

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Séfredaktor:

Užší rada:

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

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: Hana Gebauerová, PhD. Jiří Lukas
Inzerce: Hana Gebauerová
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 jakémkoliv formě či jakýmkoliv způso-
bem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně
pořizování fotokopí, nahrávek či informačních data-
bází).



OBSAH

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

- | | |
|---|------------|
| Nové směry a nálezy v koncepci renální osteopatie | 75 |
| <i>I. Sotorník, P. Bubeníček, C. Povýšil</i> | |
| Kalcimimetika – nové možnosti léčby hyperparathyreózy | 80 |
| <i>S. Dusilová–Sulková</i> | |
| Idiopatická hyperkalciurie v dětském věku | 87 |
| <i>S. Skálová, Š. Kutílek</i> | |
| Vyšetření skeletu dvouenergiovou rentgenovou absorpční
denzitometrií u dětí s onemocněním ledvin – problematická
metoda analýzy kostní tkáně | 96 |
| <i>J. Feber, L. M. Ward</i> | |
| Ibandronát – nový bisfosfonát v léčbě postmenopauzální osteoporózy,
jeho postavení mezi bisfosfonáty a výsledky klinických studií | 101 |
| <i>V. Vyskočil</i> | |

ZPRÁVA

- | | |
|---|------------|
| České národní fórum proti osteoporóze (ČNFO) | 107 |
| <i>J. Jeníček</i> | |
| Ohlédnutí za jedním symposiemi | 109 |
| <i>M. Bayer</i> | |

INFORMACE

- | | |
|--|------------|
| Oznámení pro autory | 100 |
| Poděkování recenzentům za rok 2005 | 100 |
| IOF World Congress on Osteoporosis in Toronto | 106 |
| Zpráva z jednání SMOS ČLS JEP konaného
dne 14. září 2005 ve Zlíně | 111 |
| Zpráva z jednání výboru SMOS ČLS JEP konaného
dne 9. listopadu 2005 v Praze | 112 |
| Ze světové literatury | 113 |
| Kalendář akcí na rok 2006 | 116 |

Obrázek na titulní straně: Ledviny a kost spolu úzce souvisí



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. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice
MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň

Editors:

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

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

REVIEW

- New directions and findings in the concept of renal osteopathy** 75
I. Sotorník, P. Bubeníček, C. Povýšil
- Calcimimetics – new options in the treatment of hyperparathyroidism** 80
S. Dusilová-Sulková
- Idiopathic hypercalciuria in childhood** 87
S. Skálová, Š. Kutílek
- Dual X-ray absorptiometry (DXA) in children with kidney diseases – a problematic method of bone analysis** 96
J. Feber, L. M. Ward
- Ibandronate – the new bisphosphonate in the treatment of osteoporosis; its position among other bisphosphonates results of clinical trials** 101
V. Vyskočil

NEWS

- Czech national Forum against osteoporosis (ČNFO)** 107
J. Jeníček
- Look back towards the symposium** 109
M. Bayer

INFORMATIONS

- Instructions to authors** 100
- Thanks reviewers for 2005** 100
- IOF World Congress on Osteoporosis in Toronto** 106
- Information on the session of the SMOS Board held on 14 September 2005 in Zlín** 111
- Information on the session of the SMOS Board held on 9 November 2005 in Prague** 112
- News from around the world** 113
- Congress announcements 2006** 116

Cover page: Kidney and bone are closely related

Nové směry a nálezy v koncepci renální osteopatie

I. SOTORNÍK¹, P. BUBENÍČEK¹, C. POVÝŠIL²

¹Klinika nefrologie IKEM, ²Ústav patologie 1. lékařské fakulty UK, Praha

SOUHRN

Sotorník I., Bubeníček P., Povýšil C.: **Nové směry a nálezy v koncepci renální osteopatie**

Tradiční dělení renální osteopatie (RO) vychází z hodnocení rozdílné úrovně kostního obrátu, přináležejícího jeho jednotlivým typům: vysokoobratové, představované sekundární (renální) hyperparatyreózou a nízkoobratové v podobě osteomalacie a adynamické kostní choroby; značný podíl tvoří smíšené formy. Zlatým standardem diagnostiky RO je histomorfologický obraz kostní tkáně. Nové aspekty v problematice RO se promítají do několika oblastí. 1. Klíčovým faktorem homeostázy kalcia a patogenese sekundární hyperparatyreózy jsou kalciové receptory s prvořadou lokalizací na buňkách příštinných tělísek a distálního tubulu ledvin. 2. V homeostáze fosforu nabývají na významu nové faktory fosfaturie – fosfatoniny. 3. Zásadní otázkou vyšetřování RO je validita analýz parathormonu (PTH). Dosavadní IRMA metody pro intaktní PTH jsou zatíženy různě velkým podílem retinovaných fragmentů PTH navyšujících výslednou hodnotu měření. 4. Z patogenetického hlediska jsou významnými lokální působky a růstové faktory kostního metabolismu. 5. S narůstajícím věkem dialyzované populace lze očekávat výraznější zastoupení demineralizace skeletu (osteoporózy) v rámci obrazu RO. 6. Kardiovaskulární příčina smrti na podkladě cévních kalcifikací je průkazná u 50 % všech úmrtí dialyzovaných nemocných. Na jejich vývoji se může podílet porucha Ca-P metabolismu.

Klíčová slova: klasifikace renální osteopatie – kostní histomorfologie – kalciové receptory – fosfatoniny – parathormon – lokální působky – osteoporóza – cévní kalcifikace.

SUMMARY

Sotorník I., Bubeníček P., Povýšil C.: **New directions and findings in the concept of renal osteopathy**

The renal osteopathy (RO) is traditionally sorted by different stages of bone turnover: high turnover, represented by secondary hyperparathyroidism; and low bone turnover, characterized by osteomalatic syndrome and adynamic bone disease; intermediate forms can occur as well. The histomorphologic evaluation of bone tissue remains the gold standard for diagnosis of RO. New aspects in the field of RO have the following implications: 1. The key factor of calcium and phosphate homeostasis and the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism are the calcium sensing receptors localized at the surface of parathyroid and renal tubular cells. 2. The phosphate homeostasis is strongly influenced by the phosphaturic factors: phosphatonins. 3. The essential question in the RO diagnosis is the validity of parathyroid hormone (PTH) analysis. Currently used IRMA methods detecting intact PTH are burdened by various portion of PTH fragments, thus increasing the final results of the measurements. 4. From the pathogenetic point of view, very important role is played by the local factors and growth factors of bone metabolism. 5. As the patients on dialysis grow old, significant skeletal demineralization can be anticipated. 6. 50 % of all deceased patients on dialysis die of cardiovascular causes, due to vascular calcifications. The disturbances in calcium-phosphate metabolism are likely to contribute to these causes of deaths.

Key words: classification of renal osteopathy – bone histomorphology – calcium receptors – phosphatonins – parathyroid hormone – local factors – osteoporosis – vascular calcifications.

Osteologický bulletin 2005;10(4):75–79

Adresa: MUDr. Ivo Sotorník DrSc., Klinika nefrologie IKEM, Všechná 1958/9, 140 21 Praha 4-Krč, e-mail: ivo.sotornik@seznam.cz

Došlo do redakce: 7. 12. 2005

Úvod

Homeostáza kalcia a fosforu, hlavních konstituentů skeletu, je udržována koordinovanou činností příštinných tělísek, ledvin, kostí a zažívacího traktu, řízenou protagonisty těchto pochodů PTH a 1,25 (OH)₂D₃ – kalcitriolem. PTH uvolňuje kalcium a fosfor z kostní tkáně, v proximálním tubulu ledvin snižuje reabsorpci fosforu a stimuluje syntézu kalcitriolu, v distálním tubulu zvyšuje reabsorpci kalcia. Kalcitriol v příštinných tělískách (PT) po vazbě na specifické receptory potlačuje genovou transkripci PTH a brání hyperplazii PT. Prostřednictvím receptorů mukózy tenkého střeva a epitelu distálního tubulu ledvin podporuje resorpci kalcia pozitivním vlivem na expresi transportních proteinů. V případě fosforu se tak děje pomocí Na/P kotransportu, nacházejícím se nejen ve zmíněných tubulárních buňkách, ale také patrně v enterocytech a v dalších tkáních, např. v kostech. Aktivita transportního systému je řízena nejen PTH, ale také nedávno zjištěným fibroblastovým růstovým faktorem 23 (FGF-23) náležejícím ke skupině tzv. fosfatoninů. FGF-23 je přisuzována významná úloha v homeostáze fosforu. Podobně jako PTH vyvolává zvýšený FGF-23 v cirkulaci hyperfosfaturii s odpovídající hypofosfatemii, hladiny kalcitriolu jsou sniženy, skelet je poznamenán poruchou mineralizace [1].

Kalcitriol vyvolává také disoluci kostního minerálu.

Od počátku vývoje chronické ledvinové nedostatečnosti (CHLN) je hrozbou hypokalcemie. Jak fungují obranné mechanismy proti této dysbalanci, je znázorněno na obr. 1:

1. Jsou inaktivovány kalciové receptory (CaR) na membráně hlavních – sekrečních buněk PT a v ledvinách, nejspíše v tlusté části ascendentního raménka Henleovy kličky [2], odpovídající přímému úseku distálního tubulu. V důsledku poklesu činnosti receptorů se zvyšuje výdej PTH a klesá renální vylučování kalcia.
2. Zvýšený PTH je stimulem konverze vitamínu D₃ na kalcitriol a nepřímo tak podporuje absorpci kalcia a fosforu ze zažívacího traktu.
3. Hypokalcemie se upravuje také cestou ztrát kalcia ze skeletu, v každém případě za cenu zvýšené hladiny PTH, představující de facto určitý kompenzační děj hypokalcemie a s ní souvisejícího nedostatku kalcitriolu a nárůstu fosfatemie.

Vzestup PTH v cirkulaci se objevuje při poklesu glomerulární filtrace (GF) pod 1,1 ml/s, při hodnotě 0,6 ml/s je zvýšení významné. Signifikantní snížení plazmatických koncentrací kalcitriolu se dostavuje podle Llace záhy po elevaci PTH [3]. Dosud

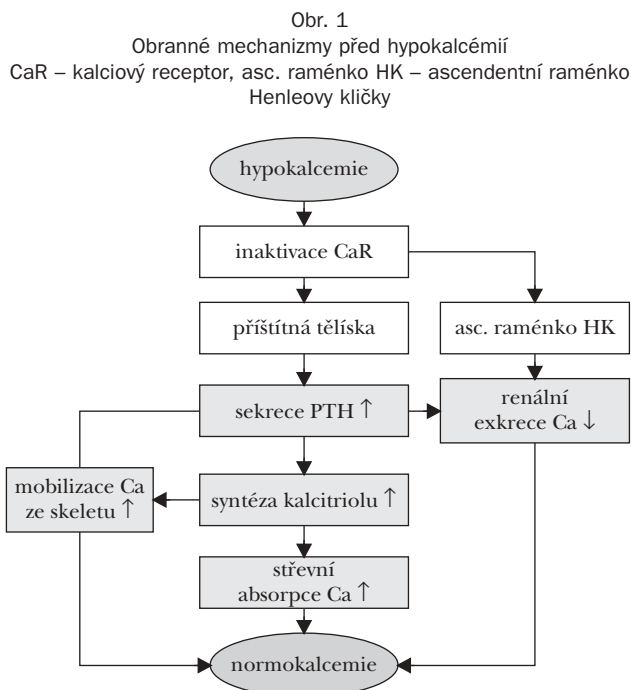
platilo, že RO je v podstatě obligátní komplikací chronického selhání ledvin (CHSL). Podle histologických kostních nálezů, získaných nejčastěji trepanobiopsií z lopaty kosti kyčelní, je kostní patologie při poklesu GF na 1,0 ml/s průkazná v 65–90 %, na začátku chronického dialyzačního léčení (CHDL) téměř ve 100 % [4]. Po transplantaci ledviny není úprava kostního metabolismu zdaleka jistá (demineralizace skeletu při imunosupresivní léčbě, perzistující nebo terciární forma hyperparatyreózy). Přibližně v 70 % biopsií je zjišťována porucha skeletu při dobré funkci ledvinového štěpu i po několikaletém odstupu od transplantace [5,6].

Klasifikace renální osteopatie

RO je heterogenním souborem metabolických kostních poruch za CHSL. Základem dělení na jednotlivé typy RO je rozdílná úroveň kostního obratu posuzovaná podle hladin PTH, dalších kostních markerů a neinvazivních postupů. Získané nálezy jsou korelovány s histomorfometrickým vyšetřením kostní tkáně. To je zaměřeno na statické morfologické parametry, na hodnocení tetracyklinových růstových linií, na kumulaci některých stopových prvků, především hliníku, na stupeň apoptózy kostních buněk či míru exprese lokálních působků. Kvantitativní histologické hodnocení skeletu má zásadní význam pro platnost ostatních vyšetřovacích postupů a je pojímáno jako zlatý standard klasifikace resp. diagnostiky RO.

V tabulce 1 je uvedeno klasické dělení RO:

1. Osteopatie s vysokým kostním obratem jsou zastoupeny sekundární hyperparatyreózou (2HPT) neboli fibrózní osteodystrofií.



Tab. 1
Klasifikace renální osteopatie (osteodystrofie, RO)

- | | |
|--|-----------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • hyperparatyreóza (osteitis fibrosa) • smíšená forma RO | } vysoký kostní obrat |
| <ul style="list-style-type: none"> • osteomalacie (deficit vit. D₃, retence Al, F, Fe, Sr), • adynamická (aplastická) kostní choroba (retence Al, CAPD, DM) | } nízký kostní obrat |
| <ul style="list-style-type: none"> • dialyzační amyloidóza skeletu | |

Pod vlivem vysokého PTH jsou v bioptované kosti vysoké počty osteoklastů, podmiňující resorpci trabekulární i kortikální kosti a osteoblastů produkujících nevyzrálý osteoid pletivové struktury. K typickým nálezům patří fibrotizace dřevných prostorů.

2. K osteopatiím s nízkým kostním obratem náleží dnes už vzácnější osteomalacie podmíněné buď nedostatkem vitaminu D₃ v celém průběhu CHLN nebo zvýšenou saturací hemodialyzovaných nemocných hliníkem. V prvním případě jsou diagnostickým nálezem široké nemineralizované osteoidní lemy na kostních trámčích, v případě intoxikace organismu hliníkem jsou dobře patrná jemná pruhovitá depozita hliníku, fungující jako bariéra mineralizace osteoidu. Další typy osteomalacie se mohou vyvíjet na podkladě retinovaného fluoru, železa a dalších stopových prvků a patrně i stroncia. Posledně jmenovaný prvek je podezřelý z poruchy mineralizace osteoidu u hemodialyzovaných (HD) nemocných v rozvojových zemích s velkou konzumací obilovin a nálezem vysokých hladin stroncia v krvi jako reakce na jeho vysoký příjem potravou, dialyzačním roztokem a na snížené vylučování stroncia ledvinami [7].

Adynamická (aplastická) kostní choroba (AKCH) je v současné době nejvýznamnějším představitelem nízkoobratové RO, přestože její patogenese není plně objasněna. Vyskytuje se především u nemocných ve vyšším věku, na peritoneální dialýze a u diabetiků, u nichž nedostatek inzulínu a hyperglykemie jsou činitelé depřimující úroveň kostního obratu [8]. K poklesu kostního obratu může paradoxně dojít v důsledku příliš intenzivního léčení 2HPT jak konzervativními postupy, tak po paratyreoidektomii. Podmínky jejího vzniku mohou nastat i po úspěšné transplantaci ledviny. V laboratorních nálezech jsou zpravidla nízké hodnoty PTH a kostní ALP, je sklon k hyperkalcemii a k vývoji mimokostních kalcifikací pro nemožnost zabudovávat kalcium do skeletu. Asi u 1/5 nemocných se v kostech nalézá větší množství hliníku. Při histologickém vyšetření je kostní tkáň buněčně velmi chudá, bez známek kostní remodelace, kostní trámce jsou atrofické. Proto se mluví o „mrtvé kosti“.

3. Smíšený typ RO je provázen často vyšším PTH a hyperfosfatemií. Oba jevy podporují remodelační aktivitu skeletu, v histologickém obraze je kombinace zvýšeného počtu ložisek osteoklastické resorpce, dřevné fibrózy, ale i projevu osteomalacie. Je zpravidla řazen k vysokoobratové formě RO.
4. Dialyzační amyloidóza skeletu není typickým případem RO. Nemá nejspíše charakter systémového poškození skeletu, ale jeví se jako lokální reakce na uložení beta2-mikroglobulinu v blízkosti kloubní synovie, kde indukují zánět a expresi cytokinů s osteoresorpční aktivitou (interleukin-1, TNF-alfa). Předpokládá se, že do těchto pochodů je zapojen i systém RANK-RANKL stimulující osteoklastogenezi v místě tvořícího se amyloidu. Nastartovaná osteoklastická resorpce a osteolýza nejsou provázeny reaktivní činností osteoblastů a kostní formací. Klinicko-radiologicky se dialyzační amyloidóza zjišťuje ve vysokém procentu u dlouhodobě HD nemocných jako erozivní artikulitida, destruuující spondylartropatie a syndrom karpálního tunelu [9]. Pozoruhodným zjištěním je nález vysokých hladin beta2-mikroglobulinu v séru u histologicky potvrzené vysokoobratové RO [10].

Procentuální zastoupení jednotlivých forem RO se historicky mění s dobou, kdy byla vyšetření provedena, zda v predialyzačním období či během dialyzačního léčení a jaká technika dialýz byla používána. Hodnotíme-li HD nemocné, zřetelně převažující nad peritoneálním způsobem „očišťování krve“, je spektrum klinicko-histologických studií z posledních tří let následující: 2HPT 20–40 %, smíšená forma 20–55 %, osteomalacie 3–13 %, AKCH 18–26 %

[11,12]. V podmínkách peritoneální dialýzy převažují nálezy AKCH [13].

Kalciové (sensing) receptory (CaR)

Základní význam pro homeostázu kalcia má identifikace a naklonování CaR v bovinních buňkách příštítných tělísek E. M. Brownem a kol. zveřejněné v Nature v r. 1993 [14]. Receptory rychle regulují sekreci PTH podle výkyvů ionizovaného kalcia v cirkulaci: za hypokalcemie se snižuje aktivace CaR a výdej PTH se zvyšuje, za hyperkalcemie se aktivace CaR zvyšuje a výdej PTH se snižuje. CaR se pravděpodobně podílí v rámci cílené léčby na genové transkripci PTH a růstu buněk PT.

CaR náleží ke skupině receptorů obsahujících G-regulační proteiny. Skládá se z amino-koncové extracelulární části registrující změny kalcia v extracelulární tekutině (ECT), z transmembránové části a z karboxy-koncového intracelulárního cytozolového úseku. Receptor je aktivován přednostně ionty kalcia, ale i magnézia, hliníku, gadolinia i látkami složitější stavby, jako jsou kalcimimetika. Jeho doménou nejsou jen PT, kde reguluje sekreci PTH a tubulus ledvin, kde ovlivňuje tubulární transport kalcia, magnezia a patrně i dalších iontů. V C buňkách štítné žlázy stimuluje za hyperkalcemie sekreci kalcitoninu, v kostech patrně podporuje vývoj kmenových buněk osteoblastů a inhibuje osteoklastogenezi [2,15]. Byl identifikován i ve tkáních bez průkazné vazby na homeostázu kalcia, např. v mozku, hypofýze, na ováriích, v zažívacím traktu. Jeho exprese v těchto lokalitách je však jen stopová.

Geneticky podmíněné mutace CaR jsou podkladem některých vrozených poruch kalciového metabolismu. Tzv. inaktivační typ mutace receptorů vyvolává familiální hypokalcierickou hyperkalcemii a neonatální hyperparatyreózu; aktivační mutace receptorů naopak hyperkalcierickou hypokalcemii, tedy hypoparatyreózu. Odlišné klinické stavy se jeví jako projev rozdílné funkce CaR v segmentech ledvinového tubulu [15].

Aktivace CaR v buňkách PT za zvýšené koncentrace cytozolového kalcia je kaskádou dějů, jejichž osou je aktivace fosfolipázy A2. Součinností s G proteiny vzniká řada intermediálních produktů, v konečné fázi pak kyselina arachidonová, která snižuje sekreci PTH [16]. Alternativním způsobem inhibice syntézy PTH je mobilizace kalcia z jeho intracelulárního depa [2,15].

Imunoanalýzy parathormonu

PTH má prioritní postavení v klasifikaci RO. Vychází se z představy, že čím vyšší je PTH v krvi, tím větší je jeho dopad na kostní metabolismus. Ukázalo se však, že vysoké hladiny PTH nemusí vždy odpovídat histologickému obrazu pokročilé sekundární

HPT. Vysvětlení této diskrepance se hledá. Jednou z množností může být sama podstata radioimunoanalýz PTH.

PTH jako polypeptid o 84 aminokyselinách podléhá v cirkulaci rychlému rozpadu na fragmenty s odlišnými biologickými vlastnostmi, které interferují při vlastní technice měření PTH. Proteolytická degradace PTH se uskutečňuje také v PT. Řešení nesnadného problému probíhalo po etapách (obr. 2).

První generací vyšetření bylo RIA stanovení protilátek proti C-fragmentu PTH (53–84 aminokyselinový zbytek), pocházející od objevitelů imunoheterogenity PTH

Bersona a Yalowa [17]. Už tehdy se vědělo, že biologicky aktivní komponentou PTH je N-fragment v rozsahu 1–34 aminokyselinového zbytku s velmi krátkým biologickým poločasem, neumožňujícím v té době spolehlivou přípravu specifických protilátek. Proto byly k dispozici RIA soupravy na stanovení neaktivního C-terminálu PTH, jehož hladiny jsou stabilnější, ale zvyšují se v průběhu CHLN. Mnohými zatracovaná metoda nám ve své době velmi posloužila při diagnostice sekundární HPT a efektů paratyreoidektomií [18].

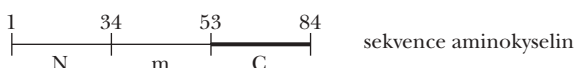
Druhou generaci představil autor, který zavedl IRMA stanovení tzv. intaktního PTH

Obr. 2

Stanovení parathormonu – vývoj imunoradiologických metod
RIA – radioimunoanalýza, IRMA – imunoradiometrická analýza

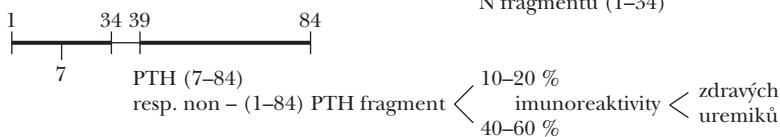
1. generace [Berson, Yalow 1968]

RIA stanovení protilátek proti C-fragmentu PTH (53–84)



2. generace [Nussbaum 1987]

IRMA stanovení i PTH (1–84) 2 typy protilátek



IRMA stanovení i PTH: zkřížená reaktivita s PTH (7–84)

3. generace [John 1999, Gao 2001]



IRMA stanovení „whole“ PTH (1–84), resp. bio-intact PTH (1–84) bez zkřížené reakce s fragmenty PTH

Obr. 3

Systémové a lokální ovlivnění maturace a aktivity osteoblastů (OB) a osteoklastů (OK)

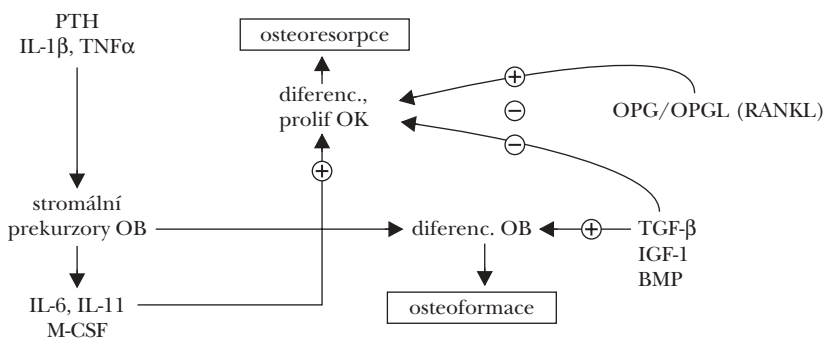
IL-1,6,11 – interleukiny 1,6,11, TNF-alfa – faktor nekrotizující tumory alfa,

M-CSF – faktor stimulující kolonie makrofágů,

OPG/OPGL – osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand, RANKL – receptor aktivátor

nukleárního faktoru kappa B ligand, TGF-beta – transformující růstový faktor beta,

IGF-1 – inzulinu podobný faktor 1, BMP – kostní morfogenetický protein



(1–84) dvěma typy protilátek. V 1. fázi měření byla použita protilátka proti C-fragmentu a středové části PTH, která byla vázána jako pevná frakce na stěně zkumavky, v 2. fázi byla použita protilátka proti N-fragmentu značená jodem 125 jako radioindikátor. Ukázalo se však, že v daném tzv. „sandwich“ uspořádání se spolu s intaktním PTH měří současně část molekuly PTH (7–84), tedy prodloužený C-PTH. Zjištěná zkřížená imunoreaktivita nabývá na významu za CHSL: je nadsazena nejen hodnota intaktního PTH (iPTH), ale navíc se soudí, že fragment PTH (7–84) antagonizuje biologické působení iPTH.

Třetí generací jsou metody využívající protilátek vůči extrémně krátkému úseku N-terminálu (1–4), nezatížené zkříženou reakcí s fragmenty PTH. Jsou označeny jako metody „whole“ PTH (1–84) (wPTH) resp. bio-intact PTH (1–84). Mají být přesnější v určování hodnoty funkčního PTH jak u subjektů s normální, tak se sníženou funkcí ledvin [19]. Mezi oběma metodami iPTH versus wPTH jsou prokazatelné přímé lineární závislosti s tím, že určité hodnotě iPTH odpovídá nižší hodnota wPTH [20].

Kostní izoenzym alkalické fosfatázy (kALP) je v podmínkách CHSL druhým cenným markerem kostního metabolismu. Jeho plazmatické hladiny závisí na uvolňování z osteoblastů, metabolické degradaci v játrech a nejsou ovlivněny variací renální funkce. Vykazuje pozitivní lineární korelaci s iPTH a s histologickými kostními ukazateli [21].

Lokální působky

Kostní obrat je ovlivňován nejen systémovými hormony (PTH, kalcitriol, glukokortikoidy, pohlavní hormony a další), ale také lokálními působky – cytokiny a růstovými faktory, pocházejícími z osteoblastů a z buněk sousedící dřeně. Ve zjednodušené podobě je tato součinnost znázorněna na obr. 3. PTH a lokálně vzniklé cytokiny interleukin 1beta (IL-1beta) a faktor nekrotizující tumory alfa (TNF-alfa) nalézané ve zvýšené míře za CHSL, stimulují v dřevěném stroma jak prekurzory osteoblastů, tak vznik dalších cytokinů jako jsou interleukin 6 a 11 (IL-6, IL-11) a faktor stimulující kolonie makrofágů (M-CSF). Výsledkem společného působení je diferenciací a vznik funkčních osteoklastů a stimulace osteoresorpce. Vazbu na vývoj kostních buněk vykazuje také cytokinový komplex osteoprotegerin (OPG)/osteoprotegerin ligand (OPGL) neboli RANKL. První z komplexu potlačuje aktivitu osteoklastů bloádou osteoklastogeneze, druhý tuto aktivitu podporuje.

Úroveň kostní formace koreluje s peptidy transformujících růstových faktorů: TGF-beta snižuje resorpční činnost osteoklastů a podporuje proliferaci a diferenciaci osteoblastů, obdobně působí systém růstových faktorů podobných inzulinu, především IGF-1 a kostní morfogenetický protein (BMP) [22].

Efektorem PTH v kostech jsou osteoklasty, buňky, které nevlastní receptory pro PTH, zatímco osteoblasty jsou těmito receptory vybaveny. Mechanismus působení parathormonu je nepřímý, uskutečňovaný systémem lokálních působků. Vznik funkčních osteoklastů je výsledkem kooperace mezi osteoblasty a osteoklasty na úrovni jejich progenitorů. Předchůdci osteoklastů, generovaní z hemopoetické tkáně, mají na povrchu exprimovány receptory označené jako RANK, osteoblasty pocházející z mezenchymálních buněk dřeně produkují membránový protein – cytokin RANKL. Interakcí mezi takto vybavenými buňkami vznikají vyzrálé funkční osteoklasty. Za fyziologického stavu je to vyvážená reakce základního významu. OPG produkovaný osteoblasty funguje jako „lákající“ receptor pro RANKL a brání tak výše uvedené reakci, jejímž důsledkem je potlačení vyzrávání osteoklastů a vznik nerovnováhy v regulaci kostního obratu uplatňující se za CHSL [23]. Byly shledány negativní lineární vztahy mezi sérovými hladinami OPG a iPTH a mezi OPG a histologickými ukazateli osteoresorpce u HD nemocných s PTH pod 1 000 pg/ml [24].

Koincidence renální osteopatie a osteoporózy

Je-li středem pozornosti z hlediska metabolických osteopatií u lidí s chronickým ledvinovým onemocněním RO, je to v populaci osob se zdravými ledvinami osteoporóza (OP). V obou případech existují činitelé přesahující významem hranice obou nozologických jednotek. Řada faktorů OP může superponovat RO poklesem kostní hmoty – denzity kostního minerálu (Bone mineral density – BMD). Z literárních údajů vyplývá, že 40 % dialyzovaných je ve věku 45–65 let a že ženy participují v této věkové kategorii nejméně 45 % [25]. Na druhé straně se vyskytují v patogenezi RO činitelé snižující hodnotu BMD jako např. hypokalcemie, nedostatek vitamínu D či vysoký PTH, který demineralizuje skelet osteoklastickou resorpcí a degradací kostního kolagenu.

