperkalcémii a hypokalciurii. CaSR byl detekován i na C buňkách štítné žlázy, tvořících kalcitonin. Jestliže tedy vápník stimuluje uvolnění kalcitoninu do oběhu, vzestup kalcémie způsobené inaktivací CaSR by měl zvýšit koncentraci sérového kalcitoninu (pokud mutace CaSR nesníží reaktivitu kalcitoninu na hodnotu kalcémie). K demonstraci předpokládaných regulačních vlivů CaSR na uvolnění kalcitoninu použili autoři normální a heterozygotní CaSR negativní (CaSR^{-/-}) myši, které mají hyperkalcémii a hypokalciurii, ale normální dobu přežívání. Každé zvíře dostalo intraperitoneální injekci 500 μl fyziologického roztoku nebo jednu ze dvou dávek elementárního kalcia (500 μmol/kg, či 5 mmol/kg). Na počátku bylo měřena hladina ionizovaného kalcia, po 10 minutách ionizované kalcium a plazmatická koncentrace kalcitoninu. CaSR^{-/-} myši měly vyšší bazální kalcémii a reakci na oba typy dávek kalcia u nich došlo ve srovnání se zdravými zvířaty k většímu nárůstu koncentrace ionizovaného kalcia. Přes významně vyšší kalcémii a bez ohledu na její hodnotu měly CaSR^{-/-} myši trvale nižší koncentrace kalcitoninu. Křivka dávka/odpověď kalcitoninu vůči vzestupu ionizovaného kalcia byla u heterozygotních zvířat snížena či posunutá doprava. Tyto výsledky potvrzují předpoklad, že CaSR je fyziologický regulátor sekrece kalcitoninu. Při vzestupu koncentrace ionizovaného kalcia tedy CaSR tlumí sekreci parathormonu a současně stimuluje sekreci kalcitoninu.

Differential Effects of Teriparatide on BMD After Treatment With Raloxifene or Alendronate.

J Bone Miner Res 2004 May;19(5):745–51.

Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Division of Research, Kaiser Permanente Medical Care Program, Oakland, California, USA.

Teriparatid – lidský rekombinantní parathormon (1–34) zvyšuje BMD a snižuje riziko zlomenin u postmenopauzálních žen s osteoporózou. Cílem práce bylo zaznamenat účinky 18 měsíční léčby PTH u žen s osteoporózou, které byly předtím léčeny alendronátem nebo raloxifenem.

Metodika: 59 postmenopauzálních žen ve věku 60–87 let s BMD T-score pod $-2,0$, které byly dříve léčeny alendronátem (ALN) či raloxifenem (RLX) po 18–36 měsíců, dostávalo denně podkožní injekce Teriparatidu v dávce $20 \mu\text{g}$ po dobu 18 měsíců. Všechny byly po dobu studie suplementovány $1\,000 \text{ mg}$ kalcia a 400 IU vitamínu D denně. Primárním cílem bylo sledovat změny BMD v bederní páteři, sekundárním cílem bylo zaznamenat změny markerů kostního obratu, BMD v oblasti proximálního lemu a bezpečnost léčby.

Výsledky: Výchozí hodnoty markerů kostního obratu byly u ALN pacientek asi poloviční v porovnání s nemocnými na předchozí terapii RLX. Během léčby Teriparatidem stoupaly tyto mar-

kery u ALN skupiny pomaleji a jejich vrchol byl asi o třetinu nižší než u RLX skupiny. Během prvních 6 měsíců byly zaznamenány signifikantní ($< 0,05$) rozdíly v BMD v oblasti kyčle (ALN $-1,8 \%$ versus RLX $+0,5 \%$) i v oblasti axiálního skeletu (ALN $+0,5 \%$ versus RLX $+5,2 \%$). Mezi 6. a 18. měsícem byl pozitivní trend BMD v obou měřených místech u obou skupin podobný. Po 18 měsících došlo v bederní páteři ke vzestupu BMD o $10,2 \%$ (RLX) a o $4,1 \%$ (ALN). Rozdíl je statisticky významný. V oblasti kyčle stoupá BMD o $1,8 \%$ u RLX skupiny, zatímco u ALN pacientek se neliší od výchozích hodnot ($< 0,05$).