Na možnost propojení pochodů RO v podobě pokročilé 2HPT a OP jsme ukázali v práci, v níž jsme porovnali laboratorní a densitometrické kostní nálezy (Hologic 2000) u HD nemocných vybraných k transplantaci ledviny a u nemocných s 2HPT, přijatých k paratyreoidektomii. Druhá skupina nemocných měla významně vyšší nejen všechny biochemické kostní nálezy (S-Ca, S-P, iPTH, kostní isoformu ALP, kysdelou fosfatázu ACP) a delší dobu HD léčeni, ale také vyšší ztráty BMD v oblastech proximálního femuru a bederní páteře v DXA vyšetření [26].

Cévní kalcifikace

V posledních letech se uvádí do souvislostí s RO problematika cévních kalcifikací. U dialyzovaných se vyskytují podstatně častěji než u nedialyzovaných osob, 50 % všech úmrtí v dialyzačním programu má kardiovaskulární příčinu [27]. Alarmujícím zjištěním byla zpráva, že predialyzační fosfatemie nad 1,8 mmol/l se jeví jako závažný prediktor mortality v CHDL, při hodnotě nad 2,1 mmol/l je nárůst mortality o 50 % [28].

Hyperfosfatemie náleží do trojice vedoucích patogenetických činitelů 2HPT a má svůj podíl v genezi cévních kalcifikací. Podle současných názorů je podstatné to, že vysoký sérový fosfor resp. Ca-P součin nepodporuje rozvoj kalcifikací jen pasivně nadměrnou saturací ECT. Na modelu buněk hladké svaloviny cévní stěny byla ukázána možnost aktivní komponenty těchto procesů. Při zvýšené koncentraci fosforu v mediu kultur buněk hladké svaloviny cévní stěny se zvyšuje hladina v jejich intracelulárním kompartmentu cestou Na/P kotransportu. To je signálem:

1. pro děje degenerativního charakteru v podobě vystupňované apoptózy až nekrózy buněk cévní medie se vznikem vezikul matrix jako výchozích míst kalcifikací,
2. vyvolává osteogenní reakci s tvorbou nekolagenních prokalcifikačních proteinů, především korového vazebného faktoru-1 (Cbfa-1), podmiňující expresi osteokalcinu a alkalické fosfatázy [29].

V cirkulaci však existují proteiny s protichůdným účinkem – inhibitory kalcifikací. Matrix Gla protein (MGP) dependentní na vitamin K, a glykoprotein fetuin A (alfa2-Heremans Schmid, AHSG) patří k prvním prokázaným. Myši deficitní na MGP jsou vystaveny rychlé kalcifikaci medie aorty a zmírají na její rupturu. Fetuin A je blokátorem tvorby hydroxyapatitu. U HD nemocných se zjišťují jeho snížené koncentrace a ukázalo se, že sérum těchto lidí je méně účinné při potlačování kalcifikací než séra nedialyzovaných [30]. V kalcifikovaných lézích myší in vitro zbavených osteoprotegerinu byly exprimovány OPG ligand a receptor aktivátor nukleárního faktoru kappa B (RANK). Zatímco RANK vývoj kalcifikací podporuje, OPG jejich vývoj patrně inhibuje [31]. Nálezy podporují představu, že systém OPG/RANKL/RANK se účastní pochodů cévních kalcifikací a že je i možným pojítkem s procesy kostní demineralizace [29,32]. Je oprávněné předpokládat, že výsledkem působení uvedených činitelů je transformace buněk cévní

medie ve fenotyp kostních buněk, v dějích odpovídajících svým charakterem spíše osifikaci než kalcifikaci, jak předvídal už Virchow před 150 lety [33].

Sdělení vznikla za přispění grantů: IGA MZ ČR NR 8286-3/2005, NR 8150-4/2004.

Literatura

1. Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonins pathway: New insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004;65:1–4.
2. Drüeke TB. Modulation and action of the calcium-sensing receptor. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 5):20–26.
3. Llach F, Fernandez E. Overview of renal disease: Causes of treatment failure, clinical observations, the changing pattern of bone lesions, and future therapeutic approach. *Kidney Int* 2003;64(Suppl 87):113–19.
4. Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 2002;17:2094–2105.
5. Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ, et al. Effect of 1,25-hydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2000;35:227–36.
6. Sperschneider H, Stein G. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:874–77.
7. Schrooten I, Elseviers MM, Lamberts LV, et al. Increased serum strontium levels in dialysis patients: An epidemiological survey. *Kidney Int* 1999;56:1886–92.
8. Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, et al. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int* 1990;37:1522–27.
9. Kazama JJ, Maruyama H, Gejyo F. Osteoclastogenesis and osteoclast activation in dialysis – related amyloid osteopathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 1):156–60.
10. Ferreira MA. Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when bone-biopsy is needed. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):8–14.
11. DeBroe, D'Haese PC. Improving outcomes in hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 1):14–18.
12. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol* 2005;63:284–89.
13. Malluche HH, Monier-Faugere MC. Understanding and managing hyperphosphatemia in patients with chronic renal disease. *Clin Nephrol* 1999;52:267–77.
14. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575–80.
15. Quarles LD. Extracellular calcium-sensing receptors in the parathyroid gland, kidney, and other tissues. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:349–55.
16. Canalejo A, Canadillas S, Ballesteros E, et al. Importance of arachidonic acid as a mediator of parathyroid gland response. *Kidney Int* 2003;63(Suppl 85):10–13.
17. Berson SA, Yalow RS. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Nat Acad Sci (Wash)* 1963;49:613–17.
18. Sotorník I, et al. *Kostní choroba při nezvratném selhání ledvin*. 1st ed. Praha, Scientia medica, 1994:81–88.
19. Malluche HH, Mawad H, Trueba D, Monier-Faugere MC. Parathyroid hormone assays – evolution and revolutions in the care of dialysis patients. *Clin Nephrol* 2003;59:313–18.
20. Reichel H, Esser A, Roth H-J, Schmidt-Gayk H. Influence of PTH assay methodology on differential diagnosis of renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:759–68.
21. Urena P, de Vernejoul M-Ch. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999;55:2141–56.
22. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Keller F. Renal osteodystrophy: New insights in pathophysiology and treatment modalities with special emphasis on the insulin-like growth factors. *Nephron* 1998;79:249–64.
23. Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Europ J Endocrinol* 1999;141:195–210.
24. Coen G, Ballanti P, Balducci A, et al. Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:233–38.
25. Cunningham J, Sprague SM. Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:566–71.
26. Sotorník I, Bubeníček P, Karasová L, et al. Sekundární hyperparatyreóza – nadále aktuální problém chronických nefropatií. *Osteol Bul* 2003;8:115–18.
27. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risk associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients:: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1226–37.
28. Ganes SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO(4), $\text{Ca} \times \text{PO}(4)$ product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131–38.
29. Shioi A, Taniwaki H, Jono S, et al. Mönckeberg's medial sclerosis and inorganic phosphate in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 1):47–49.
30. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 5):59–66.
31. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R. Receptor activator of nuclear factor κB and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Coll Cardiol* 2004;36:57–66.
32. Ketteler M, Gross M-L, Ritz E. Calcification and cardiovascular problems in renal failure. *Kidney Int* 2005;94(Suppl 94):120–27.
33. Virchow R. *Cellular pathology: as based upon physiological and pathological histology*. New York: Dover, 1863; nezkrácený reprint 1971:404–08.

Kalcimimetika – nové možnosti léčby hyperparathyreózy

S. DUSILOVÁ–SULKOVÁ

Koordinační středisko transplantací a ÚKBLD Praha

SOUHRN

Dusilová–Sulková S.: **Kalcimimetika – nové možnosti léčby hyperparathyreózy**

Jednou z komplikací, která provází selhání ledvin, je sekundární hyperparathyreóza. Vzniká v důsledku chybějící eliminační funkce ledvin (retence fosforu) a nedostatečné tvorby kalcitriolu (aktivního metabolitu vitamínu D) v ledvinách. Tyto dva hlavní patogenetické mechanismy se uplatňují ve vzájemných vazbách s řadou dalších přispívajících faktorů.

Aktivita činnosti příštítných tělísek je regulována mechanismy, které se uplatňují prostřednictvím dvou receptorů: jaderný receptor pro vitamin D (VDR) a receptor pro kalcium (CaR, „calcium sensing receptor“), který je lokalizován na buněčném povrchu. Při selhání ledvin jsou regulující mechanismy porušeny (chybí kalcitriol, je posunuta citlivost CaR vůči extracelulární koncentraci kalcia; stimulačně na tvorbu a sekreci PTH působí i hyperfosfatémie).

Dosavadní terapeutické postupy v konzervativní léčbě sekundární hyperparathyreózy spočívaly v ovlivnění VDR (aktivní metabolity a analoga vitamínu D). Nově je možné též farmakologicky ovlivnit receptor pro kalcium. Tímto přípravkem je kalcimimetikum 2. generace, cinacalcet HCl (v Evropě Mimpara®; v USA Sensipar®; výrobce firma Amgen).

Podstatou působení cinacalcetu je zvýšení citlivosti CaR na extracelulární koncentraci kalcia. Tímto způsobem se sníží zejména sekrece parathormonu z buněk příštítných tělísek do krve. Je však snížena i tvorba PTH a v dlouhodobém efektu se snižuje i průvodní patologická proliferace tkáně příštítných tělísek.

Hlavní indikací kalcimimetika cinacalcetu je pokročilá sekundární hyperparathyreóza při selhání ledvin (dialyzovaní pacienti), další indikací je hyperkalcémie při karcinomu příštítných tělísek.

Na rozdíl od ostatních terapeutických přístupů, dosud používaných v terapii hyperparathyreózy (aktivní metabolity vitamínu D či jeho analoga) cinacalcet nezvyšuje kalcémii ani fosfatémii, neboť nezvyšuje vstřebávání vápníku ani fosforu v zažívacím traktu. Možným vedlejším účinkem je hypokalcémie. Její výskyt se snižuje, pokud je odpovídajícím způsobem suplementován vápník (s případnými malými dávkami aktivního vitamínu D či jeho analog). Lék se užívá perorálně, jedenkrát denně, v dávkách většinou 30–60 mg. V závislosti na tíži onemocnění (posuzováno podle koncentrací PTH a vápníku v krvi) lze podat 90 mg i více (do 180 mg/denně). Léčba je dlouhodobá. Cinacalcet lze používat v kombinaci s ostatními přípravky určenými k prevenci a léčbě hyperfunkce příštítných tělísek (vazáče fosforu, metabolity či analoga aktivního vitamínu D).

Klíčová slova: cinacalcet – receptory pro kalcium – příštítná těliska – hyperparathyreóza – onemocnění ledvin.

SUMMARY

Dusilová–Sulková S.: **Calcimimetics – new options in the treatment of hyperparathyroidism**

Secondary hyperparathyroidism is one of the accompanying features of chronic renal failure. Secondary hyperparathyroidism occurs due to impaired kidney function (phosphate retention) and decreased renal production of calcitriol. These two principal mechanisms are closely interrelated together with other contributing factors. The parathyroid activity is regulated by mechanisms involving two receptors: nuclear vitamin D receptor (VDR) and calcium sensing receptor (CaR), which is localised on the cellular surface. During end-stage renal disease these mechanisms are impaired: calcitriol deficiency, impaired sensitivity of CaR to calcium, increase in parathyroid hormone (PTH) production and secretion due to hyperphosphatemia. Therapeutic approaches in the conservative management of secondary hyperparathyroidism targeted VDR by means of active metabolites and analogues of vitamin D. Most recently, the CaR can be modulated by 2nd generation calcimimetic cinacalcet (Mimpara – EU; Sensipar – USA; produced by Amgen). Cinacalcet increases the sensitivity of CaR to extracellular calcium concentration. This leads to suppressed secretion of PTH. In addition, the production of PTH is decreased together with involution of parathyroid hyperplasia. The main indications of cinacalcet therapy is secondary hyperparathyroidism in end-stage kidney failure (patients on dialysis) and hypercalcemia in patients with parathyroid carcinoma. In contrast to other therapeutic procedures used in the management of hyperparathyroidism in chronic renal failure, such as the application of vitamin D metabolites or analogues, cinacalcet doesn't increase the serum concentrations of neither calcium or phosphate, as this drug doesn't lead to higher gastrointestinal absorption of calcium or phosphorus. Scarcely, hypocalcemia might occur as an adverse reaction to cinacalcet therapy. The incidence of hypocalcemia can be minimalised with vitamin D supplementation. Cinacalcet should be used orally, once-a-day in doses of 30–60 mg. 90 to 180 mg/day can be taken exceptionally, this with regard to the clinical state of the patient. Cinacalcet can be used in combination with other drugs affecting the calcium and phosphate metabolism (phosphate binders, vitamin D analogues or metabolites).

Key words: cinacalcet – calcium receptors – parathyroid glands – hyperparathyroidism – kidney disease.

Osteologický bulletin 2005;10(4):80–86

Adresa: Prof. MUDr. Sylvie Dusilová–Sulková, DrSc., Koordinační středisko transplantací a Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 2, 128 01 Praha 2

Došlo do redakce: 6. 12. 2005

Poznámky k fyziologii a patofyziologii funkce příštítných tělísek a jejich regulací

Hyperparathyreóza (nepřiměřeně vysoká činnost příštítných tělísek) nastává buď primárně nebo sekundárně. Podstatou primární hyperparathyreózy je adenom či hyperplazie příštítných tělísek produkující nekontrolovaně parathormon (PTH), výjimečně karcin-

om. Onemocnění se laboratorně manifestuje mimo jiné hyperkalcémií.

Podstatou sekundární hyperparathyreózy je dlouhodobá stimulace příštítných tělísek hypokalcémií i jinými podněty, které mohou tvorbu PTH zvyšovat (hyperfosfatémie, nedostatek aktivního vitamínu D) [1–6]. Nejčastější původní příčinou sekundární hyperpa-

rathyreózy je snížení a selhání funkce ledvin (chronické onemocnění ledvin stadia 3–5). Koncentrace kalcia v krvi je obvykle v referenčním rozmezí. Každá normokalcémie u selhání ledvin je suspektní z hyperparathyreózy, pokud ovšem není způsobena suplementací kalcia či kalciovými vazacími fosforu v zaživacím traktu.

Aktivita příštítných tělísek je regulována dvěma základními mechanismy: přímým ovlivněním receptoru pro vitamin D (VDR) či ovlivněním receptoru pro kalcium (CaR). Obě fyziologické cesty jsou spolu těsně propojeny, to znamená, že mechanismy, které ovlivňují primárně kteroukoliv z nich, mají určitý vliv vždy na obě cesty, nikoliv jen na jednu.

Koncentrace PTH v krvi je závislá nejen na produkci PTH, ale též na tom, kolik vytvořeného PTH se aktuálně uvolní do oběhu (sekrece z intracelulárního poolu). Celkové vytvořené množství se zvyšuje s množstvím buněk, které PTH produkují (hyperplazie příštítných tělísek). Všechny tyto tři faktory (tvorba, sekrece, hyperplazie) jsou při selhání ledvin patofyziologicky zasaženy [4–6].

Tvorba PTH je zvýšená. Při nedostatku aktivního vitaminu D (jehož produkce v ledvinách se při chronickém renálním selhání výrazně snižuje) je transkripce genu pro PTH vysoká a vytváří se velké množství mRNA pro pre-pro-parathormon. Na tvorbě PTH se však podílí i koncentrace kalcia a fosforu. Při hypokalcémii a při hyperfosfatémii se významně zvyšuje stabilita této mRNA, tj. jedná se o posttranslační mechanismus zvýšení tvorby PTH [4].

Sekrece PTH je primárně dána hladinou extracelulárního kalcia, respektive ovlivněním CaR. CaR je senzorem extracelulární koncentrace kalcia. Extracelulární koncentrace kalcia je hlavním faktorem, který reguluje sekreci PTH uvolňováním vytvořeného PTH z intracelulárních granulí. Tato regulace, tj. vztah mezi sekrecí PTH a koncentrací vápníku v krvi (resp. jeho ionizované frakce) je přímá a zpětnovazebná [6]. Pokud se koncentrace kalcia v séru snižuje, sekrece PTH stoupá. Naopak, při vzestupu kalcémie se za fyziologických okolností sekrece PTH snižuje. Sekrece PTH je proměnlivá v průběhu několika minut [6].

Při selhání ledvin je však k potlačení sekrece PTH zapotřebí vyšší koncentrace kalcia, jinými slovy „set-point“, neboli koncentrace kalcia potřebná k potlačení sekrece PTH o 50 % se posunuje na křivce vztahu mezi kalcíem a PTH doprava. Z toho vyplývá, že při hyperparathyreóze, která provází selhání ledvin, nezajistí normokalcémie a často ani hyperkalcémie pokles sekrece PTH [3–5].

Proliferace příštítných tělísek při sekundární hyperplazii nastává v důsledku chronické stimulace jejich aktivity kterýmkoliv z mechanismů (deficit vitaminu D, hypokalcémie, hyperfosfatémie). Hyperplazie příštítných tělísek při selhání ledvin je zprvu difuzní. V dlouhodobém trvání se mění na nodulární. Základní vlastností modulární hyperplazie je snížené množství (densita) VDR i CaR. Z toho plyne, že čím pokročilejší hyperplazie, tím hůře je možné tvorbu i sekreci PTH snížit. Hyperplastická tělíska mohou mít objem i více než 1 ml a platí, že konzervativní léčba takto pokročilých stavů je velmi obtížná [4,5].

Velmi podstatnou úlohu má kontrola koncentrace fosforu v krvi. Hyperfosfatémie přispívá ke snížení produkce kalcitriolu, zvyšuje sama o sobě sekreci PTH, přispívá i k hyperplazii tělísek a výrazně snižuje terapeutický potenciál aktivního vitaminu D [1,5].

Porucha fosfokalciového metabolismu neznamena jen kostní nemoc. Dnes je zcela zřejmé, že je jedním z hlavních kardiiovaskulárních rizik pro pacienty s poruchou funkce ledvin. Renální osteopatie se nově nazývá kostní a cévní renální nemoc [1,5]. Vztah mezi kostním metabolismem a cévním a kardiálním postižením je mimo rámec tohoto sdělení.

Receptor pro kalcium (CaR, „calcium sensing receptor“)

Tento receptor je znám poměrně krátce. Popsal jej Brown v roce 1993, současně byl receptor klonován, což umožnilo detailní studie jeho fyziologického a patofyziologického významu [7].

CaR je glykoprotein, proteinová část obsahuje 1 078 aminokyselin. V organismu se CaR nachází zejména na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek, byl identifikován též v dalších orgánech (štítná žláza, prekursor osteoblastů, tubulární ledvinné buňky a další). Význam v těchto tkáních je však pravděpodobně druhořadý ve srovnání s významem CaR v příštítných tělískách. Receptor má tři části: extracelulární, transmembranózní a intracelulární. Transmembranózní část několikrát protíná buněčný povrch [7,8].

Hlavním fyziologickým regulátorem aktivity CaR je extracelulární koncentrace kalcia. K méně významným regulujícím faktorům patří například koncentrace magnézie a dalších kationtů v séru. Ovlivnění CaR může být vysvětlením dlouho známé skutečnosti, že hypermagnezémie snižuje hladinu PTH [7–9].

Po aktivaci receptoru nastává složitá posloupnost intracelulárních pochodů. Konečným výsledkem je potlačení sekrece parathormonu z intracelulárních vesikul do oběhu, tj. nastává pokles PTH v séru. Pokles PTH nastává i v důsledku poklesu produkce PTH (syntéza mRNA pro pre-pro-PTH). Syntéza PTH je však řízena hlavně stavem aktivity VDR [7–11].

Receptor CaR může být funkčně změněn genovou mutací. Příkladem je vzácně se vyskytující tzv. familiární hyperkalcemická hypokalcémie, charakterizovaná zvýšenou koncentrací PTH v séru, hyperkalcémií a hypokalcérií [9,10,12]. V heterozygotní formě je benigním, obvykle asymptomatickým stavem, který nevyžaduje terapii. Velmi vzácná homozygotní forma se projevuje těžkou hyperparathyreózou vzniklou záhy po narození [9,10].

Dosavadní terapeutické možnosti v léčbě hyperparathyreózy

Principem a cílem léčby hyperparathyreózy je ovlivnění VDR a CaR a nastolení fyziologické rovnováhy v procesu tvorby a sekrece PTH. K ovlivnění VDR se používají synteticky připravené aktivní metabolity či analogy vitaminu D.

Terapeuticky lze působit na VDR syntetickým aktivním vitamínem D3 (kalcitriol; perorálně přípravek Rocaltrol®, firma Roche; parenterálně přípravek Calcijex®, firma Abbott). Po vazbě na VDR nastává velmi složitá biologická posloupnost dějů, jejímž konečným efektem v případě příštítných tělísek je inhibice genové transkripce pro PTH, neboli snížení tvorby PTH [13].

Perorální forma kalcitriolu je určena hlavně pro kontinuální (každodenní) suplementaci, tedy doplňuje chybějící hladiny vitaminu D respektive hormonu kalcitriolu v organismu. Parenterální forma má primární cíl potlačit aktivitu příštítných tělísek přímým mechanismem, tj. účinkem na jaderné VDR receptory v tělískách [13]. Parenterálně se kalcitriol podává intermitentně, například 3x týdně po dialýze. V této indikaci (suprese příštítných tělísek) je kalcitriol postupně nahrazován analogy (například parikalcitol, preparát Zemplar firmy Abbott). Podstatou rozdílu mezi terapeutickým použitím analogu a metabolitu vitaminu D je vliv na vstřebávání vápníku a fosforu ve střevě. Analoga nezvyšují vstřebávání vápníku a fosforu ve střevě nebo alespoň ve srovnání s kalcitriolem je tento účinek výrazně nižší [13–16].

Terapeutické ovlivnění VDR je známo řadu let (kalcitriol v parenterální podobě od roku 1984; parikalcitol od roku 1998).

Možnost farmakoterapeutického ovlivnění druhého z receptorů příštítných tělísek CaR je zcela nová – cinacalcet je v rutinní klinické praxi v Evropě od léta roku 2005.

Nedostatek vitaminu D, hypokalcémie a hyperfosfatémie jsou konstantní průvodní jevy při selhání ledvin [3,5,17,18]. Tyto tři odchylky fosfokalciové homeostázy jsou hlavními faktory v patogeneze rozvoje sekundární hyperparathyreózy při selhání ledvin a jejich korekce je základním požadavkem v terapii a prevenci kostního postižení.

Podáváme-li vitamin D – jeho aktivní formu – syntetický metabolit kalcitriol, nevyhneme se riziku souběžného zvýšení kalcémie a i fosfatémie. Hyperkalcémie a hyperfosfatémie jsou limitující faktory léčby kalcitriolem, i když tato léčba účinně snižuje právě

tvorbu PTH, tedy pro sekreci PTH ze sekrečních granulí je k dispozici jeho celkově menší množství [15].

Zásah do tvorby PTH prostřednictvím cesty jaderného VDR však představuje jen jednu část komplexního mechanismu činnosti příštinných tělísek, CaR je při tomto způsobu léčby neovlivněn.

Vývoj terapeutických možností a postupů přinesl do klinické praxe účinné postupy, avšak dosud zcela chyběla jakákoliv možnost stimulovat CaR jinak než zvýšením kalcémie. Vysoké koncentrace kalcia však samy o sobě jsou rizikovým faktorem kardiovaskulárního postižení a extraoseálních kalcifikací [19,20] a navíc, terapie aktivním vitaminem D koncentraci kalcia dále zvyšuje [13]. A právě kalcimimetika svým principem účinku umožňují vyhnout se vysoké koncentraci kalcia a dosáhnout úpravy hyperparathyreózy cestou CaR [11].

Kalcimimetika – princip účinku, farmakokinetika a farmakodynamika

Lze rozlišit dva typy kalcimimetik (I a II. typ) [9,21]:

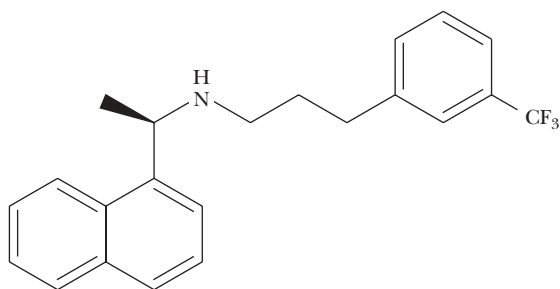
Kalcimimetika I. typu působí přímo na receptor, na který se navazují. Místem působení je extracelulární část molekuly. Fyziologickým a nejvýznamnějším kalcimimetikem I. typu je extracelulární kalcium [9,22].

Kalcimimetika II. typu reagují s transmembranózní částí receptoru. Nenastává vlastní aktivace receptoru, ale zvyšuje se citlivost na extracelulární koncentraci kalcia. Ve farmakoterapii se využívá tento typ kalcimimetik. Konečným efektem aktivace či modulace CaR je snížení sekrece již vytvořeného PTH, a to v časovém odstupu několika málo hodin po podání [9,21,23,24].

Jak vyplývá z principů fyziologické regulace činnosti příštinných tělísek, koncentrace PTH v odpovědi na akutní podnět (změnu kalcémie) je řízena CaR, zatímco VDR ovlivňuje dlouhodobý průběh. Biologická odpověď, která je řízena oběma receptory je však vzájemně propojena [5,6,15,16,18]

Obrázek 1 znázorňuje chemický strukturní vzorec cinacalcetu. Empirický molekulový vzorec cinacalcetu HCl je $C_{22}H_{22}F_3N.HCl$

Obr. 1
Strukturní vzorec cinacalcetu



a patří mezi fenylalkylaminy. Jde o kalcimimetikum II. typu, tj. nepůsobí přímo jako aktivátor receptoru, ale mění jeho citlivost na fyziologické podněty (extracelulární koncentraci kalcia). Molekulová hmotnost je 393,9 g/mol (hydrochloridová sůl) a 357,4 g/mol (baze, tj. vlastní sloučenina).

Chemický název je: N-(1-(R) – (-) – (1-naphtyl)ethyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-aminopropan hydrochlorid. Svým mechanismem účinku je cinacalcet HCl unikátním přípravkem, ovlivnění CaR dosud nebylo farmakoterapeuticky možné.

Jak uvedeno již výše, hlavním mechanismem působení kalcimimetik je zvýšení citlivosti CaR na povrchu buněk příštinných tělísek vůči extracelulární koncentraci kalcia (obrázek 2).

Preparát moduluje citlivost CaR pro extracelulární kalcium [21]. To znamená, že výsledná stimulace receptoru je vyšší, než by odpovídalo dané aktuální koncentraci kalcia v krvi. Po podání cinacalcetu nastává pokles koncentrace parathormonu v krvi během několika málo hodin.

Další účinky navazují – patří k nim zejména pokles koncentrace kalcia v krvi a dále pokles koncentrace fosforu. Dalším efektem je zvýšení koncentrace kalcitoninu v důsledku efektu na buňky štítné žlázy produkující tento hormon, patřící mezi regulátory koncentrace kalcia v krvi [21,23].

Cinacalcet HCl coby lipofilní sloučenina je po perorálním podání rychle absorbován v zažívacím traktu. Naláčno se vstřebá přibližně 25 % podané látky. Absorbované množství se výrazně zvyšuje, je-li preparát podán s jídlem či bezprostředně po jídle, zvýšení absorpce představuje až 50–80 %. Praktické doporučení tedy je podávat cinacalcet s jídlem či bezprostředně po něm.

Cinacalcet je z 97 % vázán na bílkoviny. Vazba není ovlivněna případným jaterním či ledvinovým onemocněním. Metabolizuje se přes jaterní enzymatický cytochromový systém P450 (nelze vyloučit některé možné lékové interakce). Vylučuje se ve formě inaktivních metabolitů zejména ledvinami.

Poločas léku má dvě fáze, první trvá přibližně 6 hodin, druhá fáze (tzv. terminální poločas) trvá až 30–40 hodin, proto je možné podání v jedné denní dávce.

Distribuční objem je 1 000 litrů. Lék tedy velmi dobře proniká do všech tkání, tj. do hlubokých kompartmentů organismu (vysoký distribuční objem je vlastností vysoce lipofilních látek).

Farmakokinetika cinacalcetu HCl se nemění při snížené funkci ledvin ani při jejich selhání, postižení ledvin tedy nevyžaduje žádnou modifikaci dávky. Při závažném hepatálním onemocnění se zvyšuje „plocha pod křivkou“ (AUC), avšak vzhledem k tomu, že doporučené dávkování začíná od malých dávek a zvyšuje se individuálně dle odpovědi, řídíme se u pacientů s onemocněním jater laboratorními a klinickými ukazateli stavu fosfokalciového metabolismu stejně jako u ostatních léčených osob.

Celkově lze farmakodynamické vlastnosti, tj. účinek léku shrnout následovně:

- krátce po podání se snižuje koncentrace PTH v krvi,
- následně se snižuje koncentrace kalcia v séru,

Tabulka 1

Vliv jednotlivých přípravků používaných v terapii poruchy kostního a minerálového metabolismu při selhání ledvin

Terapeutický cíl	Látka/lék	S-P	S-Ca	S-Ca _x P	S-PTH
PTH	vitamin D	↑	↑	↑	↓
S-P	kalciové vazače fosforu	↓	↑	↓	↓
S-P	nekalciové vazače fosforu	↓	→	↓	→
PTH	cinacalcet	↓	↓	↓	↓

S-Ca – koncentrace vápníku v séru

S-P – koncentrace fosforu v séru

S-PTH – koncentrace PTH v séru

- zvyšuje se též hladina kalcitoninu.

Stupeň poklesu koncentrace PTH v krvi je proporciální podané dávce preparátu. K poklesu sekrece PTH dochází bez ohledu na tíži hyperfunkce, tj. bez vztahu k iniciální koncentraci PTH v krvi [21,24].

Pokles koncentrace PTH v krvi nastává již po podání první dávky. Protože maximální koncentrace léku v krvi je dosažena za 2–6 hodin po podání, je i koncentrace PTH v krvi nejvyšší v návaznosti na podání léku. Přibližně v odstupu 12 hodin se opět zvyšuje, avšak většinou zůstává v dalším období snížena pod výchozí koncentraci [25,26].

Mechanismus poklesu kalcémie při terapii cinacalcetem není zcela jasný, předpokládá se, že se jedná o důsledek sníženého uvolňování kalcia ze skeletu v důsledku snížených koncentrací PTH. Nelze vyloučit ani přímý vliv cinacalcetu na kostní buňky, neboť receptor CaR byl nalezen v prekursorech osteoblastů [27]. Je pravděpodobná i souvislost s indukcí produkce kalcitoninu, který fyziologicky působí ukládání kalcia do skeletu [23–26].

Přibližně po 7 dnech léčby je pozorován stabilní pokles koncentrací PTH v krvi v odstupu 24 hodin od podání poslední dávky. To umožňuje, aby byl cinacalcet podáván chronicky a využíván k dlouhodobé terapii hyperparathyreózy [25,26].

Dosud nejvíce zkušeností (více než 1 000 léčených osob) bylo získáno v léčbě pokročilých sekundární hyperparathyreózy provázející selhání ledvin – u pacientů v dialyzačním programu (hemodialýza i peritoneální dialýza) [25,26,28].

Jsou popsány i zkušenosti s léčbou akcentované sekundární hyperparathyreózy v situacích bez selhání ledvin, a to po transplantaci ledviny i v predialyzačním období.

Po transplantaci ledviny se někdy setkáváme s „odbouranou“ vysokou aktivitou předtransplantačně rozvinuté, avšak klinicky méně manifestní hyperparathyreózy. V těchto stavech cinacalcet aktivitu příštítných tělísek příznivě ovlivní [29].

Je popsán jeho příznivý efekt i při primární hyperparathyreóze a i při karcinomech příštítných tělísek u pacientů kde nebylo možné chirurgické řešení [30,31].

Cinacalcet tak představuje vysoce účinný přístup k terapii pokročilých hyperparathyreóz nejrůznější etiologie, a to i těch, kde dosud byla jedinou volbou parathyreoidektomie [24–26,30,31].

I když receptory CaR jsou přítomny ve více tkáních a orgánech (ledviny, kost, a další), terapeutické využití zaměřené na tyto orgány či tkáně není známo. Cinacalcet pravděpodobně nepůsobí na receptory na ledvinách, resp. tento mechanismus nemá při selhání ledvin uplatnění [9,21].

Pro posuzování farmakodynamických vlastností a při interpretaci změn koncentrací

PTH a kalcémie, tj. při posuzování efektu cinacalcetu je třeba vzít úvahu čas, kdy je proveden odběr krve na stanovení parathormonu a dalších parametrů fosfokalciového metabolismu. Zatímco maximum snížení hladin PTH je popisováno po 2–4 hodinách po podání, odběr se obvykle provádí před hemodialýzou, tj. až 20–24 hodin po předchozí dávce, kdy již maximum efektu předchozího podání vymizelo a přetrvává jen „zbytková“ hladina léku v krvi. Proto skutečná průměrná koncentrace PTH v čase je při léčbě cinacalcetem vždy nižší, než aktuálně měřená [32].

Biologický účinek cinacalcetu je širší než samotné snížení sekrece PTH. Bylo prokázáno, že CaR má výraznou roli v regulaci buněčné proliferace a diferenciaci. Přinejmenším v experimentu bylo ukázáno, že cinacalcet zabráňuje rozvoji hyperplazie příštítných tělísek [9,33]. Očekává se, že se tento efekt potvrdí i v klinickém pozorování, k tomu jsou však třeba dlouhodobá sledování.

Biologický význam CaR v jiných orgánech a tkáních je poměrně málo prozkoumán a kalcimimetika zde nemají cílené terapeutické využití. K popsáním efektům kalcimimetik však patří vzestup hladiny kalcitoninu v krvi (ovlivnění aktivity parafolikulárních buněk štítné žlázy). V ledvinách se po podání kalcimimetik může zvyšovat kalcieurie a snižovat fosfaturie, výsledný stav je však dán kombinací aktivity CaR a působení parathormonu. Je předmětem sledování, zda snížení fosfaturie nepovede ke zvýšení koncentrace fosforu při podávání kalcimimetik pacientům s renálním poškozením stadia 3 a 4 chronického ledvinového selhání [7–10].

Shrnutí klinických zkušeností

První klinické zkušenosti s kalcimimetiky byly prezentovány v roce 1998 [23,34], a sice s kalcimimetikem 1. generace, preparátem R568. Tento preparát sice snížil sekreci PTH, ale jeho biologická dostupnost

byla nízká a farmakokinetické vlastnosti velmi variabilní a nakonec byl jeho další vývoj ukončen.

Od preparátu R568 byl odvozen další přípravek, kalcimimetikum 2. generace (původní označení AMG 073). Farmakokinetika tohoto preparátu je stabilní, biologická dostupnost vyšší a též stabilní. Přípravek AMG 073 je cinacalcet HCl [25,32].

Během tří rozsáhlých prospektivních placebo kontrolovaných studií (fáze III. klinické zkoušky) byla podrobně hodnocena dlouhodobá efektivita a bezpečnost [24,28,35]. Do sledování bylo zařazeno celkem 1 136 osob ze 182 center Severní Ameriky, Evropy a Austrálie. Data byla sumárně analyzována i z pohledu dosažitelnosti doporučených cílových koncentrací kalcia, fosforu a PTH dle K/DOQI [36].

Protokol uvedených tří studií byl velmi podobný. Po randomizaci bylo celkem 665 osob léčeno cinacalcetem, 471 osob bylo kontrolováno placebem. Výchozí koncentrace PTH byla dle protokolu u všech osob vstupujících do studie vyšší než 300 pg/ml. Randomizace byla provedena tak, aby respektovala rozdělení podle tíže hyperparathyreózy do tří skupin (koncentrace mezi 300 a 500 pg/ml, mezi 500–800 pg/ml a nad 800 pg/ml) a rovněž dle výchozí hodnoty fosfokalciového součinu do dvou skupin (koncentrace Ca v séru násobena koncentrací fosforu v séru), hranici představovala hodnota tohoto součinu 5,65 mmol²/l². V prvních 12–16 týdnech studie byla hledána optimální dávka cinacalcetu („dose-titration“ fáze), v následujícím období (10 nebo 14 týdnů) byl sledován dlouhodobý efekt nastavené léčby.

Všichni pacienti pokračovali během klinické zkoušky s cinacalcetem ve své původní terapii (metabolity vitaminu D, vazáče fosforu v zažívacím traktu) v nezměněné dávce, respektive s uzpůsobením dle aktuálních hodnot laboratorních ukazatelů. Při zahájení sledování užívaly vitamin D v některé z jeho aktivních forem celkem dvě třetiny

Obr. 2
Regulace tvorby a sekrece PTH receptory VDR a CaR



pacientů obou větví (cinacalcet versus placebo) a vazače fosfátů v zažívacím traktu byly předepisovány více než 90 % pacientů. Při výrazné hypokalcémii bylo možné zvýšit dávky aktivního vitamínu D. Naopak, při nadměrné supresi PTH či při hyperfosfatémii (P v séru vyšší než 2,1 mmol/l před hemodialýzou či zvýšení fosfokalciového produktu nad 5,65) protokol připouštěl jejich vysazení.

Na počátku sledování byl cinacalcet podáván jedenkrát denně, 30 mg/den. V případě potřeby byla dávka postupně zvyšována (v intervalech 3–4 týdny). Podle protokolu se dávky cinacalcetu zvyšovaly, pokud byla při sledování koncentrace PTH vyšší než 200 pg/ml a nesměla být současně hypokalcémie (koncentrace kalcia v krvi byla alespoň 1,95 mmol/l). Nejvyšší povolená dávka cinacalcetu byla 180 mg/den. Při poklesu PTH pod 100 pg/ml a/nebo při opakované hypokalcémii byl lék vysazen.

Velká většina pacientů dosáhla cílového efektu (pokles PTH pod 200 pg/ml) při dávce 30–60 mg/d (median dávky byl 30 mg/d). Proto se dávka 30 až 60 mg cinacalcetu HCl denně považuje za standardní dávku v léčbě hyperparathyreózy provázející selhání ledvin.

Vzhledem k tomu, že cinacalcet nezvyšuje vstřebávání vápníku ani fosforu v zažívacím traktu, je při jeho léčbě snáze udržena koncentrace fosforu a kalcia v krvi. Tato se dokonce oproti výchozím hodnotám může snížit, tedy lék nevystavuje organismus negativním dopadům akumulace kalcia a fosforu. V tom spočívá hlavní terapeutický potenciál a hlavní odlišení od ostatních postupů [25, 26, 28, 36].

Indikace

Preparát je určen pro léčbu sekundární hyperparathyreózy při selhání ledvin a karcinomu příštítných tělísek.

Při sekundární hyperparathyreóze je cílem léčby ovlivnit aktivitu příštítných tělísek. Cinacalcet HCl se podává jedenkrát denně. Doporučuje se začínat s nižšími dávkami a postupně je titrovat. Iničiální doporučená dávka je 30 mg jedenkrát denně. Dle odpovědi se zvyšuje, maximální denní dávka je 180 mg, ve velké většině případů stačí dávky nižší. Léčba může být dlouhodobá, v závislosti na klinickém a laboratorním nálezů.

Lék lze s velkou výhodou užít u akcentovaných případů hyperparathyreózy nereagujících na stávající terapii („refrakterní hyperPTH“) nebo při kontraindikaci konvenční terapie metabolity či analogy vitamínu D z důvodu hyperkalcémie a/nebo hyperfosfatémie. Pro pokročilé případy je kombinace konvenční terapie a cinacalcetu výhodná. Lék lze však použít i jako preparát první volby.

V terapii karcinomu příštítných tělísek je cílem upravit hyperkalcémii. Lék se podává i vícekrát denně, jednotlivé dávky jsou prakticky shodné s léčbou sekundární hyperparathyreózy [30, 31].

K dalším situacím, kdy se lék může příznivě uplatnit, avšak zatím zůstává indikace ve fázi klinických zkoušek, je hyperparathyreóza při chronické onemocnění ledvin stadia 3 a 4 (klasifikace dle K/DOQI), hyperparathyreóza s hyperkalcémií po transplantaci ledviny a primární hyperparathyreóza [29, 30, 36].

Cinacalcet HCl je registrován pro léčbu primární hyperparathyreózy a pro léčbu sekundární hyperparathyreózy pacientů se selháním ledvin, léčených hemodialýzou či peritoneální dialýzou. Objevují se zprávy o jeho použití v léčbě sekundární hyperparathyreózy při snížení renálních funkcí (pacienti s poškozenou funkcí ledvin dosud nevyžadující dialýzu) a léčbě hyperparathyreózy po transplantaci ledvin [29, 37].

Intervaly, ve kterých se dávka titruje, by měly být 3–4 týdny, jak ověřily klinické studie. Snížení či zvýšení dávek je o 30 mg/den. U většiny pacientů je vyhovující dlouhodobá dávka 30–60 mg/den, u části pacientů to je 90 mg na den (po určité období), výjimečně lze zvyšovat až na 180 mg/den, též po určité období při současných laboratorních a klinických kontrolách [24–26].

Při léčbě hyperkalcémie při primární hyperparathyreóze je pod-

le dosavadních zkušeností lék podáván dvakrát denně, výjimečně i vícekrát denně (až čtyřikrát denně). Iničiální dávka je 2 x 30 mg denně, lze ji zvýšit na 60 příp. na 90 mg, podávanou dvakrát i vícekrát denně [30]. Cílem medikamentózní terapie primární hyperparathyreózy není potlačení aktivity příštítných tělísek, ale úprava hyperkalcémie u těch pacientů, kde nelze provést chirurgické vyneští adenomu [30].

Léčba hyperparathyreózy je dlouhodobá, neboť onemocnění je ve své podstatě chronické. Průběžně je však potřeba stav stále sledovat a dávky upravovat podle koncentrací PTH a dalších laboratorních parametrů (zejména kalcémie). Zvláštní pozornost je třeba věnovat sérové aktivitě alkalické fosfatázy. Podle vlastních zkušeností při zvýšené aktivitě alkalické fosfatázy snáze nastává hypokalcémie a stav je důvodem k doplnění terapie o metabolity/analogu vitamínu D.

Pokud je pokles PTH rychlý a/nebo hypokalcémie závažná, je možné nebo dokonce nutné léčbu přerušit a navrátit se k ní podle vývoje laboratorních parametrů.

Nežádoucí účinky, kontraindikace, lékové interakce a předávkování

Při léčbě cinacalcetem se mohou vyskytnout hypokalcémie, nauzea, zvracení, dyspepsie, ojediněle průjem a myalgie. Koncentraci kalcémie monitorujeme a průběžně upravujeme. Myalgie může souviset s hypokalcémií, zvláštní pozornost je nutné věnovat též deficitu vitamínu D. Gastrointestinální obtíže jsou obvykle nezávažné, výjimečně jsou důvodem k ukončení terapie [38].

Kontraindikací je hypokalcémie a kostní nemoc se sníženým kostním obratem (hypoparathyreóza; adynamická kostní nemoc). Tyto kontraindikace rozpoznáme snadno dle základní laboratoře (sérové koncentrace Ca, PTH).

Lék je metabolizován komplexem jaterních enzymů CYP 450 a nelze tedy vyloučit lékové interakce. Při souběžném podávání ketokonazolu se hladina cinacalcetu zvyšuje. Opačný trend lze předpokládat při souběžné terapii rifampicinem. Kuřáci mohou mít eliminaci cinacalcetu zvýšenou. Některé léky (metoprolol) mohou vyžadovat úpravu dávkování.

Cinacalcet neovlivňuje účinnost warfarinu. Podávání vazačů fosfátů v zažívacím traktu neovlivňuje farmakokinetiku cinacalcetu [38].

Při předávkování kontrolujeme kalcémii a upravujeme ji aktuálně dle hodnot, s registrací aktuálních koncentrací acidobazické rovnováhy, dechové a pulsové frekvence, krevního tlaku a registrace EKG. Parenterálně se kalcium musí podávat přísně intravenózně. Vzhledem k vysoce lipofilní charakteristice není lék vylučován hemoliminačními metodami [38].

Léčba hyperparathyreózy v praxi – zařazení cinacalcetu do současné palety léčiv a léčebných postupů

Protože optimální léčba hyperparathyreózy má za cíl kontrolu aktivity příštítných tělísek cestou obou receptorů (VDR i CaR), nejsou jednotlivé příslušné preparáty protichůdné, ale naopak. Cinacalcet lze podávat v kombinaci se všemi dosud známými léky užívanými v praktické terapii renální osteopatie, je však otázkou, zda je to vždy nutné.

Výhodné se jeví doplnění o kalciové preparáty a vitamin D, avšak je třeba sledovat celkovou kalciovou bilanci. Nekalciové vazače fosforu v zažívacím traktu je někdy možno podávat ve snížených dávkách, protože cinacalcet nezvyšuje absorpci fosforu ze zažívacího traktu [39, 40].

Uvádí se, že cinacalcet snižuje fosfatémii. Zde je potřeba uvést, že mechanismus poklesu fosfatémie je zcela rozdílný. Zatímco vazače snižují celkovou nálož fosforu, která do organismu přichází, účinek cinacalcetu je dán přesunem z krve pravděpodobně do kos-

ti. Nejnovějším doporučeným trendem je podávání cinacalcetu společně s malými suplementačními dávkami aktivního vitamínu/metabolitu vitamínu D [33,36].

Jak uvedeno, léčba musí být dlouhodobá. Kontroly kalcémie jsou nezbytné po celou dobu léčby. Hladinu kalcia v krvi lze upravovat volbou optimální dávky kalcia suplementačně per os, či podáváním kalciových preparátů vážících fosfor v zažívacím traktu při současném potřebě korekce hyperfosfatémie. Často je vhodné podat i aktivní vitamin D k nasycení receptoru pro vitamin D v gastrointestinálním traktu i v příštítných tělískách. Pokud totiž stav zásob nebo aktuální potřebu vitamínu D nebereme v úvahu, nejenže se riziko hypokalcémie zvýší, ale sníží se i účinnost cinacalcetu na aktivitu příštítných tělísek: při chybění vitamínu D se nepokryje vitamin D a stoupá tvorba parathormonu. Tato skutečnost někdy v praxi uniká pozornosti [41,42].

Terapie sekundární hyperparathyreózy má za cíl potlačit tvorbu a sekreci parathormonu a v optimálním případě zamezit rozvoji hyperplazie, respektive v pokročilejších stádiích zastavit její progresi či dokonce zmenšit velikost příštítných tělísek. Je zřejmé, že léčba musí být dlouhodobá, vedená odborně správně, monitorovaná z hlediska účinnosti i možných rizik.

V léčbě a prevenci sekundární hyperparathyreózy je nutno zajistit kontrolu hladiny fosfatémie, tedy snížit koncentraci fosforu. Úprava fosfatémie patří k základním požadavkům, byť fosfor na příštítná tělíska nepůsobí přímo [39–44].

Nedílnou součástí léčby, kromě vhodně zvolené farmakoterapie, je dostatečně účinná dialýza (eliminace fosforu) a dieta s omezením fosforu (vynechání mléka, mléčných výrobků, sýrů, ryb).

I při dodržení dietních doporučení a adekvátní dialýze je u většiny pacientů zapotřebí podávat vazače fosforu v zažívacím traktu. Běžným vazačem je kalcium karbonát, není vhodný u pacientů s kalcifikacemi (cévy, jiné lokalizace) a u pacientů se sníženým kostním obrátem (adynamická forma renální osteopatie). Stále více se uplatňují vazače nekalciové [39,40,43].

S léčbou sekundární hyperparathyreózy metabolity a analogy vitamínu D jsou rozsáhlé zkušenosti [13,42,45]. Hlavním nežádoucím účinkem je hyperkalcémie a hyperfosfatémie. Tyto látky totiž zvyšují souběžně vstřebávání vápníku v zažívacím traktu a do určité míry zvyšují i gastrointestinální resorpci fosforu. Analoga vitamínu D mají tento hyperkalcemizující a hyperfosfatemizující efekt nižší [13,14].

Kalcimimetika představují nový postup, do současné palety léčiv a terapeutických postupů tedy přinášejí zcela nový prvek.

Léčba sekundární hyperparathyreózy je monitorována laboratorními hodnotami vápníku, fosforu a PTH, cílové koncentrace a jejich rozmezí je dnes konsensuálně přijato v rámci K/DOQI iniciativy [46].

Jak uvedeno, v současnosti nejsou žádné léky schopné ovlivnit přímo sekreci PTH bez ovlivnění sérové kalcémie. Nekalciové vazače fosforu upravují fosfatémii bez rizika hyperkalcémie, ale nepůsobí samy o sobě snížení PTH. Kalcimimetika jsou v tomto smyslu jediným terapeutickým postupem, kdy souběžně nastává pokles PTH i pokles fosfatémie a kalcémie, a též hodnot fosfokalciového součinu [47]. *Tabulka 1* srovnává vliv jednotlivých přípravků používaných v terapii poruchy kostního a minerálního metabolismu při selhání ledvin, je patrný unikátní efekt kalcimimetika.

Závěr

Kalcimimetika zcela výrazně obohacují arzenál prostředků ke zvládnutí hyperparathyreózy pacientů se selháním ledvin, stále však platí, že nejúčinnějším způsobem je včasná prevence, tedy důraz na korekci poruchy fosfokalciového metabolismu již v iniciační fázi poklesu funkce ledvin. Nutnost parathyreoidektomie jako způsobu řešení jinak nezládnutelné hyperparathyreózy pravděpo-

dobně po zavedení kalcimimetik dále poklesne, nelze zatím úplně vyloučit, že v některých situacích ji bude nutno indikovat [48].

Literatura

- Amann K, Gross ML, London G, et al. Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2085–87.
- Dusso A, Brown AJ. Mechanism of vitamin D action and its regulation. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl.2):13–24.
- Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *JBM* 2002;17:2094–2115.
- Silver J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl.5):2–7.
- Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1999;56(Suppl.73):14–19.
- Slatopolsky E. The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl.3):3–8.
- Brown EM, Gamba G, Richardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575–80.
- Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene. *J Biol Chem* 2002;277:30337–50 (www.jbc.org).
- Drueke TB. Modulation and action of the calcium-sensing receptor. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl.5):20–26.
- Goodman WG. Calcium-sensing receptors. *Semin Nephrol* 2004;24:17–24.
- Ott SM. Calcimimetics – new drugs with the potential to control hyperparathyroidism. Editorial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1080–82.
- Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F253–F264.
- Slatopolsky E, Brown AJ. Vitamin D analogs for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Blood Purif* 2002;20:109–12.
- Sprague SM, Llach F, Amdahl M, et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483–90.
- Sulková S. Hemodialýza. Maxdorf, Praha 2000:693.
- Sulková S, Fořtová M, Válek A. Renální kostní choroba. *Vnitřní Lék* 2003;49:403–08.
- Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drueke TB, et al. Management of disturbances of calcium and phosphorus metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723–31.
- Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:155–74.
- Block G, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003;16:140–47.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–17.
- Nemeth EF, Newton WH, Miller M, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:627–35.
- Kos Ch, Karaplis AC, Peng JB, et al. The calcium sensing receptor is required for normal calcium homeostasis independent of parathyroid hormone. *J Clin Invest* 2003;111:1021–28.
- Fox J, Lowe SH, Conklin RL, et al. Calcimimetic compound NPS R 568 stimulates calcitonin secretion but selectively targets parathyroid gland Ca^{2+} receptor in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:480–86.
- Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. Cinacalcet hydrochloride for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1520–29.
- Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, et al. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;58:436–45.
- Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1017–24.
- Yamaguchi T, Chattopadhyay N, Ifor O, et al. Expression of extracellular calcium-sensing receptor in human osteoblastic MG-63 cell line. *Am J Physiol* 2001;280:382–93.
- Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:575–83.
- Serra A, Schwarz AA, Wick FH, et al. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; v tisku.
- Shoback D, Bilezikian JP, Turner SA, et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol* 2003;88:5644–49.
- Collins JT, Skarulis MC, Bilezikian JP, et al. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1083–88.

32. Goodman WG. Calcimimetic agents for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Semin Nephrol* 2004;24:460–63.
33. Drueke TB. Calcimimetics versus vitamin D. What are their relative roles? *Blood Purif* 2004;22:38–43.
34. Antonsen JE, Sherrard DJ, Andress DL. A calcimimetic agent acutely suppresses parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure. *Rapid communication. Kidney Int* 1998;53:223–27.
35. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:248–54.
36. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQI(tm) bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67:760–61.
37. Charytan Ch, Coburn JW, Chonchol M, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005, v tisku.
38. SPC Mimpara Reg. č. EU/1/04/292/001– EU/1/04/292/011
39. D'Haese P, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effect of lanthanum carbonate (Fosrenol (r)) on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63(Suppl.85):73–78.
40. Henderson J, Altmann P: Sevelamer. *Nephron Clin Pract* 2003;94:c53–c58.
41. Brown AJ. Vitamin D analogues. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl.2):25–39.
42. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25 dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984;83:1349–55.
43. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245–52.
44. Ritter CS, Martin DR, Lu Y, et al. Reversal of secondary hyperparathyroidism by phosphate restriction restores parathyroid calcium-sensing receptor expression and function. *J Bone Miner Res* 2002;17:2206–13.
45. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable Vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115–25.
46. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (Suppl.3):1–202.
47. Block, GA. The impact of calcimimetics on mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;64:131–36.
48. Jofré R, Gómez JML, Menarguez J, et al. Parathyroidectomy: whom and when. *Kidney Int* 2003;63(Suppl. 85):97–100.

Idiopatická hyperkalciurie v dětském věku

S. SKÁLOVÁ, Š. KUTÍLEK

*Dětská klinika FN, Hradec Králové
Center for Clinical and Basic Research (CCBR), Pardubice*

SOUHRN

Skálová S., Kutílek Š.: **Idiopatická hyperkalciurie v dětském věku**

O hyperkalciurii hovoříme tehdy, přesáhne-li vylučování vápníku v moči 0,1 mmol/kg/24 hodin. Idiopatická hyperkalciurie (IH) je definována jako hyperkalciurie, která přetrvává i po úpravě dietních odchylek, a která nemá jasnou příčinu. V dětském věku se IH manifestuje hematurií, dysurií, recidivujícími bolestmi břicha a enurézou. IH je rizikovým faktorem urolitiázy a osteoporózy. Patogeneze IH nebyla dosud objasněna a uvažuje se o 3 hlavních mechanismech: 1. zvýšené intestinální absorpci vápníku; 2. snížené tubulární reabsorpci vápníku; 3. zvýšené kostní resorpci. Novější teorie se zabývají zvýšeným obsahem kyseliny arachidonové v buněčných membránách, mutacemi receptoru pro kalcium (calcium-sensing receptor – CaR), zvýšenou tvorbou kalcitriolu, zvýšenou expresí receptoru pro vitamin D, úlohou cytokinů. Léčba IH spočívá především v dietních opatřeních s omezením příjmu sodíku a zvýšením příjmu draslíku. Příjem vápníku by neměl překročit denní doporučené normy pro daný věk. V indikovaných případech (urolitiáza, osteoporóza) je účinná léčba thiazidovými diuretiky.

Klíčová slova: hyperkalciurie – osteoporóza.

SUMMARY

Skálová S., Kutílek Š.: **Idiopathic hypercalciuria in childhood**

Hypercalciuria is defined as urinary excretion of calcium exceeding 0.1 mmol/kg/24 hours in the absence of dietary manipulation. Idiopathic hypercalciuria (IH) is defined as hypercalciuria that persists after correction of dietary imbalances and has no detectable causes. IH in childhood can be manifested by hematuria, dysuria, recurrent abdominal pain and enuresis. Patients with IH are at high risk of urolithiasis and osteoporosis. The pathogenesis of IH has not yet been elucidated, and to date three mechanisms have been proposed: (1) increased intestinal absorption of calcium; (2) defective re-absorption of calcium by the renal tubule; and (3) increased bone resorption. Most recent theories deal with increased concentrations of arachidonic acid, overexpression of the vitamin D receptor, mutations affecting the calcium-sensing receptor, overproduction of calcitriol, overproduction of vitamin D receptor, and an overproduction of cytokines. Therapy of IH rests in dietary restrictions of sodium and in increase of potassium intake. Daily allowances of calcium should not exceed the age-dependent recommended doses. Hydrochlorothiazide therapy is advocated in patients with urolithiasis or in those with osteopenia/osteoporosis and an inadequate response to dietary therapy.

Key words: hypercalciuria – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2005;10(4):87–93

Adresa: MUDr. Sylva Skálová, Dětská klinika FN Hradec Králové, 500 05 Hradec Králové, e-mail: skalova.s@seznam.cz

Došlo do redakce: 30. 11. 2005

Úvod

Idiopatická hyperkalciurie je považována za rizikový faktor osteoporózy, urolitiázy, nefrokalcinózy a nelze vyloučit její vztah k růstové retardaci. V tomto přehledném článku se zabýváme idiopatickou hyperkalciurií v dětském věku, její definicí a diagnostickými a terapeutickými možnostmi.

Vyšetření kalciurie

Vyrovnaná bilance kalcia je udržována tubulární reabsorpcí asi 98 % filtrovaného vápníku. Exkrece kalcia je ovlivňována příjmem minerálů, koncentrací vápníku a fosforu v séru a rovněž působením parathormonu (PTH) a vitaminu D [1]. Močová exkrece kalcia v průběhu dne kolísá a proto je považováno za nejvhodnější vyšetření kalciurie ze vzorku moči nasbírané za 24 hodin (U-Ca/24h) a přepočtení na kg tělesné hmotnosti (U-Ca/kg/24h). Jako fyziologické hodnoty pro dětský věk bývá uváděno rozmezí 0,03–0,09 mmol Ca/kg/24h (průměr 0,06 ± 0,016 mmol Ca/kg/24h). Uvedené hodnoty byly získány vyšetřením 54 dětí ve věku 1–15 let [2]. Obdobné hodnoty uvádějí též novější práce autorů francouzských (0,05 ± 0,05 mmol Ca/kg/24h), získané od 56 dětí ve věku 4–15 let [3] či německých (0,05 ± 0,04 mmol/kg/24h) kdy bylo vyšetřeno 507 dětí ve věku 2,8–18,4 let [4], přičemž byl zjištěn přechodný pokles kalciurie v průběhu puberty na hodnoty 0,04 ± 0,03 mmol/kg/24h [4]. Nižší hodnoty kalciurie byly zjištěny u indické

populace 208 dětí ve věku 8–15 let (0,02 ± 0,02 mmol/kg/24h), což je vysvětlováno nedostatečným příjmem vápníku 200–400 mg denně oproti doporučené denní dávce 800–1 200 mg [5].

Další možností je vyjádření kalciurie za pomocí indexu kalcium/kreatinin (U-Ca/U-Cr) v druhém vzorku ranní moči [5–14]. Tato metoda je vhodnější zvláště u kojenců a batolat, kde sběr moči po dobu 24 hodin představuje technický problém. Mezi hodnotami U-Ca/24h a U-Ca/U-Cr byly zjištěny korelační koeficienty v rozmezí 0,67–0,90, $p < 0,01$ [3,7,13]. Obdobně jako u vyšetření kalciurie za 24 hodin, i zde existují práce od řady autorů týkajících se různých etnik. Pro středoevropskou populaci lze považovat za vhodné normy publikované Jandou [7] (*tabulka 1*). Hodnoty Sargenta (*tabulka 2*) týkající se severoamerické populace jsou oproti hodnotám evropským vyšší [8], což je vysvětlováno zvýšeným obsahem vápníku ve stravě dětí v USA [4,8]. Existují též pediatrické hodnoty U-Ca/U-Cr od populačních vzorků z Indie, Švédska, USA, Číny, Íránu či Thajska [5,6,8–17]. U Asijců, konkrétně u Číňanů, u populace indického subkontinentu a u Íránců byly prokázány nižší hodnoty U-Ca/U-Cr oproti populacím evropským a severoamerickým [5,12–14]. Kupř. u indických dětí školního věku je 95. percentil představován hodnotou 0,42 mmol/l:mmol/l [5], v dřívější práci týkající se rovněž indické školní populace ($n = 352$), ale z odlišného regionu, se jednalo o hodnotu 0,82 mmol/l:mmol/l [10]. U thajských dětí se získané hodnoty U-Ca/U-Cr nelišily od hodnot

evropské populace [13]. Uvedené rozdíly se opět přisuzují rozdílu v denním příjmu vápníku [4,5,13]. Podle některých autorů je kalcie u dívek vyšší než u chlapců stejného věku [6,12]. U dětí afro-amerického původu byla prokázána signifikantně nižší močová exkrece kalcia oproti kavkazské populaci [9,15]. Byla rovněž zjištěna závislost na množství vylučovaného sodíku [13,16]. Vyšší referenční hodnoty U-Ca/U-Cr u kojenců a batolat lze vysvětlit nižší koncentrací kreatininu v moči u těchto věkových skupin [7,8].