Závěr: Léčba Teriparatidem zvyšuje kostní obrat u žen s osteoporózou, ať byly dříve léčeny ALN nebo RLX. Předchozí terapie RLX dovoluje při léčbě parathormonem nárůst BMD podobně jako u nemocných dříve ničím neléčených. Na rozdíl od toho, předchozí léčba ALN nárůst BMD brzdí, zejména v prvních šesti měsících.



Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
Společnost pro metabolická onemocnění skeletu

vypisuje soutěž o

Cenu Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu za rok 2004

Cena bude udělena za nejlepší práci publikovanou na téma metabolických chorob skeletu v roce 2004 v tuzemském či zahraničním tisku.

Podmínkou udělení ceny je členství (alespoň prvního autora) ve SMOS v roce 2004.

Cena je dotována částkou **20.000,- Kč**

Příhlášky spolu s plným textem publikace je třeba zaslat **na adresu vědeckého sekretáře SMOS.**

Předložené práce budou posouzeny odbornou porotou, sestavenou z předních odborníků oboru.

Uzávěrka přihlášek je **31. května 2005.**

Zpráva ze zasedání výboru SMOS konaného dne 29. listopadu 2004 v Praze v Lékařském domě

Přítomni (prof. doc. MUDr.): M. Bayer, J. Blahoš, J. Donát, R. Doleček, P. Kasalický, Š. Kutílek, V. Palička, V. Vyskočil

Ne přítomni: prof. P. Broulík, prof. K. Trnavský, prof. J. Štěpán, doc. H. Wilczek