Hyperkalciurie

O hyperkalciurii hovoříme tehdy, přesáhne-li vylučování vápníku v moči 0,1 mmol/kg/24h, tj 4mg/kg/24h [17–20]. Uvedené hodnoty jsou přítomny u cca 4–10 % populace [4,10,13,15]. Otázkou zůstává, zda jako horní hranici kalcie lze u dětí použít 90. či 95. percentil referenčních hodnot, nebo průměr + 2 směrodatné odchylky, nebo lze stanovit hodnotu, která představuje signifikantně vyšší riziko komplikací? V současné době se za horní hranici kalcie spojenou s vyšším výskytem komplikací považuje 0,1 mmol/kg/24h nebo u dětí starších 6 let poměr U-Ca/U-Cr (mmol/l:mmol/l) 0,6 [17]. Hyperkalciurii lze rozdělit dle hodnoty sérového kalcia na **hyperkalciurii normokalcemickou, hyperkalcemickou a hypokalcemickou** [19]. Jako sekundární příčiny hyperkalciurie se uvádějí **dietní vlivy, patologické stavy se zvýšenou střevní absorpcí kalcia, patologické stavy se zvýšenou kostní resorpcí a patologické stavy se sníženou tubulární reabsorpcí vápníku** [19,20].

Dietní vlivy představují zvýšený příjem kalcia, soli, bílkovin, cukrů a snížený příjem draslíku či fosfátů [19,20].

Mezi **patologické stavy se zvýšenou střevní absorpcí kalcia** počítáme primární hyperparatyreózu, sarkoidózu, tuberkulózu a jiná granulomatózní onemocnění se zvýšenou tvorbou vitamínu D, maligní onemocnění, depleci fosfátů, depleci kalcia či intoxikaci vitamínem D [19,20].

Patologické stavy se zvýšenou kostní resorpcí zahrnují hyperparatyreózu, hypertyreózu, Cushingův syndrom, léčbu steroidy, Pagetovu chorobu, imobilizaci, metabolickou acidózu a maligní one-

mocnění (kostní metastázy, myelom) [19,20].

Za **patologické stavy se sníženou tubulární reabsorpcí kalcia** považujeme tubulopatie, Cushingův syndrom včetně podávání vysokých dávek glukokortikoidů, předávkování kličkovými diuretiky, hyperkalciurickou nefrolitiázu (mutace chloridového kanálu CLCN5 vázanou na X-chromozóm), Bartterův syndrom, familiární hypomagnezemickou hyperkalciurii a familiární hypokalcemické syndromy (mutace calcium sensing receptoru – CaSR) [19–24].

Idiopatická hyperkalciurie (IH)

IH je definována jako normokalcemická hyperkalciurie bez přítomnosti jiného systémového onemocnění, která přetrvává i po úpravě dietních odchylek, a která nemá jasnou příčinu [18–20, 23–28]. U IH se předpokládá autozomálně dominantní dědičnost [27,29,30].

Pro klasifikaci IH se používá klasické dělení dle Paka [23] na **IH absorpční (typu I, II, III)** a **IH renální**.

Absorpční IH I. typu má příčinu v primárním zvýšení intestinální absorpce kalcia [19, 23,24].

Absorpční IH II. typu je vyvolána dietními vlivy, zvláště nadměrným přísunem kalcia v potravě [19,20,23].

Absorpční IH III. typu je charakterizována vzestupem intestinální absorpce kalcia v důsledku nadprodukce kalcitriolu při nadměrné depleci fosfátů [19,23].

IH renální byla definována jako primární zvýšený odpad vápníku v ledvinách tubulech, který vede k vzestupu produkce parathormonu a kalcitriolu a následnému zvýšení intestinální absorpce kalcia [23,24]. Dělení dle Paka představuje podle některých autorů relativně jednoduchou klasifikaci IH, avšak nezohledňuje nově získané poznatky a je poněkud zavádějící [18–20,25,26], kupříkladu navzdory skutečnosti, že IH je definována přítomností hyperkalciurie i po vyloučení dietních vlivů, absorpční IH II. typu je vysvětlována zvýšeným přísunem kalcia [18–20]. Většina pacientů s absorpční IH má negativní kalciovou bilanci, což znamená, že zvýšená intestinální absorpce vápníku zde není jedinou odchylkou [19,20]. Sérové koncentrace kalcitriolu bývají zvýšené u absorpční IH I. a III. typu [19]. Pacienti mohou splňovat kritéria pro renální

Tabulka 1
Referenční hodnoty U-Ca/U-Cr (mmol/l:mmol/l) dle Jandy et al, 1992 [7]

věk (měsíce)	0–1	1–12	12–36	36–72	> 72
počet vyšetřených	13	23	16	15	40
průměrná hodnota	0,62	0,62	0,44	0,399	0,21
medián	0,46	0,57	0,4	0,35	0,15
směrodatná odchylka	0,44	0,25	0,34	0,23	0,17
95. percentil	1,38	1,025	1,26	0,835	0,599

Tabulka 2
Referenční hodnoty U-Ca/U-Cr (mmol/l:mmol/l) dle Sargenta et al, 1993 [8]

věk (měsíce)	0–7	7–18	19–36	dospělý
počet vyšetřených	103	40	41	31
průměrná hodnota	0,67	0,56	0,30	0,27
medián	0,83	0,58	0,35	0,32
směrodatná odchylka	0,24	0,20	0,11	0,10
95. percentil	2,42	1,69	1,18	0,61

i absorpční IH, navíc byly popsány případy, kdy se absorpční hyperkalcémie v průběhu 3–7 let změnila v IH renální a obráceně [20,28]. Naskytá se otázka, zdali se nejedná pouze o přesun výsledků laboratorního vyšetření. Uvádí se, že zhruba 50 % pacientů s IH nemůže být jednoznačně zařazeno dle Pakových kritérií [18–20].

Patogeneze IH

Patogeneze IH nebyla dosud objasněna a uvažuje se o třech hlavních mechanismech, které se částečně překrývají s Pakovými kritérii [18–20,23–25]: **Zvýšené intestinální absorpci vápníku, snížené renální tubulární reabsorpci kalcia a zvýšené kostní resorpci.**

Zvýšená intestinální absorpce vápníku

U pacientů s IH byla oproti kontrolám popsána dvojnásobně vyšší intestinální absorpce kalcia a byla též zjištěna zvýšená sérová koncentrace kalcitriolu [19]. Nelze vyloučit vysokou aktivitu enzymu 1-alfa-hydroxylázy v důsledku její zvýšené exprese nebo též hypersenzitivitu vůči uvedenému enzymu [19,20]. Uvažuje se rovněž o zvýšené expresi receptoru pro vitamin D (VDR) v buňkách střevní stěny nebo o polymorfismech/mutacích genu pro VDR [31–41]. U krys s IH byl zjištěn vyšší počet VDR v intestinálních a ledvinových buňkách při normálních hodnotách sérové koncentrace kalcitriolu (S-1,25(OH)2D3), aniž by byly přítomny mutace VDR či změna jeho afinity vůči kalcitriolu [31,32]. Obdobně byla zjištěna vyšší koncentrace VDR v tkáňových kulturách kostních buněk krys s IH [33]. Podání kalcitriolu vedlo u krys s IH ke zvýšené expresi genu pro VDR v duodenu a ledvinách a k prodloužení poločasu informační ribonukleové kyseliny (mRNA) pro VDR [34]. V tkáňových kulturách kožních fibroblastů získaných od pacientů s IH však nebyla zjištěna zvýšená koncentrace VDR, ani jeho zvýšená produkce po podání kalcitriolu [40]. U pacientů s IH bylo uvažováno o přítomnosti genu pro IH v těsném sousedství lokusu VDR na 12q12 [35] a s rozporuplnými výsledky též o mutacích/polymorfismech genu pro VDR [36–41].

Snížená tubulární reabsorpce vápníku

U pacientů s IH je za jeden z hlavních mechanismů považována významně snížená tubulární reabsorpce kalcia [18–20,25–28,42–45]. Důležitý vliv na pokles tubulární reabsorpce vápníku má zvýšené vylučování sodíku močí [18,25,28,43–46]. Mezi kalcemií a natriurií existuje pozitivní a významná korelace [13,15,16,18,44], u pacientů s IH byl opakovaně zjištěn zvýšený odpad sodíku [25,43–46]. U pacientů s IH byla rovněž hledána analogie s renální tubulární acidózou, u dětí s IH (n = 36) však nebyla zjištěna porucha renální acidifikační kapacity [47].

U pacientů s IH byla opakovaně vyšetřována tubulární funkce pomocí aktivity enzymu N-acetyl-beta-D-glukosaminidázy v moči (U-NAG) [48–53]. Vyšší aktivita uvedeného enzymu byla pozorována u dětských pacientů s IH [48,50,53] a zvláště pak u jedinců s urolitiázou či nefrokalcinózou [52]. Vyšší U-NAG byla též zaznamenána v experimentu u králků s hyperkalcemií [49]. Nebyla zjištěna korelace mezi hodnotami kalcémie a U-NAG [48–53]. Nejspíše se nejedná o primární tubulární defekt, jehož důsledkem by byla zvýšená močová exkrece kalcia, nýbrž jde o sekundární poruchu tubulární funkce, vyvolanou poškozením tubulárních buněk krystaly vápníku [52,53]. U některých souborů dětí s IH ovšem nebyl zjištěn vzestup U-NAG [51].

V souvislosti se sníženou tubulární reabsorpcí vápníku se rovněž uvažovalo o snížené sekreci PTH, nejspíše v důsledku mutace receptoru pro kalcium (calcium-sensing receptor – CaR) (54). Aktivační mutace CaR vedou ke snížené sekreci PTH, poklesu tubulární reabsorpce vápníku a zvýšené kalcemii při normální či mírně snížené kalcémii [54,55]. U pacientů s IH však nebyly zatím zjištěny aktivační mutace CaR [54,55].

Novější teorie se zabývají zvýšeným obsahem kyseliny arachi-

donové v buněčných membránách, zvýšenou syntézou prostaglandinu E₂ (PGE₂) a jeho vlivem na zvýšenou tvorbu kalcitriolu a následnou vysokou intestinální absorpci a sníženou tubulární reabsorpci kalcia [18] (obr. 1).

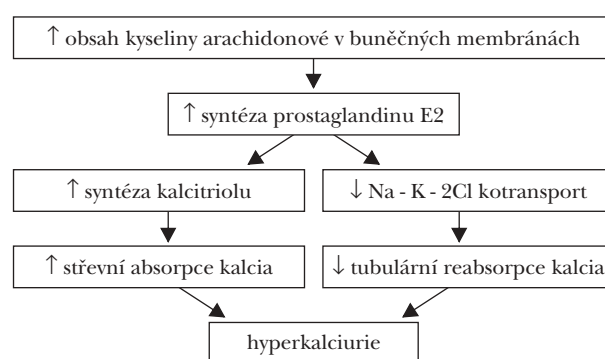
Zvýšená kostní resorpce

Při zvýšené kostní resorpci bývá prokazována hyperkalcémie [56,57]. Za jeden z možných patogenetických mechanismů IH je tudíž považována vystupňovaná osteoresorpce [42,53,56–59]. Strava s vysokým obsahem živočišných bílkovin vede ke stimulaci kostní resorpce a hyperkalcemii [19]. U některých pacientů s IH byla zjištěna vyšší hladina kalcitriolu a zvýšená kostní resorpce [18,42]. Za možný mechanismus se rovněž považuje zvýšená aktivita cytokinů, zejména interleukinu-1 (IL-1β) a tumor nekrotizujícího faktoru (TNF-α) a jejich vliv na kostní resorpci v kombinaci se zvýšenou syntézou PGE₂ a vystupňovanou tvorbou kalcitriolu vedoucí ke zvýšené intestinální absorpci a snížené tubulární reabsorpci kalcia [56–59] (obr. 2).

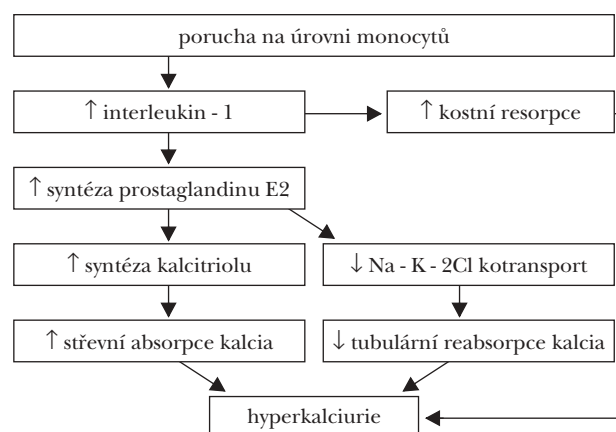
Klinické projevy IH

IH je považována za nejčastější příčinu hyperkalcémie v dětském věku. IH se může u dětí manifestovat **hematurií, dysurií, polakisurií, mikroskopickou hematurií, recidivujícími bolestmi břicha, neklidem, dráždivostí a enurézou** [20,25,27,30,44,46,60–68], velká část jedinců s IH je ovšem dlouhodobě asymptomatická. V souboru 74 pediatrických pacientů s IH byla mikroskopická hematurie

Obr. 1
Mechanismus vzniku hyperkalcémie působením kyseliny arachidonové



Obr. 2
Mechanismus vzniku hyperkalcémie působením cytokinů



popsána u 49 % dětí s IH, makroskopická hematurie u 24 %, bolesti břicha u 43 %, dysurie u 29 % [61]. Při analýze dat od 471 dětí s IH byla zjištěna u 47 % hematurie a bolesti břicha, izolovaná hematurie u 31 %, izolovaná bolest břicha u 14 % a infekce močových cest, suprapubická bolest, enuréza či polakisurie u 8 % [62]. U 101 dětských pacientů s IH byla hematurie v 59 %, dysurie a inkontinence močová v 46 %, bolesti břicha u 39 %, renální kolika u 25 %, infekce močových cest v 16 % [30]. IH bývá též asociována s enurézou [65–68], kdy se uvažuje o absorpční IH jako o jednom z možných vyvolávajících momentů noční enurézy [66]. U části pacientů s noční enurézou byla zjištěna hyperkalciurie a pokles aquaporinu 2 společně s nízkými hodnotami antidiuretického hormonu (ADH) v nočních hodinách [67]. U části enuretických dětí byla popsána noční hyperkalciurie, která korelovala s noční polyurií a poklesem sekrece ADH [68]. Vztah IH k enuréze byl opakovaně vyhodnocován s nejednoznačnými závěry.

IH je rovněž považována za rizikový faktor **uroliázy**, **nefrokalcinózy** [18–20,35,37,54,61,62,69–72] a **osteoporózy** [25,42,61–64,73–93], podle některých autorů se jedná též o rizikový faktor **růstové retardace** [27,53,60]. Názory na uvedená rizika nejsou zcela jednotné.

Nefrokalcinóza byla detekována u 6 dětí z 28 s IH, tedy u 21 % [69]. Jedná se však o nález z jedné studie, která zahrnovala malé množství subjektů a nelze tudíž činit definitivní závěry. Při retrospektivním hodnocení 152 dětí s nefrokalcinózou byla u 34 % pacientů zjištěna asociace s IH [70]. **Riziko urolitiázy** je u dětí s IH

5–20 %, zatímco u dospělých až 50 %. V souboru 74 dětí byl normální ultrazvukový nález na uropoetickém traktu popsán u 43 % dětí s IH, zatímco nález konkrementů do průměru 3 mm („microcalculi“; mikrolitiáza) byl přítomen u 42 dětí (57 %), z toho urolitiáza (konkrementy o velikosti > 3mm) byla zjištěna u 4 pacientů (5 %) [61]. Riziko vzniku konkrementů u pacientů s IH stoupá s věkem [6]. U 471 dětí s IH byla urolitiáza zachycena u 56 % [62]. U pacientů v této práci však nebyla zmiňována velikost konkrementů a je tedy velice pravděpodobné, že uvedené číslo zahrnuje též „mikrolitiázu“. Ve skupině 101 dětí s IH byla urolitiáza zjištěna u 36 % [30]. Při sledování dětí s IH po dobu 4–11 let byla popsána trvalá či intermitentní IH u 50 %, urolitiáza však nebyla zastižena, solitární kalcifikace byla popsána u 3 % dětí [46]. Vzniku mikrolitiázy a urolitiázy mohou u dětí s IH předcházet bolesti břicha, hematurie a dysurie [71]. Ve skupině 103 dětí s IH byla mikrolitiáza zjištěna u 52 dětí (50 %), v průběhu dalšího sledování byla intermitentně patrná u 85 % dětí s IH [72]. U 66 % dětí s mikrolitiázou však došlo ke spontánnímu vymizení nálezu. Mikrolitiáza údajně nepředstavuje zvýšené riziko urolitiázy [72]. Na základě uvedených údajů lze předpokládat mikrolitiázu u zhruba poloviny dětí s IH, její jednoznačný vztah k vývoji urolitiázy nelze doložit [30,61,62,72].

Riziko osteoporózy bylo opakovaně popsáno u dospělých pacientů s IH, kdy byla u zhruba 40 % zjištěna nízká denzita kostního minerálu (BMD) [73–84]. Pokles BMD je méně patrný u pacientů s absorpční formou IH [73,84]. Patofyziologickým podkladem je zvýšená kostní resorpce [30,57,58,73]. Na rozvoji IH a úbytku kostní hmoty se může podílet vysoký příjem kuchyňské soli v potravě [80]. U dospělých s urolitiázou bylo oproti referenční populaci popsáno 4x vyšší riziko vertebrálních fraktur [85].

U dětí s IH byla rovněž pozorována snížená BMD [30,42,86]. U 15 dětí s IH byla zjištěna signifikantně snížená BMD v bederní páteři a inverzní korelace mezi BMD a U-Ca/24h [53]. Osteopenie (hodnoty Z-skóre v rozmezí –1 až –2,5 SD) byla popsána u 30 % pacientů (22 dětí ze 73) s IH [87,88]. Při vyšetření 21 dětí s IH a jejich asymptomatických matek byla zjištěna nižší BMD u 8 dětí (38 %) a rodinná predispozice k nízké BMD [89]. V další studii byla osteopenie detekována u 42,5 % z 40 dívek s IH a u 47,5 % jejich matek, rovněž s IH, potvrzující tak rodinnou predispozici k nízké BMD [90]. U 88 dětí s IH byla u 35 % pacientů zjištěna osteopenie, která korelovala s hodnotami ukazatelů kostní resorpce [91]. V této studii byla BMD v bederní páteři a krčku stehenní kosti oproti kontrolní skupině signifikantně snížena [91]. Ve studii zahrnující 101 dětí s IH ve věku $7,6 \pm 3,6$ roku byla u 58 % pacientů zjištěna snížená BMD (Z-skóre pod –2,0 SD). Rovněž biochemické ukazatele svědčily pro zvýšený kostní obrát [30]. V prospektivně zaměřené studii byla diagnostikována osteopenie u 4 ze 20 dětí s IH a v průběhu následujících 5 let došlo k dalšímu úbytku BMD [92]. U 26 dětí s IH byla osteopenie zjištěna u 3 pacientů (11 %). V průběhu dalšího sledování po dobu 4–13 let byl u pacientů s přidruženou hyperurikosií pozorován snížený nárůst BMD. IH v kombinaci s hyperurikosií mohou být považovány za rizikové faktory nízkého BMD [93]. Za další rizikový faktor nízké BMD je u dětí s IH považována též hypocitaturie [94]. Je nutné si ovšem uvědomit, že WHO kritéria pro osteopenii a osteoporózu a z nich vyplývající rizika fraktur se týkají pouze postmenopauzálních žen [95–97]. U dětí tuto klasifikaci nelze použít, za fyziologické hodnoty považujeme v období růstu BMD Z-skóre v rozmezí $\pm 2SD$, hodnoty pod $-2SD$ představují nízkou denzitu kostního minerálu [96–98]. V tomto kontextu lze u dětských pacientů za abnormální nález považovat pouze hodnoty Z-skóre nižší než $-2SD$. Nelze ovšem v žádném případě podcenit IH jako rizikový faktor pro rozvoj osteoporózy v dospělém věku [20].

Histomorfometrická vyšetření kostní tkáně u dospělých pacientů s IH přinesla rozporuplné výsledky, kdy převažovaly nálezy snížené kostní formace [99–102]. U 15 pacientů byl zjištěn pokles

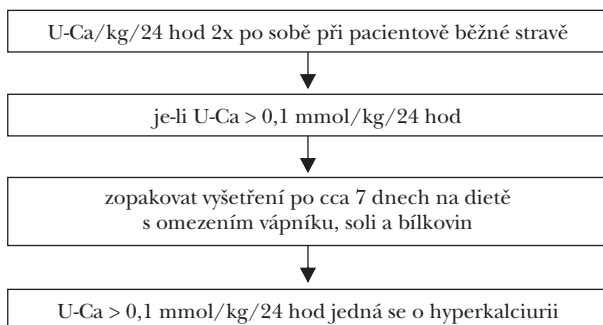
Tabulka 3

Doporučená vyšetření u pacientů s hyperkalciurií, upraveno dle Audrana et al. 2000 [19]

krevní obraz s diferenciálním rozpočtem
moč a sediment (dg. mikroskopické hematurie)
zánětlivé markery: C-reaktivní protein, sedimentace erytrocytů
S-Na, K, Cl, Ca, P, alkalická fosfatáza (ALP), urea, kreatinin, PTH
U-Ca, P, Na, K, Cl /kg/24 hod
Ultrasonografie břišní dutiny
U-Ca,P/kg/24 hod dva dny po sobě; je-li sběr moči za 24 hod technicky obtížný, pak U-Ca/U-Cr
S-25-OH-vitamin D

Obr. 3

Laboratorní vyšetření zaměřená na diagnostiku hyperkalciurie, následující po vyšetřeních v tabulce 3.
Upraveno dle Audrana et al. 2000,
Chesneyho et al 2003, Stapletona 1994 [19,20,63]



kostní formace [99]. U dalších 16 mužů s IH byl nález snížené formace potvrzen [100]. V další studii u 6 mužů s IH byla patrná snížená formace, zvýšená resorpce a defektní mineralizace [101]. U 33 dospělých pacientů s IH vedlo histomorfometrické vyšetření vzorků kostní tkáně k nálezům zvýšené resorpce, zpomalené formace a opožděné mineralizace [102].

O IH bylo též uvažováno jako o rizikovém faktoru **růstové retardace** [25,53]. Toto nebylo jednoznačně potvrzeno [60, 93,103]. Riziko růstové retardace je přítomno u komplexních tubulopatií, nikoliv u IH [60].

Diagnóza IH

Diagnostický postup IH zahrnuje důkladnou anamnézu týkající se výskytu urolitiázy či poruch fosfokalciového metabolismu u pacienta a jeho příbuzenstva, výskytu fraktur, stravovacích návyků (příjem vápníku, soli, živočišných bílkovin) a subjektivních obtíží (hematurie, dysurie, polakisurie, mikro- či makroskopická hematurie, recidivující bolesti břicha, enuréza, u kojenců dráždivost a neklid). Laboratorní vyšetření sestává z rutinně prováděných testů a dalších, úzce zaměřených postupů (*tabulka 2 a obr. 3*). Přetřívá-li kalcie nad 0,1 mmol/kg/24 h i po týdenní dietě s omezením soli a vápníku, lze hovořit o IH [20,64]. Od r. 1975 byl též prováděn tzv. zátěžový test s vápníkem (calcium-loading test) k odlišení absorpční a renální hyperkalcie [23–25]. Princip spočíval v perorálním podání minimálně 1 000 mg kalcia po dietě s vyloučením vápníku a v následném hodnocení kalcie. Vzhledem k ne zcela přesnému vymezení Pakových kritérií [18–20] se od tohoto testu v současné době upouští.

Léčba

Cílem léčby IH je prevence urolitiázy/osteoporózy a vymizení klinických příznaků.

Z léčebných možností jsou k dispozici dietní opatření a medikamentózní terapie [18–20,30,43].

Základním dietním opatřením je omezení příjmu sodíku (pod 3 g/24h) a zvýšení příjmu draslíku, společně s dostatečným příjmem tekutin [18–20,43]. Příjem vápníku by neměl překročit denní doporučené normy pro daný věk. V žádném případě by neměl být příjem vápníku v potravě omezen pod 500 mg denně [19,43,104, 105]. Při dietě chudé vápníkem nejsou v zažívacím traktu vázány oxaláty na kalcium. Absorpce oxalátů je tím zvýšena, rozvíjí se hyperoxalurie a zvýšené riziko tvorby oxalátových konkrementů. Vysazení vápníku v potravě může tudíž paradoxně vést k tvorbě močových konkrementů a zároveň k demineralizaci skeletu [19, 104–106]. Příjem bílkovin by měl v dětském věku odpovídat obvyklým dietním doporučením [20].

V rámci medikamentózní terapie lze uvažovat o podávání citrátu draselného a chloridu draselného [43,46,107].

V indikovaných případech (urolitiáza, nízká BMD/osteoporóza) je účinná léčba thiazidovými diuretiky [18–20,30,43]. Hydrochlorothiazid zvyšuje tubulární reabsorpci vápníku, in vitro byl prokázán též jeho mitogenní účinek na osteoblasty [108]. V experimentu vedlo podávání hydrochlorothiazidu myším k nárůstu BMD [109]. U postmenopauzálních žen došlo po 2letém podávání hydrochlorothiazidu k snížení ztráty kostní hmoty [111], u mužů s IH a osteoporózou snižuje hydrochlorothiazid významně odpad vápníku v moči [111,112] a zvyšuje BMD [112]. U dětských pacientů s IH je podávání hydrochlorothiazidu v dávce 0,5–1,0 mg/kg/den doporučováno jen tehdy, jsou-li předchozí kroky (dostatek tekutin, omezení sodíku a podávání draslíku) neúčinné [112]. Hydrochlorothiazid byl u dětí úspěšně podáván po dobu tří týdnů za účelem korekce hyperkalcie spojené s kostní resorpcí u 18 imobilizovaných pacientů [114]. U 30 dětí s IH ve věku 4–13 let byl hydrochlorothiazid podáván v dávce 1 mg/kg/den po dobu 2,5 ± 1,0 roku, kdy snížil odpad kalcia v moči a zvýšil obsah kostního minerálu [115]. U 18 dětí s IH (věk 6–16 let) vedlo 3 měsíční po-

dávání hydrochlorothiazidu k významnému poklesu kalcie a nárůstu BMD [117]. V dosud největší skupině dětí s IH (n = 101) ve věku 7,6 ± 3,6 roku došlo po roční terapii thiazidy k signifikantnímu nárůstu BMD a poklesu rizika zlomenin [30]. Mezi nežádoucí účinky léčby hydrochlorothiazidem patří příznaky metabolické poruchy (hypokalémie, hyponatremie, hypomagnezémie, hypochloremická alkalóza, hyperurikémie, glykosurie, hypercholesterolemie), mohou se též objevit zažívací obtíže jako nechutenství, nausea a dyspeptické obtíže [116]. Z tohoto důvodu je nutno léčbu hydrochlorothiazidem pečlivě zvažovat.

Závěr

IH a její důsledky představují medicínský a společenský problém, který nelze podceňovat. Vyšetření kalcie by mělo být samozřejmostí u všech pacientů s bolestmi břicha, hematurií, enurézou či nízkou denzitou kostního minerálu.

Literatura

- Bushinsky DA. Calcium, magnesium, and phosphorus: Renal handling and urinary excretion. In Favus MJ, ed.: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 5th edition. Washington DC, American Society for Bone and Mineral Research, 2003:97–105.
- Ghazali S, Baratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. Arch Dis Child 1974;49:97–101.
- Lavocat MP, Freycon MT, Muchrif M. Comparative study of 24-hour calciuria and urinary calcium/creatinine ratio in children over 4 years of age. Pediatrics 1992;47:565–568.
- Manz F, Keprt R, Larsen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. Pediatr. Nephrol. 1999;13:894–899.
- Sweid HA, Bagga A, Vaswani M, Vasudev V, et al. Urinary excretion of minerals, oxalate, and uric acid in north Indian children. Pediatr Nephrol 1997;11:189–192.
- Seifert-McLean CM, Cromer BA, Mosher G, Mahan JD. Urinary calcium excretion in healthy adolescents. J Adolesc Health Care 1989;10:300–304.
- Janda J, Feber J, Šikut M, et al. Stanovení indexu kalcium/kreatinin v moči u zdravých novorozenců, kojenců a dětí. Čs Pediatr 1992;47:353–356.
- Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, et al. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. J Pediatr 1993;123:393–397.
- Bell NH, Yergey AL, Vieira NE, et al. Demonstration of a difference in urinary calcium, not calcium absorption, in black and white adolescents. J Bone Miner Res 1993;8:1111–1115.
- Rath B, Aggarwal MK, Mishra TK, et al. Urinary calcium creatinine ratio and hypercalciuria. Indian Pediatrics 1994;31:311–316.
- Esbjörner E, Jones IL. Urinary calcium excretion in Swedish children. Acta Paediatr 1995;84:156–159.
- Wong GW, Lam CW, Kwok MY, Mak TW. Urinary calcium excretion in Chinese adolescents. J Paediatr Child Health 1998;34:226–228.
- Vachvanichsanong P, Lebel L, Moore ES. Urinary calcium excretion in healthy Thai children. Pediatr Nephrol 2000;14:847–850.
- Safarinejad MR. Urinary mineral excretion in healthy Iranian children. Pediatr Nephrol 2003;18:140–144.
- O'Brien KO, Abrams SA, Stuff JE, et al. Variables related to urinary calcium excretion in young girls. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;23:8–12.
- Chan EL, Ho CS, MacDonald D, et al. Interrelationships between urinary sodium, calcium, hydroxyproline and serum PTH in healthy subjects. Acta Endocrinol 1992;127:242–245.
- Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children – how valid are the existing diagnostic criteria? Pediatr Nephrol 2004;19:577–582.
- Bataille P, Fardellone P, Ghazali A, et al. Pathophysiology and treatment of idiopathic hypercalciuria. Curr Opin Rheumatol 1998;10:373–378.
- Audran M, Legrand P. Hypercalciuria. Joint Bone Spine.2000; 67:509–515.
- Chesney RW, Jones DP. Hypercalciuria. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H. (eds.) Pediatric Bone. Biology and Diseases. Academic Press, San Diego, 2003; 642–644.
- Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. Kidney Int 2000;57:787–793.
- Wills N, Fong P. CIC chloride channels in epithelia: Recent progress and remaining puzzles. News Physiol Sci 2001;16:161–166.
- Pak CYC, Ohata M, Lawrence E, Snyder W. The hypercalciurias: causes, parathyroid functions and idiopathic criteria. J Clin Invest 1974; 54:387–400.
- Coe F, Bushinsky D. Pathophysiology of hypercalciuria. Am J Physiol 1984;247:F1–F13.
- Cervera A, Corral MJ, Gómez Campdera FJ, et al. Idiopathic hypercalciuria in children. Acta Paediatr. Scand. 1987;76:271–278.
- García-Nieto VM, Rodrigo Jimenez MD. Idiopathic hypercalciuria. How does one find exit from the labyrinth? An Esp Pediatr 1997;47:568–574.

27. Harangi F, Mehes K. Family investigations in idiopathic hypercalciuria. *Eur J Pediatr* 1993;152:64–68.
28. Aladjem M, Barr J, Lahat E, Bistrizter T. Renal and absorptive hypercalciuria: A metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. *Pediatrics* 1996;97:216–219.
29. Melian JS, Garcia-Nieto V, Sosa AM. Inheritance and prevalence of hypercalciuria in the children from the island of La Gomera. *Nefrologia* 2000;20:510–516.
30. Langman CB. Hypercalciuria and bone involvement in children. *Bone* 2005;36:Suppl 1:S11.
31. Li XQ, Tembe V, Horwitz GM, Bushinsky DA, et al. Increased intestinal vitamin D receptor in genetic hypercalciuric rats. A cause of intestinal calcium hyperabsorption. *J Clin Invest* 1993;91:661–667.
32. Favus MJ. Hypercalciuria: lessons from studies of genetic hypercalciuric rats. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:S54–58.
33. Krieger NS, Stathopoulos VM, Bushinsky DA. Increased sensitivity to 1,25(OH)₂D₃ in bone from genetic hypercalciuric rats. *Am J Physiol* 1996;271:C130–135.
34. Yao J, Kathalia P, Bushinsky DA, Favus MJ. Hyperresponsiveness of vitamin D receptor gene expression to 1,25-dihydroxyvitamin D₃. A new characteristic of genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Clin Invest* 1998;101:2223–2232.
35. Scott P, Ouimet D, Valiquette L, Guay G, et al. Suggestive evidence for a susceptibility gene near the vitamin D receptor locus in idiopathic calcium stone formation. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1007–1013.
36. Jackman SV, Kibel AS, Ouworle CA, Moore RG, et al. Familial calcium stone disease: TaqI polymorphism and the vitamin D receptor. *J Endourol* 1999;13:313–316.
37. Vezzoli G, Soldati L, Proverbio MC, Adamo D, et al. Polymorphism of vitamin D receptor gene start codon in patients with calcium kidney stones. *J Nephrol* 2002;15:158–164.
38. Heilberg IP, Teixeira SH, Martini LA, Boim MA. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in hypercalciuric calcium-stone-forming patients. *Nephron* 2002;90:51–57.
39. Zerwekh JE, Hughes MR, Reed BY, Breslau NA, et al. Evidence for normal vitamin D receptor messenger ribonucleic acid and genotype in absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2960–2965.
40. Zerwekh JE, Reed BY, Heller HJ, Gonzalez GB, et al. Normal vitamin D receptor concentration and responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in skin fibroblasts from patients with absorptive hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 1998;24:307–313.
41. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Gonen S, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in hypercalciuric children. *Pediatr Nephrol* 2004;19:724–727.
42. Weisinger J. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. *Kidney Int* 1996; 49:1507–1518.
43. Reusz G. Idiopathic hypercalciuria in childhood. *Orv Hetil* 1998;139:2957–2962.
44. Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *1997;100:675–681.*
45. Polito C, La Manna A, Maiello R, Nappi B, et al. Urinary sodium and potassium excretion in idiopathic hypercalciuria of children. *Nephron* 2002;91:7–12.
46. Alon US, Berenbom A. Idiopathic hypercalciuria of childhood. 4- to 11-year outcome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1011–1015.
47. Garcia-Nieto V, Monge M, Hernandez Hernandez L, Callejon A, et al. Study of the renal acidification capacity in children diagnosed of idiopathic hypercalciuria. *Nefrologia* 2003;23:219–224.
48. Stapleton FB, Chesney RW, Behrman AT, Miller LA. Increased urinary excretion of renal N-acetyl-beta-glucosaminidase in hypercalciuria. *Am J Dis Child* 1985;139:950–952.
49. Turkmen M, Kavukcu S, Islek H, et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in rabbits with experimental hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997;11:481–484.
50. Tekin N, Kural N, Torun M. Renal function in children with hypercalciuria. *Turk J Pediatr* 1997;39:335–339.
51. Kavukcu S, Aydin A, Turkmen M, Akhunlar H, et al. Investigation of relationship between idiopathic hypercalciuria and urinary enzyme activities. *J Assoc Physicians India* 1998;46:784–755.
52. Sikora P, Glatz S, Beck BB, et al. Urinary NAG in children with urolithiasis, nephrocalcinosis, or risk of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:996–999.
53. Skálová S, Palička V, Kutlík Š. Bone mineral density and urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) activity in paediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Nephrology* 2005;10:99–102.
54. Petrucci M, Scott P, Ouimet D, Trouve ML, et al. Evaluation of the calcium-sensing receptor gene in idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000;58:38–42.
55. Vezzoli G, Tanini A, Ferrucci L, Soldati L, et al. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2517–2523.
56. Ghazali A, Fuentes V, Desaint C, et al. Low bone mineral density and peripheral blood monocyte activation profile in calcium stone formers with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:32–38.
57. Pacifici R. Idiopathic hypercalciuria and osteoporosis – distinct clinical manifestations of increased cytokine-induced bone resorption? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:29–31.
58. Weisinger J, Alonzo E, Bellorin-Font C, Blasini A, et al. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 1996;49:244–250.
59. Pacifici R, Rifas L, Teitelbaum S, Slatopolsky E, et al. Spontaneous release of interleukin –1 from human blood monocytes reflects bone formation in idiopathic osteoporosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:4616–4620.
60. Haffner D, Weinfurth A, Manz F, et al. Long-term outcome of paediatric patients with hereditary tubular disorders. *Nephron* 1999;83:250–260.
61. Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, et al. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr. Nephrol.* 2000;15:211–214.
62. Penido MG, Diniz JS, Moreira ML, et al. Idiopathic hypercalciuria: presentation of 471 cases. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77:101–104.
63. Štarha J. Idiopatická hyperkalciurie – příčina hematurie u dětí. *Čs Pediatr* 1991;46:301–302.
64. Stapleton FB. Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: A practical approach. *Pediatr Nephrol* 1994;8:756–761.
65. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. *J Urol* 1994;152:1226–1228.
66. Pace G, Aceto G, Cormio L, Traficante A, et al. Nocturnal enuresis can be caused by absorptive hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:111–114.
67. Valenti G, Laera A, Pace G, Aceto G, et al. Urinary aquaporin 2 and calciuria correlate with the severity of enuresis in children. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1873–1881.
68. Aceto G, Penza R, Coccioli MS, Palumbo F, et al. Enuresis subtypes based on nocturnal hypercalciuria: a multicenter study. *J Urol* 2003;170:1670–1673.
69. Garcia-Nieto V, Nuros de Fuentes M, Quintero M, et al. Nephrocalcinosis and idiopathic hypercalciuria. *Chil Nephrol Urol* 1991;11:199–202.
70. Ronnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie *Pediatr Nephrol* 2000;14:1016–1021.
71. Polito C, Cioce F, La Manna A, Maiello R, et al. Renal calyceal microlithiasis: clinical presentation may precede sonographic evidence. *Clin Pediatr* 1999; 38:521–524.
72. Escobedo J, Balaguer A, Martin R, Feliu A, Espax R. Childhood idiopathic hypercalciuria – clinical significance of renal calyceal microlithiasis and risk of calcium nephrolithiasis. *Scan J Urol Nephrol* 2004;38:422–426.
73. Giannini S, Nobile M, Sella S, Dalle Carbonare L. Bone disease in primary hypercalciuria. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:229–248.
74. Lawoyin S, Sismilich S, Browne B, Pak C. Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. *Metabolism* 1979;28:1250–1254.
75. Lindergard B, Collen S, Mansson W, Rademark C, et al. Calcium loading test and bone disease in patients with urolithiasis. *Proc EDTA* 1983;20:460–465.
76. Bataille P, Achard J, Fournier A, Boudailliez B, et al. Diet, vitamin D, vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991; 39:1193–1205.
77. Zanchetta JR, Rodriguez G, Negri AL, del Valle E, Spivackow FR. Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. *Nephron* 1996;73: 557–260.
78. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Calo L, et al. Bone density and skeletal metabolism are altered in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol* 1998;50:94–100.
79. Vezzoli G, Rubiniacci A, Bianchini C, Arcidiacono T, et al. Intestinal calcium absorption is associated with bone mass in stone-forming women with idiopathic hypercalciuria. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1177–1183.
80. Martini LA, Cuppari L, Colugnati FA, Sigulem DM, et al. High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone-forming patients. *Clin Nephrol* 2000;54:85–93.
81. Misael da Silva AM, dos Reis LM, Pereira RC, et al. Bone involvement in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol* 2002;57:183–191.
82. Giannini S, Nobile M, Dalle Carbonare L, et al. Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2003;149:209–213.
83. Tasca A, Cacciola A, Ferrarese P, et al. Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology* 2002;59:865–869.
84. Vezzoli G, Soldati L, Arcidiacono T, Terranegra A, Biasion R, et al. Urinary calcium is a determinant of bone mineral density in elderly men participating in the InCHIANTI study. *Kidney Int* 2005;67:2006–2014.
85. Melton LJ III, Crowson CS, Khosla S, Wilson DS, et al. Fracture risk among patients with urolithiasis: a population-based cohort study. *Kidney International* 1998;53:459–464.
86. Lettgen G, Rasche P, Reiners C. Bone mineral density in hypercalciuric children and adolescents. Influence of thiazide therapy. *Mscrh Kindreheilk* 1995;143: 46–49.
87. Garcia-Nieto V, Ferrandez C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997;11:578–583.
88. Garcia-Nieto V, Navarro JF, Ferrandez C. Bone loss in children with idiopathic hypercalciuria. *Nephron* 1998;78:341–342.
89. Freundlich M, Alonzo E, Bellorin-Font E, Weisinger JR. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1396–1401.

90. Garcia-Nieto V, Navarro JF, Monge M, Garcia-Rodriguez VE. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. *Nephron Clin Pract* 2003;94:89–93.
91. Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinamba AL, et al. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:133–139.
92. Perrone H, Marone M, Bianco A, et al. Bone mineral density in hypercalciuric children: A 5 year follow-up (Abstract) *Pediatr Nephrol* 2002;17:C121.
93. Polito C, Iolascon G, Nappi B, et al. Growth and bone mineral density in long-lasting idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2003;18:545–547.
94. Penido MG, Lima EM, Souto MF, et al. Hypocitraturia: a risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria? *Pediatr Nephrol* 2005;20:Epub ahead of print.
95. Arden N, Cooper C. Present and future of osteoporosis: epidemiology. In: Meunier PJ (ed.) *Osteoporosis: Diagnosis and Management*. Martin Dunitz, London, 1998;1–16.
96. Mora S, Bachrach L, Gilsanz V. Noninvasive techniques for bone mass measurements. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H. (eds.) *Pediatric Bone. Biology and Diseases*. Academic Press, San Diego, 2003;303–324.
97. Leib ES, Lewiceki EM, Binkley N, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2004;7:1–6.
98. Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom* 2004;7:17–26.
99. Malluche H, Tschoepe W, Ritz E, et al. Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:654–658.
100. Zerwekh J, Sakhaee K, Breslau N, et al. Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis: Further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria. *Osteoporosis Int* 1992;2:128–134.
101. Heilberg IP, Martini LA, Szejnfeld VL, et al. Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol* 1994;45:175–182.
102. Steiniche T, Mosekilde L, Christensen M, Melsen F. A histomorphometric determination of iliac bone remodeling in patients with recurrent stone formation and idiopathic hypercalciuria. *APMIS* 1989;97:309–316.
103. Harangi F, Széld Z. Normal body height in hypercalciuric children. *Orv Hetil* 1991;132:2497–2498.
104. Heller HJ. The role of calcium in the prevention of kidney stones. *J Am Coll Nutr* 1999;18:373S–378S.
105. Martini LA. Stop dietary calcium restriction in kidney stone-forming patients. *Nutr Rev* 2002;60:212–214.
106. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346:77–84.
107. Pak CY, Peterson RD, Poindexter J. Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis. *J Urol* 2002;168:31–34.
108. Lau KHW, Song XD, Ochi M, Wergedal JE. Mitogenic action of hydrochlorothiazide on human osteoblasts *in vitro*: requirement for platelet-derived growth factor. *Calcif Tissue Int* 1996;59:505–510.
109. Broulik PD. Hydrochlorothiazide prevents bone loss in castrated male mice. *Endocr Regul* 1997;31:37–40.
110. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2000;109:362–70.
111. Adams J, Song C, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1999;130:658–660.
112. Legroux-Gerot I, Catanzariti L, Marchandise X, et al. Bone mineral density changes in hypercalciuric osteoporotic men treated with thiazide diuretics. *Joint Bone Spine* 2004;71:51–55.
113. Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol* 2004;19:516–520.
114. Bentur L, Alon U, Berant M. Hypercalciuria in chronically institutionalized bedridden children: frequency, predictive factors and response to treatment with thiazides. *Int J Pediatr Nephrol* 1987;8:29–34.
115. Voskaki I, Al Quadreh A, Mengreli Ch, Sbyrakis S. Effect of hydrochlorothiazide on renal hypercalciuria. *Child Nephrol Urol* 1992;12:6–9.
116. Reusz GS, Dobos M, Tulassay T, Miltenyi M. Hydrochlorothiazide treatment of children with hypercalciuria: Effects and side effects. *Pediatr Nephrol* 1993;7:699–702.
117. Reusz GS, Dobos M, Vasarhelyi B, et al. Sodium transport and bone mineral density in hypercalciuria with thiazide treatment. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:30–34.

Dual X-ray absorptiometry (DXA) in children with kidney diseases – a problematic method of bone analysis

J. FEBER, L. M. WARD

Divisions of Nephrology and Endocrinology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canada

SUMMARY

Feber J., Ward L. M.: **Dual X-ray absorptiometry (DXA) in children with kidney diseases – a problematic method of bone analysis**

Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) has been used in adult medicine to diagnose and monitor various types of osteoporosis. It is a very sensitive and accurate method to detect even small losses of bone mineral. Consequently, its use has been extended to pediatric medicine. The manufacturers provided reference values for healthy children in relation to chronological age. However, children with chronic disease often suffer from height retardation and the use of pre-established reference values in relation to age may yield falsely low bone density results. Therefore, correction for actual height or bone volume is required for accurate interpretation of DXA results in children. Moreover, the amount of bone mineral or bone density may not be the most important parameter for the assessment of bone strength, which is influenced by bone geometry (the ratio between the cortical and trabecular bone as well as composition of trabecular microarchitecture) and muscle mass. DXA provides only limited information in this respect and does not differentiate between cortical and trabecular bone. Caution is warranted in the interpretation of DXA in children with stunted growth. The use of other macromorphometric techniques such as peripheral quantitative computer tomography (pQCT), as well as micromorphometry (bone histomorphometry) may be of advantage. In symptomatic patients the use of a classic X-ray should not be eliminated as a means of diagnosing fractures (such as vertebral compression) despite normal results of DXA scans.

Key words: bone mineral density – children.

SOUHRN

Feber J., Ward L. M.: **Výšetření skeletu dvouenergií rentgenovou absorpční densitometrií u dětí s onemocněním ledvin – problematická metoda analýzy kostní tkáně**

Výšetření hustoty kostního minerálu (BMD) za pomoci paprsku o dvou energiích (DXA) je běžně používáno u dospělých pacientů k diagnostice a monitorování různých typů osteoporózy. Jedná se o velice přesnou metodu, která je schopna detekovat i minimální ztráty kostního minerálu. Tato metoda byla rozšířena i do dětského lékařství. Výrobci dodali referenční hodnoty pro zdravé děti. Uvedené hodnoty se vztahují ke kalendářnímu věku. Chronicky nemocné děti ovšem často trpí poruchou růstu a jsou oproti svým vrstevníkům menší. Užití referenčních hodnot, které jsou vztaženy pouze k věku kalendářnímu může proto u chronicky nemocných dětských pacientů vést ke stanovení falešně nízkých hodnot BMD. Z tohoto důvodu je nezbytné korigovat naměřené hodnoty BMD na aktuální výšku vyšetřovaného dítěte nebo provést přepočítání na jednotku kostního objemu. Množství kostního minerálu nebo kostní hustota nemusí být nejvýznamnějším ukazatelem kostní síly. Mechanická odolnost kostní tkáně bývá ovlivněna kostní geometrií (poměrem mezi kortikální a trámčitou kostí, stejně jako složením trámčité kosti mikroarchitektury) a též svalovou hmotou. DXA nám poskytuje pouze omezené informace a nerozlišuje mezi trámčitou a kortikální kostí. Výsledky BMD získané metodou DXA u dětí s opožděným růstem musí být interpretovány s velkou opatrností. Výhodné může být užití dalších makromorfometrických technik, jako například periferní kvantitativní počítačová tomografie (pQCT), stejně jako mikromorfometrie (kostní histomorfometrie). U symptomatických pacientů nesmí být podceňována úloha rentgenových snímků, které pomáhají odhalit zlomeniny (např. kompresivní zlomeniny obratlů) v přítomnosti normálních nálezů DXA.

Klíčová slova: hustota kostního minerálu – děti.

Osteologický bulletin 2005;10(4):96–100

Adresa: Janusz Feber, MD, FRCP, Associate Professor, Pediatrics, Division of Nephrology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Eastern Ontario, 401 Smyth Road, Ottawa, Ontario, K1H 8L1, Canada, tel.: +1 (613) 737 7600 ext. 2441, fax: +1 (613) 738 3254, e-mail: jfeber@cheo.on.ca

Došlo do redakce: 12. 10. 2005

Introduction

Bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) has been widely used in adult and pediatric medicine for a variety of clinical diagnoses. It is considered a gold standard for the diagnosis of osteoporosis, upon which diagnostic guidelines have been based [1]. These guidelines recommend using the T-score (bone density related to young adult age) for the definition of osteoporosis [2]. This approach may be applicable only to adult patients, where the main goal of DXA is to quantify the loss of bone density compared to peak bone mass achieved at young adult age and predict/estimate the risk of subsequent fracture. In children, the situation is rather different due to the skeletal growth as well as increasing evidence that bone density/mass is also related to muscle development [3]. Therefore the use of Z-scores (bone density related to age) has been recommended in children in order to reflect changes of bone density with skeletal growth [4]. Howe-

ver, the definition of osteoporosis based on BMD criteria has not yet been established for children; that is, the fracture rates for a given BMD in health and disease, and at the various ages and pubertal stages, is not precisely known. Thus, if the Z-score is below -2.0 it is only possible to determine „inappropriate low bone mineral density“.

Despite these limitations, DXA continues to be used frequently in pediatrics as part of the overall bone health evaluation, in order to detect early bone loss (or, more often, a failure to accrue bone at a normal rate). The aim of this review article is to consider current concepts of bone density analysis in children and summarize several cautions in the use of DXA in children with kidney disease.

Dual energy X-ray absorptiometry

Mazess et al. [5] initially developed dual energy X-ray absor-

ptiometry for the precise measurement of total bone mineral. The method is based on the energy dependence of the attenuation coefficients for photon absorption of bone mineral. Bone mineral contains the high atomic number element calcium, and soft tissue, which contains mostly the low atomic number elements hydrogen, oxygen, and carbon [6]. A polychromatic X-ray beam is converted into a beam that has two main energy peaks of 40 kV and 70 kV. The ratio of soft tissue attenuation (RST) at the two energies is measured. The attenuation of pure fat (RF) and of bone-free lean tissue (RL) is known from both theoretical calculations and human experiments. Given the subject's RST and the known R for fat (RF) and lean (RL), one can solve the equations (one at each X-ray energy) with two unknowns to calculate the proportion of fat (α) and lean tissue (b) in each pixel:

$$\text{RST}(40 \text{ kV}) = \alpha(\text{RF}) + \beta(\text{RL})$$

$$\text{RST}(70 \text{ kV}) = \alpha(\text{RF}) + \beta(\text{RL})$$

This method provides a whole body imaging technique that simultaneously measures bone mineral, fat and lean mass [6].

The precision of DXA is less than 2.5% [7]. The radiation dose for a whole body scan is < 5 mrem, which represents about 1/10 of a normal chest X-ray. The DXA exam takes 20–35 minutes and requires little cooperation from the subject. Therefore, this technique has been successfully used in pediatric patients [8], even in small infants and newborns [7].

Older DXA devices (Hologic QDR-1000/W, 2500) worked with a thin X-ray pencil beam obtained after collimation (diameter 0.23 mm) passes through a calibration disk and scanned either the chosen region of interest in a serpentine x-y pattern, or the entire body. A detector, mechanically connected to the X-ray source and mounted above the patient, feeds the computer with the absorption data recorded pixel by pixel for both soft tissue and bone. When theoretically calculated, the absorption is directly related to the coefficients of absorption and to the amount of each component. Newer DXA scanners use fan beam technology, which is equally or even more accurate (precision of 1%) and significantly shorter exam times are achieved [9]. Using the fan beam technique, spine and femur scan requires only 30s, total body scan can be done in 4–5 min [10].

Results can be expressed as bone mineral content (BMC) in grams of hydroxyapatite or as bone mineral density (BMD) in g/cm² of the scanned area. Lean and fat body mass (LBM and FBM, respectively) are obtained in grams. Absolute values are typically transformed to standard deviation scores (SDS) for age (Z score) or, in adult patients, compared to an expected bone density at the age of 20 (T score). The manufacturer provides reference values for a healthy population. The interpretation of DXA results may therefore seem convenient and adequate for the adult population, mainly for postmenopausal women. However, several problems have been identified in children with stunted growth and furthermore, DXA may have other limitations as discussed in the ensuing paragraphs.

DXA in adults

The main indication for DXA in adults is to detect, diagnose and monitor postmenopausal osteoporosis, which is the most common underlying cause of osteoporosis in this population [11]. DXA has also been used in other forms of bone disease such as osteoporosis secondary to chronic illness, including kidney disease and end-stage renal failure [12], and following solid organ transplantation (to name a few) [13]. All these forms of osteoporosis are associated with risk factors for fragility fractures. Hence, attempts have been made to predict the risk of fractures with non-invasive imaging techniques like DXA. In 1999, the World Health Organization (WHO) introduced definitions of osteoporosis and osteopenia

using T-scores [14]. The presence of a BMD T-score that is 2.5 standard deviations or greater below the mean for the young adult population has been used for definition of osteoporosis, whereas a T-score between 1 and 2.5 SD below the healthy adult mean defines osteopenia. Similar definitions of osteoporosis and osteopenia have been used in the recently published recommendations for bone mineral density reporting [15]. However, several studies indicate that bone density may not be the only determinant for fracture risk [16]. The most important of these additional risk factors in the post-menopausal population are age and prior fracture history. In addition, the definition of the T-score is based on the assumption that areal bone density increases with growth during childhood that peaks around 20–25 years of age (peak bone mass) and declines thereafter [3]. However, strong bones at a young age do not necessarily lead to fracture-free aging. Moreover, risk of bone fracture may not be dependent on bone density/bone mass only, but also on bone geometry/bone strength. Therefore, the WHO definition of osteoporosis from 1994 may be too simplistic and outdated. In addition, bone geometry/bone strength cannot be assessed by DXA. It requires newer techniques like peripheral quantitative computer tomography (pQCT) and assessment of muscle force.

DXA in children

The use of DXA is much more problematic in children than in adults. First, the child's bone is constantly changing in mass and geometry with growth. It was assumed that bone mineralization increases with age until approximately 20–25 years of age (peak bone mass). Thereafter, bone mineral density was assumed to decline and DXA use was supposed to assess the loss of bone mineral. However, these assumptions were made based on areal bone density (g/cm²), which is not the true density from a physical perspective. Density of a material/tissue (bone) is defined as the amount of the material/tissue per volume (g/cm³), which is not directly measured by the DXA machines. The volumetric bone density in g/cm³ of the lumbar spine can be calculated using a formula, where the spine is considered as a column: $\text{BMDvol} = \text{areal BMD} [4/(\pi \times W)]$, where W = mean width of vertebral body [17, 18]. As a result we obtain the true bone mineral density in g/cm³, which interestingly enough no longer correlates with age – it remains stable during the whole age range 0–18 years [19]. This would suggest that true bone mineral density does not change with age, but it is the changing size of the bone, when the child is growing, that results in the progressive increases in areal BMD. Therefore, areal density in g/cm² correlates with age and reflects bone size – the bigger/longer the bone the higher the areal bone density. On the contrary, shorter bones yield lower areal bone density. In other words, two children of the same chronological age but different heights would have different BMD results: the smaller child would have a lower BMD whereas the taller one would have a higher BMD. Yet, the bone mineral content relative to the volume of bone is the same and the only difference is the size of the bone (height). Therefore, the patient's actual height should be taken into account in the interpretation of BMD results. However, the manufacturers of DXA machines provide us with age-related reference values only and the BMD result is given in g/cm².

This has several clinical implications:

1. Age related reference values are not sufficient to properly assess bone density in children.
2. Correction for actual height/bone size is needed.
3. Volumetric bone density is preferred.

Disregarding these notions may lead to misinterpretation of DXA and over-diagnosis of osteoporosis in children [20]. Interestingly enough, the term „osteoporosis“ has been widely used even in the pediatric literature. However, at present there are no BMD criteria for osteopenia/osteoporosis in children. Therefore, the term

„bone health“ has been increasingly used in pediatric medicine, which allows a better description of the bone morbidity seen in children. The diagnosis of bone morbidity rests on concrete clinical evidence for bone fragility: low trauma extremity and/or vertebral compression fractures rather than a given BMD Z-scores of T-score.

A DXA scan also yields the **bone mineral content** in g. This represents the absolute amount of the bone mineral measured either in the whole body or skeletal sub-regions. BMC increases with chronological age and appropriate age-related reference values are available [21]. It seems logical to assume that a higher BMC renders the bone stronger and therefore less prone to fractures; as the main purpose of bones is to provide enough strength to keep voluntary physical loads from causing spontaneous fractures. However, the relation between the BMC and bone strength is not dependent on chronological age, but rather on muscle development and strain applied to the bone. Therefore, BMC should be interpreted in relation to bone size, body height and muscle force rather than chronological age. This has led to the concept of a „muscle-bone unit“ put forward by Frost and subsequently adapted to the pediatric setting by Schönau [22].

Interpretation of DXA in view of the „muscle-bone unit“ in children

In Schönau's „functional“ view of bone development, the major driving forces of bone development (including bone density), are the mechanical challenges that result in bone tissue strain. The two main mechanical challenges, which stimulate bone development (and which are maximally operative during the pediatric years), are linear growth of the skeleton and muscle forces [3]. The former challenge, increases in bone length, results in concomitant increases in bone width in order to maintain bone strength and stability. In addition, bone strength and stability also adapts in response to muscle forces, as the muscle contractions from everyday activities routinely puts much larger loads on the skeleton than the simple effects of gravity. Based on this muscle-bone unit theory, Schönau proposes a step-wise evaluation of bone density:

1. Analysis of whether muscle mass is adequate for body height.
2. Analysis of whether bone mineral content is adequate for muscle mass.

Using this approach, one can identify primary, secondary and mixed bone defects [23, 24]. This concept of „mechanical competence“ has a significant impact on the interpretation of DXA and the diagnosis of osteoporosis in children. Rather than focusing on Z-scores and T-scores, osteoporosis has been defined as „the situation when the skeleton has not been able to withstand its mechanical challenges (growth and muscle force) due to inadequate bone mass and/or structure, resulting in atraumatic fractures“ [25]. In view of this finding, the focus of bone analysis is shifting from bone mass to bone strength [26, 27]. The term „bone health“ seems to better describe the clinical condition of the bone and encompasses a variety of bone pathologies as compared to the term of „osteoporosis“, which is mainly limited to the clinical scenario where there is demonstrated bone fragility.