Hosté: MUDr. J. Vokrouhlická, ing. Hrušková

1. Minutou ticha byla uctěna památka prof. MUDr. S. Havelky, CSc., čestného předsedy SMOS.
Informace o vzpomínkových článcích v novinách a časopisech na jejichž přípravě se podíleli prof. Blahoš, prof. Trnavský, doc. Bayer a prof. Palička
2. Plán akcí pro rok 2005 – hlavními akcemi zůstávají:
 - a) Pracovní den SMOS dne 22. 4. 2005.
 - b) Kongres slovenských a českých osteologů ve Zlíně 15.–17. září 2005.
3. Webová stránka SMOS bude nadále připravována ve spolupráci s ČLS, za výbor SMOS je koordinací a řízením pověřen dr. Vyskočil, výkonným administrátorem bude p. Mrkoč. Vstupní jednorázový poplatek bude zaplacen letos, dále bude SMOS platit jen mírný udržovací poplatek
4. Pracovní den SMOS plánovaný na listopad 2004: dr. Vyskočil informoval o nutnosti přesunu na 14. nebo 21. ledna 2005, po domluvě s doc. Trčem a doporučil i změnu konání z LD na kinosál FN Motol. Přednášky – doc. Bayer, prof. Blahoš, dr. Vyskočil a dr. Kasalický – DXA – indikace a léčba, doc. Džupa bude požádán o příspěvek k ekonomice. Dr. Vyskočil projedná další možnou přednášku s prof. Štěpánem.
5. Dr. Vokrouhlická se z pověření výboru SMOS zúčastnila konzultačního panelu pro osteoporózu, pořádaném Evropským parlamentem (za každou členskou zemi byli přítomni 2 zástupci, za ČR poslanec EP dr. Cabrnoch a dr. Vokrouhlická za výbor Ligy pacientů. Výbor s potěšením vzal na vědomí informace dr. Vokrouhlické. Pro budoucnost je nezbytné hledat manažerku pro tuto činnost. Návrhy a kontakty na vhodné osoby předat prof. Paličkovi. Po dohodě s MUDr. M. Cabrnochem by měla vzniknout dobře fungující skupina složená z reprezentantů oboru, zástupce Ligy, reprezentanta VZP, reprezentanta firem, která by mohla být velice silná. Existuje velmi reálná možnost získání dotací z EU.
6. Ing. Hrušková podala pozitivní informaci o přijetí Ligy do IOF. Posteskla si, že Liga nemá možnost dobře plnit úkoly, které vyplývají z jejího statutu. Liga se potýká s problémy finančními, MZ zamítlo žádost o grant. Fa MSD financovala vydání informační brožurky, dále však žádný příliv nových darů není. Členské příspěvky, které jsou ve výši 200,- Kč, neplatí všechny členky – důvodem je většinou finanční nesolventnost – jde vesměs o důchodkyně.
Pokud jde o nábor nových členů do Ligy – výbor SMOS se rozhodl pomoci Lize tím, že zajistí distribuci informačního a zvacího dopisu do Ligy do regionů, Osteocenter a významných pracovišť. Místní organizace mají možnost delegovat své zástupce do výboru Ligy.
7. 8. Sjezd českých a slovenských osteologů 15.–17. 9. 2005
 - prof. Palička informoval o přípravách ve Zlíně, místními organizátory jsou dr. Málek, dr. Novosad.
 Návrhy bloků:
 - výživa, problematika GIT a metabolismus kostí,
 - kostní metabolismus a choroby ledvin,
 - rehabilitace v klinické osteologii,
 - genetika kostních chorob,
 - endokrinologická témata,
 - varia,
 - setkání s odborníky (doc. Donát – HRT a osteoporóza, dr. Vyskočil – antiresorptiva a hojení kostí).
 Prof. Palička bude informovat slovenské kolegy a prokonzultuje s nimi návrhy témat.
8. Přístrojová komise MZ – informace z jednání prof. Palička – viz příloha. Zároveň požádal o uvolnění z členství v přístrojové komisi MZ a požádal výbor SMOS o návrh na jiného zástupce SMOS v této komisi.
9. Informace pokladníka (doplní dr. Kasalický).
10. Užší redakční rada OB podá návrh na nového vedoucího redaktora (za prof. Havelku), návrhy rozešle e-mailem ostatním členům výboru.
11. Cena SMOS 2004 – informaci členům zajistí doc. Bayer – obvyklá formulace do OB.
12. Osteologický bulletin: doc. Kutílek připraví na příští jednání výboru SMOS informace o edičním plánu na příští rok.
13. Fa Zentiva – nabízí sponzorství pro pobyt 5 mladých lékařů – odborníků v klinické osteologii na osteologickém kongresu v Římě v květnu 2005. Výbor stanovil podmínky pro uchazeče: věk do 40 let, aktivní činnost v oboru, prokázaná nejlépe seznamem publikací nebo přednáškou či posterovým sdělením na kongresu.
Příhlášky je nutno podat do konce tohoto roku.
14. Různé:
 - výbor souhlasí s prodloužením dohody pro rok 2005 pro sekretářku SMOS,
 - provést změny adres a bohužel i členů výboru na hlavičkovém papíru SMOS – zajistí sekretářka,
 - změny na obálce časopisu OB – zajistí užší výbor OB ve spolupráci s redakcí (Janovicovou).
15. Výbor schválil přijetí nových členů: dr. S. Skácelová (Praha), dr. M. Vdoviak (Ostrov), Mgr. D. Dudová (Praha), dr. O. Růžičková (Praha), dr. V. Volfová (Ostrava), dr. I. Rýznarová (Slavkov u Opavy), dr. R. Černý (Žďár n. S.), dr. I. Šormová (Hradec Králové).

V Hradci Králové 30. 11. 2004

Zapsala: J. Paličková

Schválili: doc. Bayer a prof. Palička

Zpráva z jednání výboru SMOS konaného dne 14. února 2005

Přítomni: prof. Blahoš, prof. Broulík, doc. Bayer, dr. Kasalický, doc. Kutílek, prof. Palička, prof. Štěpán, dr. Vyskočil.

Nepřítomni a omluveni: doc. Donát, doc. Doleček, prof. Trnavský, doc. Wilczek.

1. Kontrola zápisu bez připomínek – schváleno. Výbor s potěšením konstatoval, že díky podpoře firmy Zentiva může vyslat na osteologický kongres v Říme 6 mladých členů SMOS.

2. Informace o činnosti kategorizační komise a stanoviscích SMOS:

prof. Palička informoval o stanoviscích, která jménem SMOS připravili jednotliví členové výboru k těmto přípravkům

- bisfosfonáty obecně,
- ibandronát, bondronát, zoledronát, clodronát, Pamitor, Mimpara, kalcitonin, Protelos, Forsteo.

Výbor vzal všechna stanoviska na vědomí (písemná stanoviska obdrží členové výboru v příloze) a pověřil předsedu SMOS, aby sdělil kategorizační komisi a zdravotním pojišťovnám, že výbor trvá na svém stanovisku ke kalcitoninu.

Výbor současně projednal preskripční omezení a pověřil doc. Bayera, aby dosavadní „P“ pro přípravky na léčbu osteoporózy prosazoval i nadále.

3. Příprava kongresu ve Zlíně

Výbor projednal a schválil návrh organizačního zajištění kongresu ve Zlíně. Schválená témata a garanti:

1. **Metabolismus kostí a choroby zažívacího traktu a výživa**
garanti: prof. Palička, doc. Bayer, dr. Killinger, dr. Kmečová.

2. **Metabolismus kostí a choroby ledvin**
garanti: prof. Tesař, dr. Sotorník, prof. Spustová a doc. Ochodnický.

3. **Kostní choroby v rehabilitaci**
garanti: dr. Novosad, dr. Letkovská, dr. Zvarka a reprezentant Rehabilitačního ústavu Praha (s prof. Pavelkou projedná prof. Palička).

4. **Metabolismus kostí a endokrinní choroby**
garanti: prof. Blahoš, prof. Broulík, prof. Payer, dr. Vaňuga

5. **Genetika kostních chorob a varia**
garanti: dr. Kasalický, doc. Kutílek, dr. Masaryk, dr. Tomková

6. **Setkání s odborníky:**
HRT a osteoporóza – doc. Donát, prof. Borovský
léky na osteoporózu a hojení kostní tkáně – dr. Vyskočil a prof. Vojtašák

Organizační agentura rozešle I. oznámení do konce února, II. oznámení v dubnu 2005. Konečný termín přijetí přihlášek a abstrakt je 15. 6. 2005. Abstrakta budou vydána v OB, č. 3.

4. Webové stránky SMOS

Dr. Vyskočil kontaktoval ing. Mrskoče (ČLS JEP), který se ujme správy webové stránky. Prozatím nebude na stránkách OB plné znění (další jednání povede užší red. rada), v případě zájmu mohou být loga firem. Trvalou aktualizací obsahu stránek je pověřen dr. Vyskočil.

5. Osteologická náplň atestační přípravy z diabetologie a endokronologie:

výbor po diskusi odsouhlasil 2 týdny stáže na osteologickém centru (pracovišti), 50 ošetření pacientů s osteoporózou, 10 s jinými metabolickými chorobami skeletu, 50 popisů DEXA.

6. Výbor schválil, aby prof. Blahoš a prof. Palička upřesnili „doporučené postupy“ pro potřeby praktických lékařů.

7. České národní fórum pro osteoporózu – výbor vzal se souhlasem na vědomí aktivity vznikajícího ČNFO, vedeného poslancem dr. Cabrnchem. Současně pověřil spoluprací s ČNFO prof. Blahoše a prof. Paličku.

8. Různé:

- prof. Žofková přijala členství v redakční radě OB,
- výbor pověřil prof. Paličku přednáškou na přístrojové komisi MZ ČR,
- zájem časopisu Medical tribune o publikační spolupráci,
- prof. Štěpán informoval o přípravě kongresu ECTS, který se bude konat v Praze ve dnech 10.–14. 5. 2006. Výbor pověřil lokální organizací prof. Štěpána (předseda), prof. Blahoše, prof. Paličku a doc. Bayera,
- pracovní den SMOS 22. dubna 2005 – dr. Kasalický připraví informační dopis s odpovědním listem pro ověření zájmu (rozešle sekretariát).