„Bone health“ analysis in children with kidney disease

There are two major groups of renal patients whose bone health may be compromised. One group represents children with steroid-resistant, steroid-dependent nephrotic syndrome (NS) and systemic diseases, where the bone disease results from high-dose and long-term use of steroids. These patients suffer from steroid-induced osteoporosis, where the bone is adequately mineralized but the amount of bone tissue is decreased as a result of suppressed bone formation caused by steroids [28]. The other group includes patients with chronic kidney disease (CKD), where the bone suffers from disturbed metabolism of vitamin D and mineral metabolism,

resulting in rickets and osteomalacia. In this condition, the amount of bone tissue is adequate but the bone is not adequately mineralized. In both conditions, osteoporosis and osteomalacia, the DXA scan would show decreased BMD. In both groups it is necessary to analyze bone health and recognize early signs of bone disease in order to prevent complications, which may potentially lead to severe deformities and physical handicap if untreated.

Nephrotic syndrome/systemic diseases

Patients with NS and normal glomerular filtration rate (GFR) frequently exhibit abnormalities of calcium and vitamin D homeostasis, mainly hypocalcemia and reduced circulating vitamin D metabolites. They receive high-dose and long-term steroid treatments (3 months for initial manifestation of NS), recurrent treatments for relapses of the NS, so that the cumulative steroid dose may be quite elevated if patients are steroid-dependent or steroid-resistant. It therefore seems logical that this therapy would impact bone health in children with nephrotic syndrome or systemic diseases. In one study, 22 out of 100 children (22%) developed osteoporosis defined as a BMD value evaluated by DXA of the lumbar spine with a Z-score of 2.5 SD less than the mean [29]. Children with greater steroid doses were likely to have low BMD on follow-up [30]. However, another recent study showed that intermittent treatment with high-dose glucocorticoids during growth does not appear to be associated with deficits in the bone mineral content of the spine or whole body relative to age, bone size, sex, and degree of maturation [31]. In addition, glucocorticoid-induced increases in body mass index were associated with increased whole-body bone mineral content and maintenance of the bone mineral content of the spine [31]. These rather controversial results confirm that there may be problems with DXA interpretation in children and that the amount of bone mineral may be influenced by other factors such as body weight, lean body mass and body mass index, which should be taken into account during analysis of bone health. In fact, other authors [32, 33] also recognized the importance of lean body mass in the interpretation of total body densitometry in children.

In most studies on steroid-induced osteoporosis in nephrotic syndrome authors used DXA with Z-scores with its inherent biases and interpretation problems as described above. Therefore, the real incidence of steroid-induced osteoporosis may be overestimated by using only the DXA technique. In only one study, bone health was analyzed by a bone biopsy in 8 children with NS and normal GFR [28]. Bone histomorphometry displayed focal osteomalacia (OM) and mild increased bone resorption in most patients. The mineralization lag time, an indicator of the degree of osteomalacia, correlated with the time elapsed since the original diagnosis of NS. While the OM appears to be related to the disease process, the alterations of bone formation and the adynamic changes are likely the result of the corticosteroid therapy.

The main cause of bone disease in these patients is the prolonged use of steroids, which have several and well described adverse effects on bones and cause growth retardation. In addition, steroids may also affect muscle mass and muscle force, which may play a significant role for bone health as suggested by the new concept of the muscle-bone unit. Therefore, the correct assessment of bone health should include bone size and muscle mass in addition to bone mass. Assessment of the bone mass alone may not be sufficient to predict the risk of fractures in these patients. These concepts can be confirmed by anecdotal reports of patients with steroid-induced vertebral fractures detected on classical X-ray whereas the DXA Z-scores of the lumbar spine were completely normal [34].

Chronic kidney disease/kidney transplantation

Recent analysis showed that bone disease remains a significant

problem in children with chronic kidney disease (CKD) [35]. Nearly one third of children with end-stage renal diseases (ESRD) have clinical signs of metabolic bone disease and this accounts for both dialysis and transplant recipients. Metabolic bone disease represents a spectrum of skeletal lesions that range from high-turnover to low-turnover bone disease [36]. Bone disease manifestations in children with CKD include metabolic acidosis, renal osteodystrophy, malnutrition, and disturbances in the insulin growth factor (IGF)/growth hormone (GH) relationship, growth retardation and the development of bone deformities.

Osteopenia was documented in 61.9% of pre-dialysis patients and 59.1% patients with ESRD [37]. However, bone density was assessed by DXA and results may be again biased by interpretation problems as also pointed out by Chesney [38]. DXA does not allow the differentiation between cortical and trabecular bone. It is therefore not clear whether reduced bone density measured by DXA is due to reduced density of the trabecular or cortical bones. To answer this question, one has to use peripheral quantitative computer tomography (pQCT), which measures bone density of the peripheral skeleton and this technology can differentiate between the cortical and trabecular bones. Using this method, Ruth et al. [39] showed that the radial bone had an inadequately thin cortex in relation to muscular force in pediatric renal transplant recipients. As a consequence of cortical thinning, the Strength-Strain Index that reflects the combined strength of trabecular and cortical bone was reduced in these patients. Yet, bone mineral density of the forearm was not decreased. This is in contrast to several papers concluding that there is loss of bone density after kidney transplantation [40–42]. However, the perceived prevalence of osteopenia among pediatric kidney transplant recipients differs using analysis based on chronological age, height-age, or gender-matched reference data [43]. Also, long-term analysis showed that volumetric bone density is not severely affected at 5 to 10 years post kidney transplantation [44]. All these controversial literature reports raise the question whether the analysis of bone density/bone mass with DXA is clinically relevant. It seems that the recently proposed term „bone health“ is more appropriate and better describes the condition of the bone. A proper assessment of bone health cannot be done using DXA only. Other methods like pQCT are needed to better assess bone quality and geometry. This method also enables us to obtain information on muscles, which seem to play a significant role in bone development and bone health. A two-step diagnostic algorithm has been proposed by Schönau et al. to differentiate between primary bone or muscle disease [23].

Conclusion

DXA has been widely used for the diagnosis of osteoporosis. Children with kidney disease often present with growth retardation, which necessitates the correction of DXA results by actual height. Even after correction for height and bone size, DXA may not be the optimal method for bone analysis in children, as it does not differentiate between cortical and trabecular bones. DXA results should be interpreted with caution in children with kidney diseases. Only limited information can be obtained from DXA on muscle mass, which seems to play a significant role for bone density and bone strength. The use of modern devices such as pQCT is recommended to better assess bone health in children. In all circumstances, clinical correlate is mandatory and the existence of the classical X-ray should not be forgotten.

Acknowledgment

The author thanks Darlene Poulin, administrative assistant to the Division of Pediatric Nephrology at the Children's Hospital of Eastern Ontario, for her editorial assistance in the preparation of this manuscript.

References

1. Geusens PP. Review of guidelines for testing and treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2003;1:59–65.
2. Faulkner KG, Orwoll E. Implications in the use of T-scores for the diagnosis of osteoporosis in men. *J Clin Densitom* 2002;5:87–93.
3. Schönau E. The peak bone mass concept: is it still relevant? *Pediatr Nephrol* 2004;19:825–31.
4. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2004;7:1–6.
5. Mazess RB, Peppler WW, Chesnut CH, et al. Total body bone mineral and lean body mass by dual-photon absorptiometry. II. Comparison with total body calcium by neutron activation analysis. *Calcif Tissue Int* 1981;33:361–3.
6. Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Heymsfield SB. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a „gold standard“. *Am J Clin Nutr* 1993;58:589–91.
7. Braillon PM, Salle BL, Brunet J, et al. Dual energy x-ray absorptiometry measurement of bone mineral content in newborns: validation of the technique. *Pediatr Res* 1992;32:77–80.
8. Chan GM. Performance of dual-energy x-ray absorptiometry in evaluating bone, lean body mass, and fat in pediatric subjects. *J Bone Miner Res* 1992;7:369–74.
9. Fukunaga M, Tomomitsu T, Ono S, et al. Determination of vertebral bone mineral density with new dual energy X-ray absorptiometry using multiple detectors: fundamental studies. *Radiat Med* 1992;10:39–43.
10. Mazess RB, Hanson JA, Payne R, et al. Axial and total-body bone densitometry using a narrow-angle fan-beam. *Osteoporos Int* 2000;11:158–66.
11. Selby P. Postmenopausal osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2004;2:101–6.
12. Miller PD. Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Osteoporos Rep* 2005;3:5–12.
13. Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2456–65.
14. Genant HK, Cooper C, Poor G, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10:259–64.
15. Siminoski K, Leslie WD, Frame H, et al. Recommendations for bone mineral density reporting in Canada. *Can Assoc Radiol J* 2005;56:178–88.
16. McClung MR. The relationship between bone mineral density and fracture risk. *Curr Osteoporos Rep* 2005;3:57–63.
17. Braillon PM. Volumetric bone mineral density derived from dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Nucl Med Commun* 1999;20:106.
18. Kröger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992;17:75–85.
19. Glastre C, Braillon P, David L, et al. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1330–3.
20. Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr* 2004;144:253–7.
21. Braillon PM, Cochat P. Analysis of dual energy X-ray absorptiometry whole body results in children, adolescents and young adults. *Appl Radiat Isot* 1998;49:623–4.
22. Frost HM, Schönau E. The „muscle-bone unit“ in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:571–90.
23. Schoenau E. The „functional muscle-bone unit“: a two-step diagnostic algorithm in pediatric bone disease. *Pediatr Nephrol* 2005;20:356–9.
24. Schoenau E. From mechanostat theory to development of the „Functional Muscle-Bone-Unit“. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5:232–8.
25. Ward LM, Glorieux FH. The spectrum of osteoporosis. In: *Pediatric bone diseases*. Eds F.H. Glorieux, H. Juppner and J. Pettifor. Elsevier Science, 2003, 401–442.
26. Seeman E. From density to structure: growing up and growing old on the surfaces of bone. *J Bone Miner Res* 1997;12:509–21.
27. Seeman E. Periosteal bone formation—a neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med* 2003;349:320–3.
28. Freundlich M, Jofe M, Goodman WG, Salusky IB. Bone histology in steroid-treated children with non-azotemic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:400–7.
29. Gulati S, Godbole M, Singh U, et al. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am J Kidney Dis* 2003;41:1163–9.
30. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, et al. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1598–603.
31. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, et al. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:868–75.
32. Höglér W, Briody J, Woodhead HJ, et al. Importance of lean mass in the interpretation of total body densitometry in children and adolescents. *J Pediatr* 2003;143:81–8.
33. Crabtree NJ, Kibirige MS, Fordham JN, et al. The relationship between lean body mass and bone mineral content in paediatric health and disease. *Bone* 2004;35:965–72.
34. Feber J, Ward LM, Rauch F, et al. Bone mineral density assessed by DXA may not be reduced in children with bone fragility due to steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:C9.

35. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005;20:849–53.
36. Salusky IB, Kuizon BG, Jüppner H. Special aspects of renal osteodystrophy in children. *Semin Nephrol* 2004;24:69–77.
37. Bakr AM. Bone mineral density and bone turnover markers in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1390–3.
38. Chesney RW. Bone mineral density in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease: how to interpret the scans. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17 Suppl 4:1327–32.
39. Rüdth EM, Weber LT, Schoenau E, et al. Analysis of the functional muscle-bone unit of the forearm in pediatric renal transplant recipients. *Kidney Int* 2004;66:1694–706.
40. Feber J, Cochat P, Braillon P. Bone mineral density in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000;14:654–7.
41. Acott PD, Crocker JF, Wong JA. Decreased bone mineral density in the pediatric renal transplant population. *Pediatr Transplant* 2003;7:358–63.
42. el-Husseini AA, el-Agroudy AE, Wafa EW, et al. Bone mineral density in live related kidney transplant children and adolescents. *Int Urol Nephrol* 2004;36:95–100.
43. Saland JM, Goode ML, Haas DL, et al. The prevalence of osteopenia in pediatric renal allograft recipients varies with the method of analysis. *Am J Transplant* 2001;1:243–50.
44. Feber J, Filler G, Cochat P. Is decreased bone mineral density in pediatric transplant recipients really a problem? *Pediatr Transplant* 2003;7:342–4.

INFORMACE

Oznámení pro autory

S potěšením si dovoluujeme oznámit, že časopis *Osteologický bulletin* bude počínaje číslem 1/2006 za odborné příspěvky (původní práce, přehledné články, kazuistiky) přijaté do tisku vyplácet autorské honoráře.

Redakce

Poděkování recenzentům za rok 2005

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc.
Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
MUDr. Petr Bubeníček, CSc.
MUDr. Zdeněk Dítě
Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc.
Doc. MUDr. Janusz Feber
MUDr. Josef Gut
MUDr. Tomáš Hála
MUDr. Daniela Chroustová
MUDr. Pavel Koranda, CSc.

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.
Prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.
MUDr. Ivo Sotorník, DrSc.
MUDr. František Šenk
Doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc.
MUDr. Jitka Vokrouhlická
MUDr. Václav Vyskočil, PhD.
Doc. MUDr. Pavel Živný, CSc.
Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.

Členové společnosti SMOS mají zahrnuto předplatné tištěné verze časopisu *Osteologický bulletin* ve svém členském příspěvku. Elektronická verze (fulltext) časopisu, bude členům SMOS volně přístupná po registraci na webových stránkách SMOS (www.smos.cz).

Ibandronát – nový bisfosfonát v léčbě postmenopauzální osteoporózy, jeho postavení mezi bisfosfonáty a výsledky klinických studií

V. VYSKOČIL

Osteocentrum Fakultní nemocnice Plzeň

SOUHRN

Vyskočil V.: **Ibandronát – nový bisfosfonát v léčbě postmenopauzální osteoporózy, jeho postavení mezi bisfosfonáty a výsledky klinických studií**

Autor se v úvodu zabývá komplikacemi po osteoporotické zlomenině, kdy riziko úmrtí 50leté ženy na karcinom prsu je stejné jako úmrtí na zlomeninu kyčelního kloubu. Osteoporóza je zvláště u žen na prvním místě jako důvod hospitalizace v zemích Evropské unie. Velmi důležitou součástí efektivity péče je stejně jako u ostatních chronických onemocnění adherence pacienta k léčbě. Velmi významnou součástí zlepšení adherence je optimální dávkování a možnost prodloužení dávkovacího intervalu. Ibandronát je bisfosfonát 3. generace testovaný v mnoha studiích.

V randomizované dvojité zaslepené studii BONE u žen s postmenopauzální osteoporózou se denzita kostního minerálu (BMD) bederní páteře a proximálního femuru se zvýšila po 3 letech podávání 2,5 mg ibandronátu denně o 6,5 %, resp. 3,4 %, ve skupině s intermitentním dávkováním o 5,7 %, resp. 2,9 %. Zvýšení BMD u obou skupin bylo v porovnání se skupinou kontrolní (1,3 % resp. -0,7 %) signifikantně vyšší (vždy $p < 0,0001$). Relativní riziko pro nové zlomeniny obratle bylo sníženo o 62 % (denní dávkování) a 50 % (intermitentní dávkování), což je největší relativní snížení ze všech bisfosfonátů používaných k léčbě osteoporózy. Pro skupinu pacientek s T-skóre < -3 bylo prokázáno snížení rizika nonvertebrálních fraktur o 69 % ($p = 0,0122$). Ibandronát byl tedy prvním perorálním bisfosfonátem, u kterého byla prokázána možnost prodloužit dávkovací interval na dobu delší než jeden týden. Na výsledky navazovala studie MOBILE, která hledala nejvhodnější dávku p. o. ibandronátu pro podávání jedenkrát měsíčně. Primární cíl nárůstu BMD splnily všechny tři zkoumané měsíční dávky a dávka 150 mg měsíčně ve srovnání s denní formou 2,5 mg vykazovala signifikantně vyšší nárůst BMD v oblasti bederní páteře: 4,9 % vs. 3,9 % na hladině významnosti $p < 0,001$.

Ibandronát je jedním z bisfosfonátů, který má rovněž intravenózní formu. Studie DIVA hodnotila, zda je podávání i. v. ibandronátu v dávce 2 mg jedenkrát za 2 měsíce nebo 3 mg jedenkrát za 3 měsíce srovnatelně účinné s dávkováním 2,5 mg denně p. o., jehož účinnost v léčbě osteoporózy již byla potvrzena. Oba i. v. režimy již po prvním roce léčby vykazaly dokonce signifikantně ($p < 0,001$) vyšší nárůst BMD L-páteře a proximálního femuru než denní dávkování (2 mg/2 měsíce: 5,1 %, resp. 2,8 %; 3 mg/3 měsíce: 4,8 %, resp. 2,4 %; 2,5 mg denně: 3,8 %, resp. 1,8 %). Z hlediska suprese CTX byly režimy srovnatelné mezi sebou i s ostatními bisfosfonáty.

Ibandronát má přinejmenším srovnatelnou účinnost s ostatními aminobisfosfonáty a vynikající celkovou bezpečnost.

Prodloužení dávkovacího intervalu může zlepšit adherenci pacientek k léčbě a tím i terapeutické výsledky.

Klíčová slova: morbidita – mortalita – adherence – 3. generace bisfosfonátů – BONE studie – MOBILE studie.

SUMMARY

Vyskočil V.: **Ibandronate – the new bisphosphonate in the treatment of osteoporosis; its position among other bisphosphonates results of clinical trials**

In the introduction the author discusses complications of osteoporotic fractures showing that mortality rate of 50-year-old women due to breast cancer is as high as mortality rate due to hip fracture. Osteoporosis, especially in women, is number one cause of hospitalization in the European Union countries. Very important part of treatment efficacy similar to other chronic conditions is the patient's adherence to the treatment. A crucial contributor to the adherence is an optimum dosage and possibility to extend dosage interval. Ibandronate is a third generation bisphosphonate tested in many trials. A randomized double blind BONE trial in women with postmenopausal osteoporosis suggested that 3 year daily ibandronate 2.5 mg administration resulted in an increase of lumbar spine BMD by 6.5 % and proximal femur BMD by 3.4 %, while in the group with intermittent dosage corresponding BMD increased by 5.7 % and 2.9 %, respectively. BMD in both groups when compared to the control group (1.3 % and -0.7 %, respectively) was significantly higher (all $p < 0.0001$). Relative risk of a new vertebral fracture was reduced by 62 % (daily dosage) and 50 % (intermittent dosage), which is the highest reduction among all bisphosphonates used in osteoporosis treatment. Risk reduction of nonvertebral fractures by 69 % ($p = 0.0122$) was demonstrated in a group of patients with T-score < -3 SD. Ibandronate was therefore the first oral bisphosphonate, which demonstrated efficacy even with dosage interval extended beyond one week. Subsequent MOBILE trial investigated the optimum dosage of oral ibandronate in once per month administration. Primary outcome of BMD increase was met in all three tested monthly dosages and dosage 150 mg monthly in comparison with dosage 2.5mg daily yielded significantly higher increase of BMD in lumbar spine: 4.9 % vs. 3.9 % with significance level $p < 0.001$.

Ibandronate is one of the bisphosphonates that also has intravenous form. DIVA trial evaluated if intravenous ibandronate 2 mg once every 2 months or 3 mg once every 3 months has efficacy comparable to daily oral dosage 2.5 mg, whose efficacy has been already established in the osteoporosis treatment. Both intravenous dosing regimes after the first year of treatment resulted in significantly ($p < 0.001$) higher increase of BMD of lumbar spine and proximal femur compared to daily dosage (2 mg/bimonthly: 5.1 % and 2.8 %, respectively; 3 mg/quarterly: 4.8 % and 2.4 %, respectively; 2.5 mg daily: 3.8 % and 1.8 %, respectively). All regimes were comparable one to another regarding CTX suppression and also with other bisphosphonates.

Ibandronate has efficacy at least comparable to other aminobisphosphonates and it has an excellent general safety.

Extending dosage interval may improve patient's adherence to the treatment and hence also therapeutical results.

Key words: morbidity – mortality – adherence – 3rd generation bisphosphonates persistence – Bone trial – MOBILE – the highest reduction of vertebral fractures among bisphosphonates.

Osteologický bulletin 2005;10(4):101–105

Adresa: MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Osteocentrum, II. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, E. Beneše 13, tel.: 377 402 912, e-mail: vyskocil@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 14. 11. 2005

Úvod

Definice osteoporózy

Osteoporóza je značně rozšířené chronické a handicapující onemocnění, které je charakterizováno nízkou kostní hmotou a poruchou mikroarchitektoniky kostní tkáně, vedoucí ke zvýšenému riziku vzniku zlomenin, především v oblasti kyčle, páteře a předloktí [1].

Toto onemocnění bohužel nemá žádné časné varovné příznaky, osteoporóza je tudíž zpravidla diagnostikována, až když dojde ke zlomenině. Léčba je tak zahajována až v pokročilé fázi choroby.

Nejzávažnější z hlediska mortality je zlomenina kyčle. Riziko úmrtí ženy na zlomeninu kyčle v 50 letech je stejné jako na karcinom prsu, tzn. 2,8 % [2].

Odhaduje se, že jedna ze tří žen během svého života utrpí jednu zlomeninu v důsledku osteoporózy, což většinou končí sníženou soběstačností a schopností sebeobsluhy a také zvýšením nemocnosti s přímými peněžními výdaji např. v USA mezi 10 a 15 miliardami dolarů ročně.

Podle zprávy expertů IOF u padesátileté ženy dosahuje riziko, že do konce svého života prodělá zlomeninu v oblasti proximálního femuru 17,5 % a na kterémkoliv místě skeletu až 40 % [3].

Celoživotní riziko zlomeniny dolního konce radia a ulny je u žen 16 %, což je podobné jako u zlomenin kyčle [4].

Po prodělané zlomenině kyčelního kloubu umírá v prvním roce 12–40 % žen v závislosti na předchozí mobilitě před operací a přidružených chorobách a to i přes pokroky v chirurgickém ošetření zlomenin a zkracování intervalu úraz – operace. U mužů je situace dokonce ještě dramatičtější: po 2 letech od operace přežívá pouze 37 % pacientů ve srovnání s 88 % ve stejné věkové kontrolní skupině [5].

Po 45. roce znamenají kyčelní fraktury vyšší počet obsazených nemocničních lůžek než jiné nemoci u žen, včetně karcinomu prsu a diabetu. U žen je osteoporóza jako příčina hospitalizace na prvním místě [6].

Z důvodu dobré účinnosti v prevenci vzniku zlomenin a tolerance se aminobisfosfonáty stávají lékem první volby u léčby postmenopauzální osteoporózy. Pro optimální výsledky je potřeba jejich dlouhodobého podávání. Velké množství důkazů naznačuje, že současná dávkování léku, týdenní a denní, nemusí být zcela optimální a vynechání medikace může narušit výsledek léčby. Důkazy z jiných studií chronických chorob potvrzují, že nižší frekvence dávkování zlepšuje výsledky léčby.

Spolupráce pacientů při léčbě osteoporózy

Stejně jako u jiných chronických onemocnění, je i u osteoporózy nesmírně důležitá adherence pacientů k léčbě. Adherence zahrnuje 2 složky: compliance a perzistence.

Kompliance se týká toho, jakou dobu je lék používán. Obvykle je odhadována jako podíl doby, kdy je pacientka „chráněna“ lékem, na základě údajů o opakovaném užívání. Obecně se za dobrou complianci považuje hodnota nad 80 %. Perzistence je definována jako doba od zahájení léčby do ukončení ev. přerušení léčby a vychází z definované doby přerušení nebo odstupu od posledního užití léku, např. pacientka není perzistentní, nevezme-li další dávku do 30 dnů od poslední užití dávky. Perzistence se udává jako počet dnů léčby, nebo podíl léčených pacientek v daný čas, např. za 1 rok.

Adherence pacientek k léčbě je základním prvkem při efektivní kontrole chronických chorob, protože nízká adherence ohrožuje výsledek léčby, resp. znamená, že pacientka není danou léčbou chráněna a celkový efekt léčby se tak ztrácí.

Perzistence u zavedených léků pro léčbu osteoporózy je suboptimální. Uvádí se, že v průběhu prvních 6–7 měsíců přeruší léčbu u hormonální substituční terapie (HRT) 25 %, u raloxifenu (RAL) 18 % a bisfosfonátů (dále jen BF) 17 % pacientek [7]. Podle jiných zdrojů je podíl pacientů nepřerušujících léčbu po jednom roce u jednodenních lékových forem rovněž nízký: HRT mezi 23,5–30,7 %, BF 24,4 % a RAL dokonce jen 17,9 % [8]. Špatná adherence má za následek nižší nárůst denzity kostního minerálu (dále jen BMD) a zvyšuje riziko fraktur až o 16 % [9].

V případě BF se po zavedení týdenních dávkovacích forem zlepšila roční perzistence ze 31,7 na 44,2 %, nicméně i nadále zůstává nedostatečná [10].

Nejčastějšími důvody přerušení léčby jsou nežádoucí gastrointestinální účinky (GIT), špatná informovanost lékařem nebo nepohodlné dávkovací schéma. Jednou z cest jak zlepšit adherenci k léčbě je prodloužení dávkovacího intervalu z denního na týdenní či měsíční.

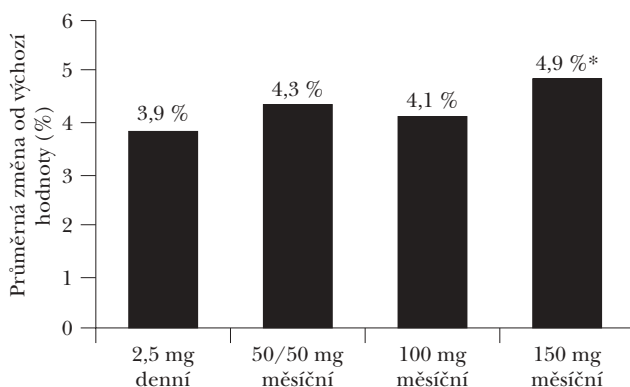
Bisfosfonáty v léčbě osteoporózy

Základní společnou vlastností BF je vazba fosfor-uhlík-fosfor (proto název pyrofosfáty P-C-P) a liší se jen substituenty na postranních řetězcích, které určují jejich relativní účinnost. Ta je určována koncentrací BF, inhibující kostní resorpci u krys a jako základ byla zvolena koncentrace etidronátu [11].

V současné době jsou v různých zemích k dispozici: etidronát (ETI), kloridronát (CLO) (1. generace BF), pamidronát (PAM), alendronát (ALN) – 2. generace BF a zástupci 3. generace – tiludronát (TIL), risedronát (RIS) a nově v několika lékových formách

Obr. 1

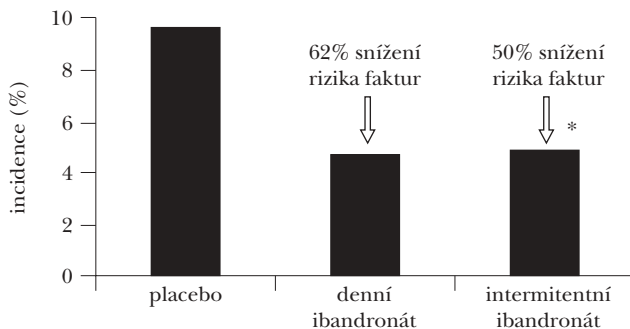
Hlavní cíl splněn u všech měsíčních dávek ibandronátu



*p = 0,002 vs. denní orální ibandronát (2,5 mg) po 1 roce (analýza PP)
Údaje: Miller P, et al. J Bone Miner Res 2004;19 (dod. 1):S94

Obr. 2

Snížení incidence nových vertebrálních fraktur u denního i intermitentního podávání (ITT)



*p < 0,0005 vs. placebo
Chesnut CH, et al. J Bone Miner Res 2004;19:1241–9

perorální i injekční ibandronát (IBA). Zolendronát (ZOL), který patří rovněž k 3. generaci je zatím užíván jen v onkologických indikacích a u hyperkalcémie. U nás byl dosud (kromě klinických studií) IBA používán pouze pro onkologické indikace, kde má zcela jedinečné výsledky v léčbě kostních metastáz s vynikajícím profilem bezpečnosti týkajícím se renálních funkcí [12,13]. Vzhledem k tomu, že měsíční perorální IBA (150 mg tbl) byl v září 2005 zaregistrován v EU, lze očekávat, že v příštím roce bude i u nás dostupný pro léčbu postmenopauzální osteoporózy.

Rozdělení BF na I.–III. generaci vyplývá z chemického složení BF, je odvozené od složení postranních řetězců a nemá souvislost s relativní potencí či účinností BF [14]. Ve stejné, např. 3. generaci, najdeme IBA, RIS a ZOL s výrazně rozdílnou potencí účinku. Potence BF je determinována dvěma modalitami: inhibicí enzymatickou a vazbou ke kostnímu minerálu.

Enzymatickou inhibicí myslíme vliv na farnesylfosfatázu, tzn. koncentraci bisfosfonátu, která vede k 50% redukcí aktivity tohoto enzymu. Afinitou ke kostnímu minerálu myslíme vazbu BF na kostní tkáň a jeho následné uvolňování. Nejdůležitějším efektem BF je inhibice aktivovaných osteoklastů (děje se tak útlumem proteosyntézy, poklesem uvolňování lysozomálních enzymů, snížením aktivity endogenní pyrofosfatázy, poklesem tvorby prostaglandinů, poklesem aktivity glykolýzy a snížením tvorby kyseliny mléčné, která upravuje pH mikroprostředí na hodnoty optimální pro resorpci kostí). Zároveň je pozorován i kvantitativní pokles počtu osteoklastů přímým cytotoxickým účinkem na osteoklasty a také inhibicí dozrávání prekursorů osteoklastů. BF tedy brání odbourávání kostní hmoty a zároveň zvyšují délku přežívání osteoblastů [15].

Obě tyto vlastnosti jsou příznivé. Selektivita BF je důležitá pro afinitu ke kosti, tzn., že působí výhradně v oblasti skeletu a to především v místě zvýšené resorpce. Pro tuto selektivitu není zatím jednoznačně vysvětlení. Endokrinní funkce jednotlivých orgánů není BF na rozdíl od jiných antiresorpčních léčiv ovlivněna. Při vývoji vyšších generací BF dochází ke zvyšování antiresorpčních účinků a tím i potlačování až eliminaci negativního efektu na mineralizaci a riziko vzniku osteomalacie.