9. Přijetí nových členů:

MUDr. Josef Čepelík (Kosmonosy)

MUDr. Ivan Kolombo (Turnov)

MUDr. Ondřej Novák (Ústí n. L.)

10. Výbor projednal placení členských příspěvků. Pověřil sekretářku, aby upozornila „neplatiče“ větších částek o úhradu. Nebudou-li částky dopláceny, výbor souhlasí s vyloučením těch, kteří nemají zapláceno za dva a více let.

14. února 2005

Zapsala: J. Paličková
Souhlasí: prof. V. Palička, doc. Bayer

The International Bone & Mineral Society (IBMS) Announces The Gideon and Sevgi Rodan IBMS Fellowship

Throughout their productive careers, Gideon Rodan, M.D., Ph.D. and his wife and frequent collaborator Sevgi Rodan, Ph.D. have made outstanding contributions to the field of bone biology, including: the isolation and characterization of the first transformed osteoblastic cell line (ROS 17/2.8), the unraveling of the PTH signal transduction mechanisms, the development of the concept of osteoblast-osteoclast interaction, the identification and characterization of integrin antagonists as osteoclast inhibitors, the development of the blockbuster drug Alendronate (Fosamax), and the cloning of alkaline phosphatase.

Both scientists worked for many years in the Department of Bone Biology and Osteoporosis Research at Merck & Company, and both have been leaders in several bone-related organizations. Gideon served as President of the International Bone and Mineral Society from 2001 to 2003.

The Rodans have served as role models and mentors for hundreds of young scientists in the bone field, and IBMS is pleased recognize their many contributions through The Gideon and Sevgi Rodan IBMS Fellowship.

Purpose:

The Rodans' Fellowship will be given annually to support the salary of a deserving young investigator in the bone field. Support will be \$ 40,000 for one year, not renewable, payable to the successful applicant's institution. No overhead may be paid from the fellowship. The research may be basic, translational, clinical, or outcomes-based in bone biology or diseases of the bone.

Eligibility:

- The fellowship must be held in an academic institution – for example, a medical school, hospital, or research institute;
- Both Applicant and the Head of the recipient laboratory must be members of IBMS;
- Applicant must be a Fellow within three years of completing either a doctoral degree (M.D., Ph.D., D.D.S.) or must have carried out equivalent research in basic or clinical bone biology for up to six years since their first degree (M.B.B.S, B.D.Sc, B.Vet Sc etc);
- A high standard of research achievement for this career stage, with publications and presentations.

Review:

In accessing the application, the following will be taken into account:

- The number and quality of research projects completed or currently engaged in, and the extent of the applicant's personal contribution to such research;
- Evidence of innovation or leadership in the applicant's research career to the present time;
- Evidence in the application of particular novelty or initiative on the part of the applicant. For example preference may be

given to an applicant who is either moving to a new laboratory or proposing a period of research in another laboratory, either to achieve progress in a specific project or to learn a technique;

- Success in competitive scholarship or fellowship applications and in competitive peer-reviewed grant applications;
- Evidence of communication skills in oral presentations.

Application Format:

Applicants should use **electronic format** to submit a description of the research proposal on which the award would be spent, and the benefits to be obtained from the year's independent postdoctoral salary. This should be no more than four pages, excluding references. The candidate's curriculum vitae must be also included, as well as a supporting letter from a mentor.

Rating Process:

Submissions will be reviewed by the IBMS Awards Committee and rated according to the record of the candidate academically and according to the above criteria, as well as to the scientific value of the proposed project. Up to two (applicant – nominated) referees may be consulted. The final decision will be made by the IBMS Executive Committee.