Přínos Ibandronátu pro léčbu osteoporózy

Farmakologické údaje:

Chemické a fyzikální vlastnosti

Strukturní vzorec: $C_9H_{22}NNaO_7P_2 \cdot H_2O$, monosodná sůl kyseliny 3-(N-methyl-N-pentyl) amino-1-hydroxypropan-1,1-difosfonové.

Farmakodynamickým účinkem kyseliny ibandronové je inhibice kostní resorpce. Prodlužuje se proto období sekundární mineralizace kosti a kost se tak stává tvrdší. Zvířecí modely potvrzují, že kyselina ibandronová je vysoce účinným inhibitorem aktivity osteoklastů. U rostoucích potkanů nebyly prokázány žádné známky porušené mineralizace, a to dokonce ani v dávkách 5 000krát vyšších než je dávka nezbytná pro léčbu osteoporózy [16].

Histologické a histomorfometrické vyšetření vzorků kosti získané biopsií v klinických studiích s IBA neprokázalo poruchy mineralizace kosti a dokumentovalo zachování mikroarchitektury kosti [17].

Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Podobně jako u jiných aminoBF je absorpce IBA ze střeva po perorálním podání nízká (0,6 %) a klesá až o 90 %, pokud se tableta nebere nalačno. Strava přijatá po více než hodině od podání tablety už absorpci IBA neovlivňuje. Maximum koncentrace IBA v plazmě až do perorální dávky 50 mg závisí na dávce a je ho dosaženo průměrně po 60 minutách od podání léku. Časné dosažení plazmatické koncentrace se však rychle snižuje a dosahuje 10 % vrcholových hodnot během 3 a 8 hodin po intravenózním, resp. perorálním podání [16].

Distribuce:

Konečný distribuční objem u člověka je alespoň 90 l. Během 2 hodin po podání léku se do kostí distribuuje 40–50 % absorbovaného množství IBA. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 85–87 %.

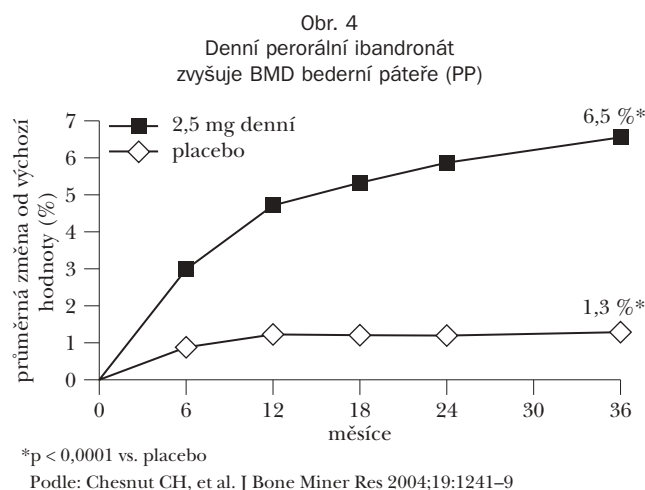
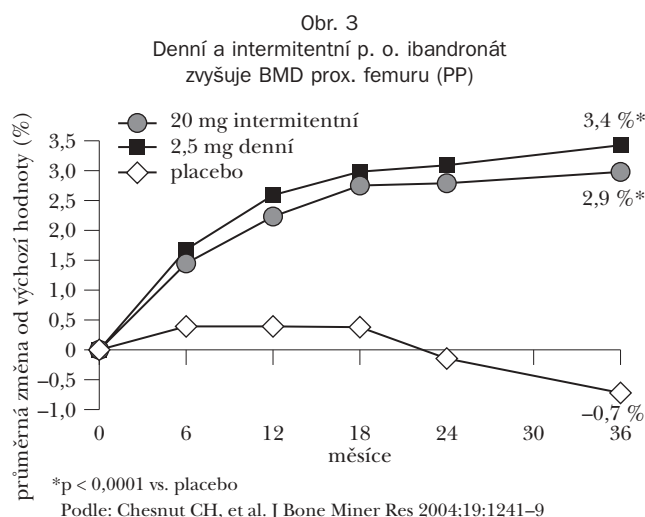
Metabolismus:

Metabolizace kyseliny ibandronové nebyla prokázána u zvířat ani u lidí.

Eliminace:

Absorbovaný podíl kyseliny ibandronové je odstraněn z cirkulace vychytáním v kosti (absorpce v kosti je odhadována u postmenopauzálních žen na 40–50 %) a zbývající podíl je vyloučen v nezměněném stavu ledvinami. Celková clearance kyseliny ibandronové je nízká, s průměrnými hodnotami v rozmezí 84–160 ml/min. Renální clearance (zhruba 60 ml/min u zdravých postmenopauzálních žen) odpovídá za 50–60 % celkové clearance a je v relaci s clearance kreatininu. Rozdíl mezi celkovou a renální clearance odráží vychytávání přípravku kostí. Poločas eliminace IBA z kostí je kolem 1 roku [18].

Clearance IBA u pacientů se zhoršenými funkcemi ledvin je tedy pomalejší než u zdravých osob, nicméně u pacientů s mírnou nebo středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná úprava dávky. Pro nedostatečné klinické zkušenosti není přípravek doporučován pro pacienty s těžkou renální insuficiencí. Játra nemají významnou úlohu v clearance kyseliny ibandronové, která není metabolizována, ale je vylučována



ledvinami a absorbována v kostech. U pacientů s jaterní insuficiencí není tedy úprava dávky nutná.

Randomizované dvojité zaslepené studie

IBA byl testován v mnoha studiích, jejichž primárním cílem bylo zjistit účinnost IBA v prevenci zlomenin a optimální denní dávkování. Příkladem je studie II. fáze, které se zúčastnilo 180 žen nejméně 10 let po menopauze, rozdělených do 5 skupin léčených p.o. IBA 0,25; 0,5; 1; 2,5 nebo 5 mg/denně, u kterých bylo dosaženo nárůstu BMD větší než 4,6 % v bederní páteři ($p < 0,001$). V ostatních lokalizacích proximálního femuru se pohyboval nárůst od 1,3 % do 3,5 % ($p < 0,03$ do $p < 0,002$). Poklesy markerů kostního obrátu odpovídaly použité dávce, přičemž výsledky u 2,5 mg i 5 mg denně se ve všech sledovaných parametrech od sebe signifikantně nelišily [19].

Studie BONE je randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, do které bylo zařazeno 2 946 postmenopauzálních pacientek (prům. věk 69 let) s BMD T skóre $\leq -2,0$ SD v oblasti lumbální páteře a anamnézou 1–4 prodělaných vertebrálních fraktur.

Pacientky dostávaly placebo, nebo perorální IBA podávaný buď denně v dávce 2,5 mg, nebo intermitentně (20 mg ob den, 12 dávek, pauza, opakování po 3 měsících) s cílem prokázat účinek střídavé dávky 20 mg orálního IBA na snížení rizika nové zlomeniny obratle. Při srovnání obou dávkovacích schémat IBA se nárůst BMD signifikantně nelišil. BMD bederní páteře a proximálního femuru se zvýšila po 3 letech podávání 2,5 mg IBA o 6,5 %, resp. 3,4 %, ve skupině s intermitentním dávkováním o 5,7 %, resp. 2,9 %. Zvýšení BMD u obou skupin bylo v porovnání se skupinou kontrolní (1,3 % resp. $-0,7$ %) signifikantně vyšší (vždy $p < 0,0001$) (obr. 1 a 2).

Relativní riziko pro nové zlomeniny obratle bylo sníženo o 62 % (denní dávkování) a 50 % (intermitentní dávkování), což je největší relativní snížení ze všech bisfosfonátů používaných k léčbě osteoporózy [20]. Např. po 3 letech léčby denním ALN [21] či RIS [22] bylo snížení relativního rizika vzniku nové vertebrální fraktury do 50 % resp. 49 %.

Snížení relativního rizika vzniku nonvertebrálních fraktur nedosahovalo ve studii statistické významnosti. Tento výsledek lze vysvětlit charakteristikou populace pacientek, která měla ve studii BONE relativně vysoké hodnoty BMD v oblasti proximálního femuru v porovnání se skupinami ve studiích jiných bisfosfonátů. Například průměrná BMD krčku femuru v této studii (0,63 až 0,64 g/cm²) byla téměř o 10 % vyšší než ve studii FIT 1 s ALN (0,56 g/cm²) [23]. Tomu odpovídá i nižší riziko zlomenin, které

může být odvozeno z incidence nových vertebrálních fraktur v placebové skupině. Srovnáme-li incidence fraktur v placebových skupinách ve studii BONE a studii FIT 1 (9,6 % a 15 % po 3 letech), je zřejmé, že v případech studie BONE se jedná o populaci se zřetelně nižším rizikem.

Analýza výsledků rizikovější skupiny pacientek (T-skóre < -3 SD v oblasti krčku femuru) prokázala snížení rizika nonvertebrálních fraktur o 69 % ($p = 0,0122$).

Ve studii BONE stejná kumulativní dávka (225–240 mg každé 3 měsíce) navodila srovnatelné zlepšení BMD, snížení rizika zlomenin, stejně jako obdobné změny markerů kostní remodelace. IBA byl tedy prvním perorálním bisfosfonátem, u kterého byla prokázána možnost prodloužit dávkovací interval na dobu delší než jeden týden (obr. 3).

Po 3 letech snížily intermitentní dávky orálního IBA relativní riziko zlomeniny o 50 % pro nové zlomeniny obratle ($p = 0,0006$), o 48 % pro nové klinické zlomeniny obratle ($p = 0,0143$) a o 50 % pro nové nebo zhoršující se zlomeniny obratle ($p = 0,0005$). U pacientů s T skóre $< -3,0$ SD v krčku stehenní kosti došlo ke 49 % redukci osteoporotických klinických zlomenin. IBA je prvním perorálním bisfosfonátem, u kterého byla prokázána možnost prodloužit dávkovací interval na dobu delší než jeden týden.

Tolerance u všech použitých dávek byla ve všech případech srovnatelná s placebem.

Vzhledem k předpokládanému vlivu méně frekventovaných dávek IBA na adherenci k léčbě byla provedena randomizovaná dvojité zaslepená studie I. fáze ve srovnání s placebem MOPS (Monthly Oral Pilot Study). Jednalo se o pilotní studii hodnotící bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a farmakodynamiku IBA podávaného 1x měsíčně postmenopauzálním ženám. Zařazeno bylo 144 pacientek. Tento počet byl rozdělen do skupin: 1x měsíčně placebo, 50 mg, 100 mg, nebo 150 mg IBA p.o.

Léčebné skupiny byly vyrovnané ve smyslu věku, hmotnosti a výšky. Nicméně vzhledem k tomu, že nebyla definována vstupní hodnota BMD, vznikl poměrně různorodý soubor, kdy některé pacientky byly jasně osteoporotické a jiné osteopenické a další zcela v normě vyjádřeno hodnotami BMD bederní páteře.

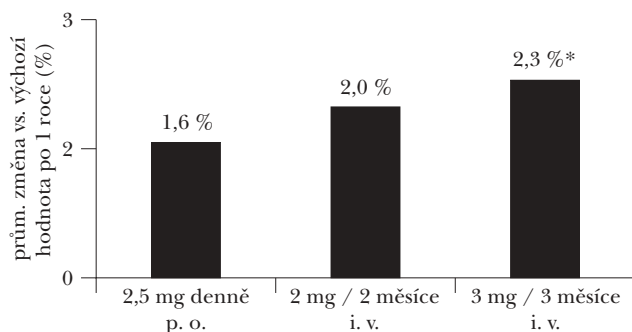
Ve zkoumaných dávkách byl IBA dobře snášen podobně jako placebo. Nebyla zaznamenána závislost mezi dávkou podávaného léku a množstvím nežádoucích účinků. Většina nežádoucích účinků byla středního až lehkého průběhu a šlo o zcela typické reakce u BF. Nebyly zaznamenány významné změny v laboratorních parametrech ve vztahu k placebu. Stejně tak u vyšších dávek IBA nebyly zaznamenány změny v hepatálních či renálních funkcích a ani v hladinách kalcia a parathormonu (dále jen PTH). Počet pacientek s příznaky podobnými chřipce byl obdobný jako u placeba i skupiny aktivně léčené.

Celkový počet nežádoucích účinků v horní části GIT během léčby byl srovnatelný ve všech skupinách [24].

Studie MOBILE, randomizovaná, dvojité zaslepená multicentrická studie, do které bylo zařazeno 1 609 žen s postmenopauzální osteoporózou, hledala nejvhodnější dávku p.o. IBA pro podávání jedenkrát měsíčně. Porovnávala mezi sebou 4 režimy léčby (2,5 mg denně, 50 mg 2 po sobě následující dny v měsíci, jednou měsíčně 100 mg podaných v jednom dni, jednou měsíčně 150 mg podaných v jednom dni). Cílem bylo zjistit, zda dávkování jednou měsíčně nemá horší účinek než podávání IBA denně v dávce 2,5 mg (průkaz tzv. non-inferiority/ekvivalence). Primární cíl nárůstu BMD splnily všechny tři zkoumané měsíční dávky a dávka 150 mg měsíčně ve srovnání s denní formou 2,5 mg vykazovala signifikantně vyšší nárůst BMD v oblasti bederní páteře 4,9 % vs. 3,9 % na hladině významnosti $p < 0,001$. Ekvivalentní stav byl naměřen v oblasti kyčle, kdy byl nárůst 3,1 % vs. 2,0 % a v krčku stehenní kosti 2,2 % vs. 1,7 %. V trochanterické krajině, kde lze zaznamenat nejlepší odpověď na léčbu BF, byl nárůst 4,6 % vs.

Obr. 5

V porovnání s denní perorální formou vykazuje intravenózní ibandronát větší nárůst BMD krčku femuru (PP)



* $p < 0,05$ vs. 2,5 mg denně
Recker RR. ACR 2004

3,2 %. Z hlediska odpovědi na léčbu, která byla sledována pomocí předem definovaného snížení sérového CTx -50% a -70% odpovídá na léčbu měsíční formou IBA signifikantně vyšší podíl pacientů $p < 0,05$ a $p < 0,001$ ve srovnání s denním podáním.

Výskyt nežádoucích účinků, zejména pak GIT obtíží, byl srovnatelný ve všech testovaných skupinách [25] (obr. 4).

Studie **DIVA** hodnotila, zda je podávání i.v. IBA v dávce 2 mg jedenkrát za 2 měsíce nebo 3 mg jedenkrát za 3 měsíce srovnatelně účinné jako dávkování 2,5 mg denně p.o., jehož účinnost v léčbě osteoporózy již byla dříve potvrzena. Oba i.v. režimy již po prvním roce léčby vykazaly dokonce signifikantně ($p < 0,001$) vyšší nárůst BMD L-páteře a proximálního femuru, než denní dávkování (2 mg/2 měsíce: 5,1 % resp. 2,8 %; 3 mg/3 měsíce: 4,8 % resp. 2,4 %; 2,5 mg denně: 3,8 % resp. 1,8 %) [26] (obr. 5).

Z hlediska suprese CTX byly režimy srovnatelné mezi sebou i s ostatními bisfosfonáty.

Závěr

Ibandronát má přinejmenším srovnatelnou účinnost s ostatními aminobisfosfonáty a vynikající celkovou bezpečnost. Prodloužení dávkovacího intervalu může zlepšit adherenci pacientek k léčbě a tím i terapeutické výsledky.

Literatura

- Consensus Development Conference, JAMA 2001;285:785–95.
- Cummings Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. Arch Intern Med 1989;149:2445–48.
- International Osteoporosis Foundation 2000. Annual Report. http://www.osteofound.org/iol/pdf/report_2000.pdf
- Looker A, Orwoll E, Johnston CJ, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. J Bone Miner Res 1997;12:1761–68.
- Ira P, Scott DL, O'Neill TW, et al.: Quality of life, morbidity and mortality after low trauma hip in men. Ann Rheum Dis 2005;Aug 3.
- Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, et al. Incidence and Direct Medical Costs of Hospitalizations due to Osteoporotic Fractures in Switzerland. Osteopor Int 2001;7:414–25.
- Tosteson A, Grove MR, Hammond CS, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. Am J Med 2003;115:209–16.
- McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. Maturitas 2004;48:271–87.
- Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. Osteoporos Int. 2004;15:1003–8.
- Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Cur Med Res and Opin 2005;21:1453–60.
- Papapoulos SE. Bisphosphonates: Structure-activity relations from a clinical perspective. Medicina (B Aires) 1997;57(Suppl.1): 61–64.
- Bell R. Efficacy of ibandronate in metastatic bone disease: Review of clinical data. The Oncologist 2005;10(Suppl. 1):8–13.
- Jackson GH. Renal safety of ibandronate. The Oncologist 2005;10(Suppl. 1):14–18.
- Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Diseases. Third Edition. New York: The Parthenon Publishing Group, 1997:32–38,39–57,58–63,69–85,112–116,117–144.
- Schmidt A, Rutledge SJ, Endo N. Protein-tyrosine phosphatase activity regulates osteoclast formation and function: inhibition by alendronate. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:3068–73.
- SmPC Bonviva EU/1/03/265/003.
- Recker RR, Weinstein RS, Chesnut CH, et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. Osteoporos Int 2004;15:231–7.
- Bauss F, Russell RG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. Osteoporos Int 2004;15:423–33.
- Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. Bone 1996;19:527–33.
- Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. J Bone Miner Res 2004;19:1241–49.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998;280:2077–82.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) study group. Osteoporos Int 2000;11:83–91.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996;348:1535–41.
- Reginster JY, Wilson KM, Dumont E, et al. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5018–24.
- Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly Oral Ibandronate Therapy in Postmenopausal Osteoporosis 1-Year Results from the MOBILE Study. J Bone Miner Res 2005;20:1315–22.
- Adami S, Delmas PD, Prince P, et al. Intermittent intravenous ibandronate injections and daily oral ibandronate provide similar decreases in bone resorption: 1-year results from DIVA Osteoporos Int 2005;16(Suppl. 3):86 (Abstract P323).



International
Osteoporosis
Foundation

CALL FOR ABSTRACTS

APPLY FOR YOUNG INVESTIGATOR AWARDS!

Visit www.osteofound.org/wco/2006/call_for_abstracts.php

Accepted abstracts will be published in the IOF World Congress on Osteoporosis program and abstracts book which is to be published as a supplement to the scientific journal Osteoporosis International.

Calling young researchers!

By submitting their abstracts, young researchers will have special opportunities to showcase their work and win grants at the Congress. See below for further information:

IOF-Novartis Young Scholars Program

The presenting first authors of the ten highest rated qualifying abstracts selected for poster presentations will be honored as IOF-Novartis Young Scholars (maximum 40 years of age). Winners will receive a prize consisting of a travel, accommodation and registration grant. They will also receive a certificate of recognition and be invited to present their work to a panel of experts to receive high-level feedback about their research and poster presentations.

IOF Young Investigator Travel Awards

A number of awards may be available to young investigators, up to 35 years old by June 2, 2006, for selected abstracts that have ranked exceptionally high in the review process. Applicants are asked to indicate their eligibility on the online abstract submission form. Only first authors who are also the presenting author of the abstract will be considered for this award.

České národní fórum proti osteoporóze (ČNFO)

Vznik ČNFO

České národní fórum proti osteoporóze bylo jako občanské sdružení zaregistrováno ministerstvem vnitra 3. 6. 2005. Původní myšlenka založit organizaci spojující snahy jak odborných, tak i laických skupin v boji proti osteoporóze vznikla na půdě Evropského parlamentu. První návrhy a iniciativa vznikly společným úsilím MUDr. Jitky Vokrouhlické (členka EU Osteoporosis Consultation Panel) a poslance za Českou republiku v Evropském parlamentu MUDr. Milana Cabrnocha (člen European Parliament Osteoporosis Interest Group). České národní fórum proti osteoporóze si klade za cíl svého působení být mluvčím a sjednocujícím partnerem lékařů, farmaceutů, odborných pracovníků, ale i pacientů, orgánů veřejné správy a médií zejména proto, aby prosazovalo Doporučení Evropské komise z roku 1998. Prvním a v současné době hlavním úkolem ČNFO je prosazení osteoporózy mezi hlavní zdravotní priority vlády. ČNFO může čerpat inspiraci v mnoha evropských zemích, kde již podobné organizace úspěšně pracují. Založení ČNFO podpořila International Osteoporosis Foundation návštěvou paní Mary Anderson (Board Member, Bone & Joint Decade International Ambassador, koordinátorka EU Osteoporosis Consultation Panel). Za velkého zájmu novinářů proběhla 3. 6. 2005 tisková konference. Potvrdil se tak zájem široké veřejnosti o problematiku prevence a léčby osteoporózy.

Obecné cíle ČNFO

- 1) zvyšování obecného povědomí o osteoporóze jako nemoci, o jejích příčinách, možnostech prevence, diagnostiky a léčby,
- 2) šíření informací o společenském významu osteoporózy a boje proti ní,
- 3) podporu vzájemné spolupráce fyzických a právnických osob zabývajících se problematikou související s osteoporózou.

Aktivity ČNFO v roce 2005

- 1) svolání valné hromady a zvolení správní rady, jmenování tajemníka,
- 2) vytvoření loga ČNFO,
- 3) pronájem společné kanceláře s Ligou proti osteoporóze,
- 4) přeložení „one minut test“ IOF,
- 5) prezentace ČNFO na 8. česko-slovenském sjezdu osteologů ve Zlíně,
- 6) příprava informačního letáku o ČNFO včetně „one minut testu“,
- 7) příprava informační telefonní linky o osteoporóze a její zprovoznění od 1. 11. 2005,
- 8) příprava www stránek s možností internetových otázek a odpovědí,
- 9) aktivity vázané ke Světovému dni osteoporózy 20. 10. 2005 (tisková konference, cvičení po celé ČR, seminář v Poslanecké sněmovně ČR).

Zakládající členové ČNFO 14. 7. 2005

Fyzické osoby: doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., MUDr. Jaroslav Jenfček, CSc., Ing. Monika Kreidlová, MUDr. Jitka Vokrouhlická, MUDr. Jan Rosa, MUDr. Vladimír Dvořák, MUDr. Aleš Skřiván-

nek, Mgr. Kateřina Rubášová, Ing. Věra Hrušková, MUDr. Milan Cabrnach, prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Právnické osoby: Česká gynekologicko-porodnická společnost ČLS JEP, Liga proti osteoporóze, Merck Sharp & Dohme Idea Inc., Novo Nordisk, s. r. o., Organon, s. r. o., Roche, s. r. o., Servier, s. r. o., Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP.

Cíle ČNFO na rok 2006

1. Zvýšit povědomí pacientů o osteoporóze.
2. Objasnit úlohu HRT v prevenci osteoporózy, pomoci při správné interpretaci výsledků jednotlivých studií.
3. Zlepšit povědomí rentgenologů o osteoporóze. Osteoporotické vertebrální zlomeniny by měly na příště figurovat v popisech rentgenů jako diagnóza osteoporózy.
4. „Low trauma“ zlomeniny by měly být na ortopedických a traumatologických klinikách podchyceny, pacienti dále osteologicky vyšetřeni a adekvátně léčeni.

Plánované akce na rok 2006

- 1) informační leták s „one minut testem“ dohromady se seznamem osteocenter pro pacienty,
- 2) brožurka o HRT pro praktické lékaře,
- 3) spot o osteoporóze do čekáren praktických lékařů,
- 4) provoz informační telefonické linky o osteoporóze,
- 5) internetová „odpovědná“ o osteoporóze,
- 6) mezioborový seminář o osteoporóze v Praze,
- 7) participace na kongresech v ČR (Sekundární osteoporóza Plzeň, Celostátní sjezd ČGPS),
- 8) aktivity spojené se Světovým dnem osteoporózy 20. 10. 2006 – věnovaný výživě.

Partneři a sponzoři ČNFO 2005

Partneři: Český svaz aerobiku, Medical Tribune, Weber Shandwick, Zott, s. r. o.

Generální sponzoři: MSD, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Zentiva.

Sponzoři: Eli Lilly, Novartis, GE Medical, Novo Nordisk, Organon, Schering, s. r. o. – člen koncernu, Teva, Viatris, Wyeth.

Závěr

Akce ČNFO v roce 2005 a plánované akce na rok 2006 jsou a budou velmi bohaté. Navázané kontakty s ortopedy, rentgenology, praktickými lékaři a dalšími odborníky jsou zárukou odborné úrovně i praktického využití práce ČNFO. Spolupráce se rozvíjí i s organizacemi podporující pohyb nebo zdravou výživu. Budeme se stále více a efektivněji snažit zapojit do činnosti ČNFO státní správu i zdravotní pojišťovny. Osteoporóza je závažné onemocnění, ale zároveň je to onemocnění, kterému lze předcházet. Propagace prevence osteoporózy bude hlavní náplní činnosti ČNFO.

MUDr. Jaroslav Jenfček, CSc.
tajemník ČNFO

Ohlédnutí za jedním sympoziem

Ve dnech 15.–17. září 2005 se ve Zlíně konal **8. Mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů**. Počet řádně registrovaných účastníků z řad odborníků dosáhl čísla 391 a na akci se podílelo 24 výrobců a dodavatelů farmak i zdravotnické techniky. Abstrakta všech sdělení, jež zazněla v rámci odborných přednáškových bloků mohli čtenáři tohoto časopisu nalézt v minulém čísle, které plnilo funkci kongresového sborníku. Během kongresu proběhlo také sedm firemních sympozií. Souhrny přednášek, které jsme v nich mohli slyšet, však odborný sborník neobsahuje. Dovolu tedy malé ohlédnutí za jedním z nich.

Hned v zahajovací den kongresu se na půdě české a slovenské osteologie poprvé oficiálně představila francouzská farmaceutická společnost **Servier**, která od července 2005 nově vstoupila na český trh, aby paletu léků, registrovaných k terapii postmenopauzální osteoporózy, rozšířila o **stroncium-ranelát** (preparát je v České republice distribuován pod obchodním názvem **Proteelos® 2g**). Setkání předsedali oba prezidenti pořádajících osteologických společností, prof. V. Palička a prof. J. Payer, kromě nich přednášeli dva odborníci z Francie – prof. P. J. Marie a dr. P. Chatelain (*obr. 1*).

Po úvodním slově prof. V. Paličky dostal slovo prof. J. Payer, který hovořil o našich současných znalostech a možnostech v terapii postmenopauzální osteoporózy. Připomněl patofyziologické mechanismy úbytku kostní hmoty v období menopauzy a vyzdvihl význam dostupné antiresorpční léčby. Nicméně je třeba si uvědomit, že děje resorpce a formace kosti jsou vzájemně propojeny. Snížení kostního obrátu, dosažené antiresorpční terapií, spočívá především v útlumu kostní resorpce, následované posléze i poklesem novotvorby kosti. Stimulace formace v kostní hmotě je tedy dalším logickým požadavkem léčby. K tomu byly využívány fluoridy, které však neměly přesvědčivý účinek na pokles rizika fraktur. Moderním osteoanabolickým prostředkem je parathormon, ale ten je vyhrazen pouze pro limitovaný počet přesně definovaných případů. Stroncium-ranelát, jenž má zatím jako jediný unikátní dvojitý účinek – snižuje resorpci a zvyšuje formaci kosti, výhodně doplňuje naše terapeutické možnosti.

Blíže údaje o vývoji nového přípravku nám poskytl prof. P. J. Marie, který působí jako ředitel výzkumu CNRS (Centre National de Recherche Scientifique) a zastává také funkci předsedy skupiny, zabývající se biologií a patologií osteoblastů v Inserm Unit 606 a University Paris 7 v Hôpital Lariboisière. Jeho výzkumná práce je zaměřena na průzkum buněčných a molekulárních mechanismů regulace tvorby kostní hmoty. In vitro i in vivo na pokusných zvířatech bylo prokázáno, že stroncium-ranelát zvyšuje preosteoblastickou replikaci buněk a syntézu kolagenu. Aktivita alkalické fosfatázy stoupá, a to bez ovlivnění mineralizace kosti. Současně klesá diferenciace osteoklastů. Nedávné údaje navíc ukazují, že stroncium-ranelát může zvýšit apoptózu izolovaných osteoklastů králíka. Výsledkem je vzestup tvorby kostní hmoty a pokles osteoresorpce (*obr. 2*). Mechanická odolnost kosti se zvyšuje i zlepšením kostní mikroarchitektury. Tyto jevy byly opakovaně pozorovány in vivo na modelech osteoporózy vyvolané u laboratorních zvířat imobilizací či ovariectomií a doloženy rozбором biochemických ukazatelů a histomorfometrických parametrů.

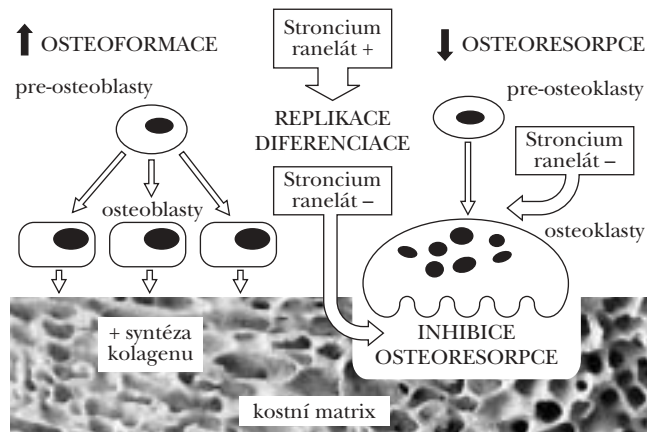
O klinických studiích, jež se zabývaly účinností ranelátu stroncium na snížení rizika zlomenin axiálního i periferního skeletu v humaní medicíně, hovořila dr. P. Chatelain, vedoucí terapeutického oddělení revmatologie společnosti Servier Laboratoires. Nejvýznamnější byly dvě dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie (SOTI a TROPOS), kterých se v 75 centrech v Evropě a Austrálii účastnilo celkem 6 740 postmenopauzálních žen. Ve studii SOTI došlo u žen užívajících stroncium-ranelát ke snížení relativ-

ního rizika vzniku zlomenin obratlů po prvním roce o 49 % a po třech letech léčby o 41 %. TROPOS se zabývala nonvertebrálními frakturami – během tří let snížil ranelát stroncium riziko vzniku zlomeniny krčku femuru o 36 %.