Award and Funding Process:

The 2005 Fellowship will be presented at the IBMS-ECTS Conference in Geneva, June, 2005. The Fellowship will be funded January, 2006.

Application deadline for 2005 Fellowship – April 1, 2005.

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

Docent MUDr. Hanuš Wilczek, Csc.

Docent MUDr. Hanuš Wilczek, Csc., se narodil 12. 2 1935 v Praze. Promoval na 1. Lékařské fakultě UK Praha v roce 1961. Po promoci od roku 1961 do 1962 pracoval jako sekundární lékař v Teplicích a Duchcově. Pak nastoupil na infekční kliniku Motol, kde pracoval až do roku 1964. Na 3. interní kliniku 1. LF vedenou prof. J. Charvátém, DrSc., byl přijat v roce 1964 a od roku 1974, zde již pracoval jako odborný asistent. V roce 1990 byl jmenován docentem pro obor vnitřního lékařství.

Docent Wilczek svojí medicínskou dráhu spojil s fosfokalciovým metabolismem a zvláště se věnoval problematice vitamínu D a Pagetovy kostní choroby. V roce 1978 vydal v Thomaierově sbírce monografii o vitamínu D a tou dobou známých metabolitech tohoto vitamínu. Ač sám v laboratoři nepracoval, dokázal na podkladě velikých literárních znalostí dobře kompilovat řadu článků v českých odborných časopisech. V posledních letech pracoval jako konziliář pro Oddělení léčby závislosti Všeobecné fakultní nemocnice. Nebyl by to ani doc. Wilczek, aby okamžitě velice zajímavá témata drogově závislých nemocných nevyužil v řadě odborných článků na téma drogy a kostní metabolismus. Ve spojení s prof. Štěpánem pak dokázal publikovat řadu velice zajímavých

článků v oblasti drogové závislosti a fosfokalciového metabolismu.

Celý život se staral o výuku mediků, rád přednášel a ještě raději dokázal neformálně se studenty diskutovat nad problémy jednotlivých vnitřních chorob.

Doc. Wilczek, muž vždy uhlazeného chování, vlídný a neskuřečně kamarádský, dokázal pomoci snad každému, kdo ho požádal. Měl rád své kamarády, své bližní, svou rodinu. Měl veliký počet známých z hereckého prostředí, o které se velice pečlivě staral.

Doc. Wilczek a sport to byla samostatná kapitola. Hanuš byl vynikající plavec, pak vynikající hráč vodního póla – reprezentant Československa. Miloval ale všechny ostatní sporty, nejvíce ale svojí milovanou Slavii, na kterou pravidelně chodil a které neuvěřitelně držel palce. Ještě 14 dní před svou náhlou smrtí, slavil na klinice 70. narozeniny a dostal od kliniky právě dres Slavie.

S odchodem Hanuše Wilczeka odešel z III. interní kliniky krásný člověk, všemi respektovaný, dobrý lékař, učitel a veliký ctitel fosfokalciového metabolismu.

Dr. Broulík

KALENDÁŘ AKCÍ

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>

Rejstřík 9. ročníku Osteologického bulletinu (2004)

ČLÁNKY:

Tělesná hmotnost a kost

(J. Blahoš) 1/4

Bisfosfonáty v léčbě metabolických onemocnění skeletu dospělých

(V. Vyskočil) 1/6

Možnosti léčebného použití bisfosfonátů v dětském a dorostovém věku

(Š. Kutílek, M. Bayer, V. Vyskočil) 1/11

Kritická analýza studie WHI ve vztahu k prevenci a léčbě osteoporózy

(J. Jeníček) 1/16

Profil pacientek s postmenopauzální osteoporózou léčených raloxifenem

(J. Rosa, P. Vaňuga, M. Noskovič, A. Ritomský) 1/18

Vývoj mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob do roku 2001 – aplikace v klinické praxi

(I. Mařík, M. Kuklík, A. Maříková) 1/22

Chrániče kyčelních kloubů – co nového

(V. Šmajstrla, L. Bortlík, J. Zvolský) 1/27

Systémový lupus erythematosus a riziko osteoporózy

(P. Masaryk, A. Letkovská, J. Rovenský, J. Lukáč) 2/39

Denzitometrie: nejčastější chyby a artefakty

(V. Vyskočil) 2/44

Význam subchondrální kosti v patogenezi osteoporózy

(L. Šenolt, K. Pavelka) 2/54

Nové materiály vhodné pro implantáty – biologická reakce na implantáty

(M. Adam, M. Petrtýl, K. Balík, V. Pešáková, H. Hulejová, Z. Klézl) 2/59

Androgénový status u pacientů s osteoporózou

(S. Tomková, J. Payer, Z. Killinger, P. Alexy) 3/75

Kostní denzita ve vztahu k užívání hormonální antikoncepcie

(M. Sojáková, J. Payer, M. Borovský, Z. Killinger, P. Hružíková, E. Šteňová, P. Ondrejka) 4/116

Miesto kinezioterapie v liečbe osteoporózy

(E. Ďurišová, J. Zvarka) 4/121

Význam sexuálních steroidů pro integritu skeletu

(I. Žofková, K. Zajčková) 4/127

Dominantní vlivy akcelerující nebo retardující řídnutí a houstnutí kortikalis

(M. Petrtýl, J. Danešová) 4/130

ZPRÁVY:

Nová kniha: Petr Broulík – Poruchy kalciofosfátového metabolismu

(S. Havelka) 1/31

Zpráva o 6. konferenci Sekundární osteoporóza

(Š. Kutílek) 2/67

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

(Š. Kutílek, M. Bayer) 2/68

Liga proti osteoporóze

(V. Hrušková) 2/69

Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatickým onemocněním

(O. Růžičková, M. Bayer, K. Pavelka, V. Palička) 3/78

Mezinárodní společnost pro klinickou denzitometrii. Oficiální stanoviska

..... 3/86

Zpráva ze zasedání výboru SMOS 3/89,90

Program 7. Kongresu slovenských a českých osteologů, Ružomberok, 16.–18. september 2004

..... 3/97

Vzpomínka na Stanislava Havelku

(J. Blahoš) 4/115

Zpráva ze zasedání výboru SMOS 4/138

Zprávy z IOF 4/140

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc. 4/140

Citáty a úryvky z básní a knih prof. MUDr.

Stanislava Havelky, CSc. 4/141

AUTORSKÝ REJSTŘÍK

A

Adam M.: 2/59
Alexy P.: 3/75

B

Balík K.: 2/59
Bayer M.: 1/11, 3/78
Blahoš J.: 1/4
Borovský M.: 4/116
Bortlík L.: 1/27

D

Danešová J.: 4/130

Ď

Ďurišová E.: 4/121

H

Hrůzиковá P.: 4/116
Hulejová H.: 2/59

J

Jeníček J.: 1/16

K

Killinger Z.: 3/75, 4/116
Klézl Z.: 2/59

Kuklík M.: 1/22

Kutílek Š.: 1/11

L

Letkovská A.: 2/39
Lukáč J.: 2/39

M

Mařík I.: 1/22
Maříková A.: 1/22
Masaryk P.: 2/39

N

Noskovič M.: 1/18

O

Ondrejka P.: 4/116

P

Palička V.: 3/78
Pavelka K.: 3/78, 2/54
Payer J.: 3/75, 4/116
Petrtýl M.: 2/59, 4/130
Plešáková V.: 2/59

R

Ritomský A.: 1/18

Rosa J.: 1/18

Rovenský J.: 2/39
Růžičková O.: 3/78

S

Sojáková M.: 4/116

Š

Šenolt L.: 2/54
Šmajstrla V.: 1/27
Šteňová E.: 4/116

T

Tomková S.: 3/75

V

Vaňuga P.: 1/18
Vyskočil V.: 1/6, 2/44, 1/11

Z

Zajíčková K.: 4/127
Zvarka J.: 4/121
Zvolský J.: 1/27

Ž

Žofková I.: 4/127