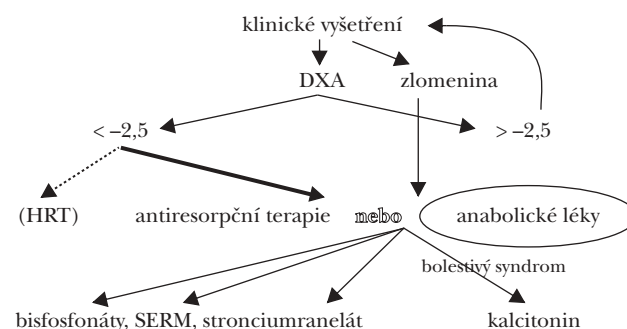
Obr. 1
Předsedové a přednášející na symposiu firmy Servier



Obr. 2
Duální mechanismus účinku stroncium-ranelátu, který stimuluje osteoformaci za současné inhibice osteoresorpce



Obr. 3
Algoritmus terapeutického postupu u postmenopauzální osteoporózy



Obr. 4

Klinická účinnost přípravku Protelos® 2g byla potvrzena snížením rizika zlomenin obratlů i periferního skeletu

pacientky	snížení RR po 3 letech léčby Protelosem® 2g	<i>p</i>
- bez předchozí vertebrální zlomeniny ^{1,2}	-48 % snížení rizika první vertebrální zlomeniny	<i>p</i> < 0,001
- s minimálně 1 předchozí vertebrální zlomeninou ²	-45 % snížení rizika následné vertebrální zlomeniny	<i>p</i> < 0,001
- s minimálně 2 předchozími vertebrálními zlomeninami ³	-41 % snížení rizika následné vertebrální zlomeniny	<i>p</i> < 0,001
- starší 80 let ⁴	-32 % snížení rizika vertebrální zlomeniny	<i>p</i> = 0,013
	-31 % snížení rizika periferní zlomeniny	<i>p</i> = 0,011

V obou studiích došlo též k významnému nárůstu denzity kostního minerálu. Při podávání 1x denně (bez nutnosti nějakého zvláštního režimu) byla prokázána dostatečná bezpečnost a účinnost přípravku.

Posledního sdělení se ujal předseda Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu prof. V. Palička. Zdůraznil některá fakta o nemocných osteoporózou v České republice, jejichž počet se blíží 750 000, i náročnost péče o ty, kteří již osteoporotickou frakturu utrpěli (během roku u nás dojde přibližně k 18 000 zlomenin proximálního femuru). Vedle nezbytné akutní a následné péče, spojené s vysokými ekonomickými náklady, nutno uvážit zejména významné snížení kvality života postižených. Ukazuje se, že se zařazením stroncium-ranelátu mezi preparáty úspěšně čelící komplikacím a následkům postmenopauzální osteoporózy, bude třeba přepracovat a doplnit dosavadní algoritmy terapeutických postupů, aby odpovídaly současným vědeckým poznatkům (obr. 3).

Velice zajímavou částí sympozia byla diskuse, následující po

přednáškách. Některé dotazy a odpovědi (odpovídali oba francouzští odborníci) bych rád čtenářům přiblížil:

Je stroncium v přípravku Protelos radioaktivní?

Odpověď: Stroncium použité v Protelosu je zcela stabilní, žádná radioaktivita přítomna není.

Jaké jsou histomorfometrické nálezy v rozbořech kostních biopsií při léčbě stronciem?

Odpověď: Studium biotických vzorků bylo prokázáno, že po léčbě stroncium-ranelátem nedochází k žádným poruchám či zpomalení mineralizace kostní tkáně. Stroncium-ranelát neruší aktivaci osteoklastů, ale snižuje jejich počet a povrch, takže dochází k útlumu resorpční aktivity. Aktivační frekvence není změněna.

Jak interpretovat při terapii Protelosem nálezy BMD?

Odpověď: Vzhledem k vysokému atomovému číslu Sr vychází BMD výrazně zvýšené, z toho vlastní účinek léčby představuje asi 50 % naměřené změny BMD.

Lze podávat Protelos v návaznosti na léčbu bisfosfonáty?

Odpověď: Nemělo by to být problémem, zatím však není o takovém postupu dostatek údajů.

Jak je to s podáváním ranelátu stronciuma u nemocných s chronickou renální či hepatální insuficiencí?

Odpověď: Vzhledem k nedostatku farmakokinetických údajů se léčba nedoporučuje u pacientek s clearance kreatininu pod 30 ml/min. Mírný či střední pokles renálních funkcí není kontraindikací terapie a nevyžaduje úpravu dávkování. Jelikož stroncium-ranelát není metabolizován, u pacientek s poškozením jater taktéž není nutná úprava dávkování.

Jak dlouho lze stroncium-ranelát podávat?

Odpověď: Současná ověřená data jsou tříletá, brzy budou k dispozici statistické údaje o pětileté léčbě. Maximální doložená doba podávání byla zatím osm let bez vedlejších účinků.

Na závěr shrnul předseda Společnosti pro metabolická onemocnění kostí prof. J. Payer získané poznatky a vyzdvihl fakt, že stroncium-ranelát se ukázal být účinný u všech zkoumaných skupin nemocných žen s osteoporózou bez ohledu na věk či počáteční závažnost stavu (obr. 4). Preparát tak významně posílí a rozšíří naše současné možnosti léčby postmenopauzální osteoporózy.

**Za posluchače sympozia
Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc.**

Zpráva z jednání SMOS ČLS JEP konaného dne 14. září 2005 ve Zlíně

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

Omluven: prof. K. Trnavský

Hosté: ing. V. Hrušková, Trios – sl. Gebauerová, MUDr. Jeníček, MUDr. P. Novosad, B. Procházka

1. Kontrola zápisu – přetrvávají problémy s webovou stránkou, i když byla přístupová práva předána novému pořizovateli 22. 7. 2005, nedošlo zatím k žádné inovaci, na mailové zprávy předsedy a dr. Vyskočila správce nereaguje. Závěr: zajistí dr. Vyskočil.
Dále bez připomínek.
2. Informace o konečných přípravách sjezdu podali dr. Novosad a pan Procházka (agentura B/P/P). Je předpoklad velmi úspěšného kongresu s dobře připraveným programem a vysokou účastí odborníků i firem. Program a sborník, který vychází v OB dostanou účastníci při registraci.
3. ČNFO – dr. Jeníček informoval o aktivitách fóra
 - a) příprava na světový den proti osteoporóze – cvičení, měření denzity, mléčné výrobky, účast lékaře, vše ve spolupráci se spádovými Osteocentry,
 - b) krátké seznámení z konání valné hromady ze dne 14. 7. 2005 – (příloha),
 - c) v přípravě internetová informační linka – dotazy a odpovědi o osteoporóze,
 - d) ustanovení týmu expertů (doc. Dostálová, rehabilitace a další),
 - e) spolupráce – granty.
 Žádost ČNFO o předání seznamu pracovišť osteocenter – výbor nemá námitek.
Žádost ČNFO o jednoduché odborné doporučení, kdy je pacient indikován k densitometrii. Dr. Jeníček bude nadále kontaktovat členy výboru SMOS s žádostí o spolupráci.
Vystoupení v „Dobré ráno“ v televizi – požadavek na účast člena výboru SMOS – zajistí dr. Jeníček.
4. Liga proti osteoporóze – informace Ing. Hruškové: počet členů stejný, pobočky – velká stagnace. Liga je nyní umístěna do budovy ČLS společně s ČNFO. Podána žádost o přijetí za člena IOF. Účast ing. Hruškové na kongresu patientských organizací v Thajsku. Poděkování dr. Jeníčkovi a dr. Vyskočilovi za pomoc při vypracování grantu
5. ECTS Praha 2006 – informace prof. Štěpán
 - a) v distribuci přihlášek a dalších aktivitách pomůže výbor SMOS, např. s využitím Osteologického bulletinu,
 - b) možnost účasti na kongresu pro 10 mladých osteologů za pomoc při organizaci kongresu – zájemci se mohou hlásit na sekretariátu SMOS,
 - c) spolupředatelem bude ČLS JEP – dohoda, že tato akce bude vedena v plánu akcí SMOS.
 Výbor podpořil možnost rozeslání přihlášek společně s OB, sl. Gebauerová zjistí, zda by s touto verzí souhlasilo vedení TRIOS.

6. Plán akcí 2006
31. 3.–1. 4. 2006

7. 9.–9. 9. 2006

18. 10. 2006

podzim

7. Inovace doporučených postupů pro praktické lékaře
Výbor souhlasí s inovací – zajistí předseda a místopředseda.
8. Výbor projednal nové žádosti o souhlas s nákupem DXA a zřízením osteologického pracoviště.
9. Kategorizační komise
Doc. Bayer se zúčastnil jednání Kategorizační komise, kde se řešila problematika léčby osteoporózy. Návrhy ze strany VZP a MZD spočívaly v radikálním snížení úhrad farmak, používaných v terapii osteoporózy, a to bez přihlídnutí k odlišnostem v chemickém složení i mechanismu účinku jednotlivých preparátů. Proto byl již na jednání komise vznesen za SMOS protest vůči takovému postupu. Výbor společnosti byl posléze detailně informován a účastníci se shodli na potřebě urychleně písemně reagovat dopisem prof. Švihovcovi a příslušnému odboru MZD.
Vypracuje: prof. Palička (pozn.: splněno, odesláno 22. 9. 2005).
10. Publikace do ZN připraví:
doc. Kutílek – Perspektivy léčby osteoporózy,
doc. Bayer – Pohybové aktivity,
doc. Donát – Estrogeny v léčbě osteoporózy,
prof. Doleček – Kostí a stresová stimulace,
dr. Jeníček – ČNFO,
ing. Hrušková – doporučeno vydat novou příručku na téma: pohybové aktivity a výživa v prevenci a léčbě osteoporózy (o spolupráci možno požádat prof. Kazdu, prof. Zadáka).
11. IOF Toronto – možnost vyslání 2 členů na kongres do Toronta, kterým bude prominuto placení registrace. Výbor delegoval doc. Bayera, pro druhého účastníka možnost přihlášení do 20. 11. 2005 (možnost stažení přihlášky z internetu).
12. Volby do výboru SMOS: v příštím roce se uskuteční volby, výbor odsouhlasil písemnou formu voleb, doc. Bayer zjistí, kdo by byl ochoten se ujmout funkce předsedy volebního výboru. Administrativně zajistí sekretářka společnosti.
13. Nově přijatí členové SMOS: MUDr. A. Lapčíková (Černá Hora), MUDr. Z. Šenšelová (Hodoňovice), MUDr. J. Mikulicová (Ústí n. Labem), MUDr. M. Scheinost (Zbuzany), MUDr. J. Cába (Chornice), MUDr. L. Staněk (Šmolovy).

Příští výbor se sejde ještě v podzimních měsících letošního roku, datum bude upřesněno.

Zapsala: J. Paličková, schválili: prof. Palička, doc. Bayer

Zpráva z jednání výboru SMOS ČLS JEP konaného dne 9. listopadu 2005 v Praze

Kontrola zápisu:

- a) nadále trvají potíže s webovou stránkou SMOS. Výbor navrhuje do smlouvy s ing. Mrskočem: cena za vedení stránky, dostupnost správce, provést aktualizaci ihned po obdržení zprávy,
- b) zpráva od pořadatelů kongresu ve Zlíně – čeká se na platby některých slovenských účastníků, v nejbližších dnech bude předáno (návrh pokladníka dr. Kasalického na platby, které by bylo možno provést do konce roku).

Kategorizace léčiv:

20. 10. – návrh – situace nezměněna – nadále platí úsporná opatření.

Prof. Štěpán vypracoval dopis s připomínkami – sekretářka jej rozešle všem členům výboru, kteří do 14. 11. zašlou připomínky doc. Bayerovi k zpracování.

Stanovisko výboru: všechny preparáty ponechat ve spektru možných terapie, pokud jsou indikovány, výše doplatku by neměla diskriminovat pacienty, vyžadující z medicínské indikace určitý typ terapie. Doporučené postupy – jsou obecné, ne závazná dogmata. Inovace doporučených postupů prozatím odložena, jednak pro nejasnosti s uvedením nových přípravků na trh, jednak pro chystané stanovisko IOF.

Přístrojová komise: výbor projednal žádosti o doporučení k nákupu přístrojů typu DXA s možností celotělového měření.

Volby:

- c) Výbor rozhodl o korespondenčním způsobu voleb ve stejném provedení jako před 4 lety – jednokolová volba výboru a revisní komise, volba funkcionářů následně mezi zvolenými členy výboru a RK.
- d) K dnešnímu dni stop stavu členů, ti, kteří jsou členy ke dni jednání výboru budou obesláni volebními lístky. Do volební komise výbor navrhuje: MUDr. M. Žižková, MUDr. Fojtík, MUDr. Žák, pí Ponocná – ČLS. Předseda bude potenciální členy volební komise kontaktovat.
- e) S volebními lístky bude rozeslána všem členům zpráva o činnosti výboru za uplynulé období – zajistí doc. Bayer a prof. Palička, dr. Kasalický (pokladník) a dr. Kutílek (revizní komise) připraví krátké zprávy.

Osteologický bulletin – doc. Bayer informoval o problému s příspěvky do OB, pokud se situace nezlepší bude vydávání stále obtížnější. Návrh na povinný příspěvek na OB – výbor rozhodl

o zvýšení členských příspěvků a zahrnutí předplatného časopisu pro členy SMOS do členského poplatku. Návrh vyplácet honoráře autorům – výbor s tímto návrhem souhlasí.

Poplatky na příští rok: pro všechny členy 300,- Kč. Je možné udělit slevy např. důchodcům, ženám na mateřské dovolené. Bude postupováno individuálně na základě žádostí.

Výbor odsouhlasil **přijetí nových členů:** MUDr. V. Vrba, MUDr. P. Hoza, MUDr. R. Prix, MUDr. L. Burda, MUDr. A. Polanská, L. Daňková.

„Neplatičí“ – sekretářka uvědomí členskou evidenci o jejich vyřazení a zašle dopis.

ČNFO 10. 11. 2005 uspořádal seminář k osteoporóze v poslanecké sněmovně PČR. Výbor považuje za vhodné apelovat na větší spolupráci se SMOS.

Zentiva navrhla podpořit **grant pro mladé členy SMOS** (do 40 let) k podpoření účasti na kongresu ve Vídni. Výbor s potěšením přijal, podmínky byly zveřejněny na kongresu ve Vídni a distribuovány mailovou poštou.

ECTS kongres v Praze – prof. Štěpán informoval o stavu příprav. Budou zaslány štítky sekretářkou SMOS, dále informace o nové stránce IOF, granty – Servier, sponzorování některých firem WHO.

Toronto – zajímavý program, 12 sekcí, 40 prezentací, 13 satelitních vystoupení.

Akce IOF + WHO – programy na webu (výsledky u dětí, atd.).

Vztah IOF a IFSD – přepracovaná doporučení (členové výboru na mailu).

Kurzy v denzitometrii.

Léčba preparátem Forsteo – program pro žádosti bude umístěn na webové stránce SMOS, výbor souhlasí.

Publikace o rehabilitační léčbě osteoporózy, nabízená k distribuci s finanční podporou SMOS: Výbor rozhodl distribuci nepodpořit.

Zapsala: J. Paličková

Souhlasí: prof. Palička, doc. Bayer

Ze světové literatury

Obstet Gynecol Surv 2004 Nov;59(11):769–771.

Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacologic Intervention to Prevent Fractures.

Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehen LE, Berger ML.

Tato studie, opírající se o data z National Osteoporosis Risk Assessment, zkoumala, jak působí různé prahové hodnoty pro léčbu na riziko fraktury do roka po měření denzity kostního minerálu (BMD). BMD je jediný nejdůležitější prediktor osteoporotických fraktur u postmenopauzálních žen, které v minulosti neměly žádné zlomeniny. Zkoumaná populace zahrnovala 149 524 postmenopauzálních žen kavkazské etnické skupiny ve věku od 50 do 104 let. Na počátku studie se denzitometricky měřila BMD periferních kostí a to na patě, prstu nebo předloktí. Riziko fraktury se sledovalo po dobu 12 měsíců. 2 259 žen uvádělo 2 340 nových osteoporotických fraktur. Fraktury kyčle činily 17 % celkového počtu. Jak se ukázalo, nižší počáteční hodnoty BMD znamenaly vyšší počet fraktur (počet žen s frakturou na 1 000 osob-let sledování). Počet fraktur byl nejvyšší u žen s nejnižšími T skóre. Přes 80 % žen, které uváděly frakturu do 12 měsíců, mělo periferní T skóre vyšší než –2,5 a dvě třetiny měly T skóre přesahující –2,0. U těchto žen byl počet fraktur nejvyšší, týkaly se však pouze 18 % všech osteoporotických fraktur a 26 % fraktur kyčelního kloubu. Podle doporučených léčebných postupů, vypracovaných National Osteoporosis Foundation, 22,6 % žen mělo T skóre –2,0 nebo méně nebo –1,5 nebo méně spolu s 1 nebo více klinickými rizikovými faktory. U těchto žen byl počet fraktur nižší, tvořily však 45 % všech osteoporotických fraktur a 53 % fraktur kyčelního kloubu. Zdá se nepravděpodobné, že lze dosáhnout podstatného omezení osteoporotických zlomenin u postmenopauzálních žen pouze léčbou žen s T skóre –2,5 a méně. Větší pozornost je třeba věnovat ženám s mírnou ztrátou kostní hmoty, u nichž však přesto existuje riziko budoucích fraktur. Autoři se domnívají, že nejdříve je třeba sáhnout k nefarmakologickým prostředkům, jako jsou zátěžová cvičení, silový trénink a zdravá dieta s dostatečným obsahem vápníku.

Pharmacol Res 2004 Dec;50(6):637–41.

Effect of supplementation of calcium and Vitamin D on bone mineral density and bone mineral content in peri- and post-menopausal women; A double-blind, randomized, controlled trial.

Daniele ND, Carbonelli MG, Candeloro N, Iacopino L, De Lorenzo A, Andreoli A.

Důvody: Osteoporóza znamená pro budoucnost závažný globální zdravotní problém; proto může být zlepšování diagnostických metod a prevence choroby užitečné. Cíl: Posoudit vliv suplementace vápníku spolu s vitamínem D na denzitu kostního minerálu (BMD) a obsah minerálu v kostech (BMC) u reprezentativního vzorku peri- a postmenopauzálních žen pomocí dvojitě zaslepené, randomizované a kontrolované studie.

Design studie: 120 žen ve věku nad 45 let bylo zařazeno do randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studie, zkoumající vliv vápníku a vitamínu D, podávaných denně jako potravinový doplněk, na BMD a BMC. Studie trvala 30 měsíců. Použité metody: Hodnocení přívodu stravou; DXA pro měření celotělové a segmentální BMD a BMC na počátku studie a pak každých 15 měsíců.

Výsledky: Během 30měsíční studie nebyly zjištěny žádné významné změny v příjmu vápníku a vitamínu D v potravě ani v jedné léčené skupině. Změna celkové BMD ve skupině s vápníkem se podstatně lišila od skupiny dostávající placebo ($P < 0,005$). Celková ztráta BMD ve skupině s placebem činila asi 0,4 % ročně. Byla nalezena negativní korelace mezi BMD a věkem.

Závěr: Vliv suplementace vápníku a vitamínu D na BMD byl prokázán v této skupině mladých dospělých žen. Naše výsledky potvrdily kladný vliv suplementace vápníku a vitamínu D na peri- a postmenopauzální ženy. Proto je třeba doporučit suplementaci

vápníku a vitamínu D jako strategickou možnost, která může pomoci zabránit ztrátě kostní hmoty v počáteční menopauze.

Osteoporos Int 2004 Dec;15(12):992–7.

The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1–34)].

Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP.

Teriparatid, aktivní část lidského paratyroidálního hormonu (hPTH 1–34), je anabolikum užívané v léčbě osteoporózy. Dosud nezodpovězeny jsou otázky týkající se léčebné strategie po doporučené 18- až 24-měsíční terapii teriparatidem. Sledovali jsme 21 mužů až 2 roky po vysazení teriparatidu. Dvanáct mužů (57 %) se rozhodlo pro léčbu bisfosfonátem ihned po vysazení teriparatidu a 9 mužů (43 %) se rozhodlo neužívat žádné farmakum. Po jednom roce se denzita kostního minerálu v bederní páteři zvýšila ve skupině užívající bisfosfonát o $5,1 \pm 1,0$ %, zatímco ve skupině bez medikace došlo k poklesu o $3,7 \pm 1,7$ % ($P < 0,002$). U šesti mužů, kteří zahájili léčbu bisfosfonátem až 1 rok po vysazení teriparatidu, byl nárůst ve druhém roce ($2,6 \pm 1,7$ %) nižší, než jakého dosáhli s teriparatidem. Naopak 12 mužů, kteří přešli na bisfosfonáty ihned a pokračovali v léčbě po celé dva roky po období s PTH, vykazovalo neustálý nárůst v bederní páteři ($8,9 \pm 1,5$ %) nad hodnoty zaznamenané ihned po léčbě s PTH ($P = 0,002$). Během celého čtyřletého období, zahrnujícího 2 roky na teriparatidu a 2 roky na bisfosfonátu, celkový nárůst v bederní páteři činil $23,6 \pm 2,9$ %. U mužů, kteří dostávali bisfosfonát pouze ve druhém roce po vysazení teriparatidu, činil kumulativní nárůst $11,1 \pm 3,4$ %. Tři muži, kteří v období po vysazení PTH žádný bisfosfonát nedostali, měli kumulativní nárůst pouze $5,5 \pm 3,7$ %. Tato zjištění naznačují, že nasazení bisfosfonátů po teriparatidu je významnou součástí každé strategie využívající anabolikum při osteoporóze u mužů. Okamžité nasazení bisfosfonátů po ukončení léčby teriparatidem může optimalizovat zvýšení kostní denzity v bederní páteři.

Osteoporos Int 2004; Mar;16(3):229–38.

Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe.

Kanis JA, Johnell O.

Dostupnost DXA se výrazně liší v jednotlivých zemích. Máme však málo informací, které by upřesnily optimální požadavky na tuto technologii. Hlavním cílem této studie bylo posoudit požadavky na DXA v Evropě pro posouzení a léčbu osteoporózy. Byly zvoleny tři scénáře hodnocení. První počítá se screeningem všech žen ve věku 65 let pomocí DXA. Druhý scénář zahrnoval screeningový program, opírající se o identifikaci klinických rizikových faktorů, selektivně doplněnou BMD testy u žen, blízkých se prahovým hodnotám pro intervenci. Třetí scénář uvažoval o strategii vyhledávání případů, kdy by 65leté ženy identifikované na základě rizikových faktorů byly poslány na vyšetření DXA. Požadavky pro ženy nad 65 let byly amortizovány v desetiletém období. Druhým cílem bylo odhadnout počet a náklady na léčbu osteoporotických fraktur v Evropě. Požadavky na DXA se v našem hodnocení pohybovaly v rozmezí 4,21 až 11,21 přístrojů/milion obyvatel. Nejefektivnější hodnotící scénář využíval klinických rizikových faktorů se selektivním použitím BMD. Podle tohoto scénáře by si monitorování léčby vyžádalo dalších 6,39 přístrojů/milion obyvatel, takže celkové požadavky by stouply na 10,6 přístrojů/milion obyvatel. Pro rok 2000 se odhadoval celkový počet osteoporotických fraktur v Evropě na 3,79 milionů – z toho 0,89 milionu představovaly fraktury kyčelního kloubu (179 000 u mužů a 711 000 u žen). Celkové přímé náklady byly odhadnuty na 31,7 miliard euro (21,165 miliard liber); podle očekávaných demografických změn v Evropě by tyto náklady měly do roku 2050 vzrůst na 76,7 miliard euro (51,1 miliard liber).

J Bone Miner Res 2005 Jan;20(1):141–51.

Treatment With Once-Weekly Alendronate 70 mg Compared With Once-Weekly Risedronate 35 mg in Women With Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Double-Blind Study.

Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Chen E, Petruschke RA, Thompson DE, Papp AE, Investigators FT.

Jednou týdně podávaný alendronát (70 mg) a jednou týdně podávaný risedronát (35 mg) jsou indikovány pro léčbu postmenopauzální osteoporózy. Oba preparáty byly hodnoceny v dvanáctiměsíční srovnávací („head-to-head“) studii. Větší nárůst v BMD a výraznější snížení markerů kostního obratu byly zaznamenány u alendronátu. Snášenlivost obou přípravků byla obdobná.

Úvod: Alendronát a risedronát, bisfosfonáty obsahující dusík, existují ve formě umožňující při léčbě postmenopauzální osteoporózy podávání jednou týdně. Ve dvanáctiměsíční srovnávací studii byly tyto preparáty bezprostředně srovnávány při léčbě postmenopauzálních žen s nízkou BMD.

Materiál a metodika: 1 053 pacientky z 78 míst ve Spojených státech byly randomizovaně zařazeny do skupiny užívající jednou týdně 70 mg alendronát (N = 520), nebo 35 mg risedronát (N = 533). Lék byl užíván ráno na lačno. Byly sledovány změny v BMD po 6 a 12 měsících (v trochanteru, celé kyčli, v krčku femuru a v bederní páteři (LS)); procento pacientek s předem stanoveným stupněm změn BMD v trochanteru a LS po 12 měsících; a změny biochemických markerů kostní přeměny po 3, 6 a 12 měsících. Snášenlivost byla hodnocena na základě hlášených vedlejších účinků.

Výsledky: Signifikantně větší zvýšení BMD v trochanteru bylo zaznamenáno u alendronátu (3,4 %) než u risedronátu (2,1 %) jak po 12 měsících (rozdíl v léčbě, 1,4 %; $p < 0,001$) tak již po 6 měsících (rozdíl v léčbě 1,3 %; $p < 0,001$). Signifikantně vyšší přírůstky BMD byly zaznamenány s alendronátem na všech místech, kde byla BMD měřena (rozdíl po 12 měsících: celá kyčel – 1,0 %; krček femuru – 0,7 %; bederní páteř – 1,2 %). Významné rozdíly byly zaznamenány na všech místech již po 6 měsících. U vyššího procenta pacientek došlo po 12 měsících ke zvýšení BMD v trochanteru [≥ 0 % ($p < 0,001$)] a páteři [≥ 3 % ($p < 0,01$)] při podávání alendronátu. K významnějšímu ($p < 0,001$) snížení všech biochemických markerů kostního obratu došlo během 3 měsíců u skupiny s alendronátem než s risedronátem. Ve výskytu nežádoucích účinků v horní části gastrointestinálního traktu, které by vyžadovaly přerušení léčby, nebyly mezi jednotlivými léčebnými skupinami zaznamenány žádné významné rozdíly.

Závěry: V této srovnávací („head-to-head“) studii mezi alendronátem a risedronátem, podávaným při léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen v souladu se schválenými režimy jednou týdně přivodil alendronát větší nárůstky BMD a větší snížení markerů kostní přeměny než risedronát. Větší antiresorpční účinek alendronátu se projevil již po 3 měsících, snášenlivost obou preparátů byla obdobná.

Ann Rheum Dis 2005 Feb;64(2):309–310.

The effect of moderate alcohol consumption on bone mineral density: a study of female twins.

Williams FM, Cherkas LF, Spector TD, Macgregor AJ.

Osteoporóza bývá provázána morbiditou a mortalitou, zvláště u postmenopauzálních žen. Vliv mírné konzumace alkoholu na BMD a na riziko fraktur není zatím jasný.

Účel studie: Studie dvojčat na zjištění tohoto vlivu a zároveň sledování genetických vlivů a ostatních proměnných.

Metodika: BMD byla stanovena v oblasti kyčle a v bederní páteři u 46 párů monozygotických dvojčat s rozličnou konzumací alkoholu. Hledali jsme biochemické důkazy o změnách v kostním metabolismu.

Výsledky: Na rozdíl od škodlivého účinku kouření na BMD byla zjištěna pozitivní souvislost mezi spotřebou alkoholu a BMD. Hodnoty markerů kostního obratu nesouvisely ani s alkoholem,

ani s BMD.

Závěry: Mírná spotřeba alkoholu neškodí kostnímu zdraví u žen, dokonce může být v tomto ohledu prospěšná. Nezdá se však, že by šlo o přímé pozitivní ovlivnění kostního metabolismu.

J Bone Miner Res 2005 Feb;20(2):202–7.

Bone loss and fracture risk after reduced physical activity.

Nordstrom A, Karlsson C, Nyquist F, Olsson T, Nordstrom P, Karlsson M.

Bývalí mladí sportovci ztratili výhody v BMD (g/cm^2), když přestali cvičit; přesto však ještě čtyři roky po skončení kariéry měli vyšší BMD než kontrolní skupina. Vyšší BMD by se mohlo podílet na nižším výskytu osteoporotických fraktur, zjišťovaných u bývalých starších sportovců ≥ 60 let věku ve srovnání s kontrolní skupinou.

Úvod: Tělesná aktivita zvyšuje maximální kostní hmotu a může zabránit osteoporóze, pokud reziduální vysoká BMD zůstane zachována do stáří.

Materiál a metody: BMD bylo měřeno pomocí DXA u 97 mladých sportovců ve věku $21,0 \pm 4,5$ let (SD) a u 48 kontrol ve věku $22,4 \pm 6,3$ let. Měření bylo opakováno po 5 letech, kdy 55 sportovců sportování zanechalo. Ve druhé, starší kohortě byl výskyt fraktur zaznamenán u 400 bývalých starších sportovců a u 800 kontrol ve věku ≥ 60 let.

Výsledky: Na počátku měli mladí sportovci vyšší celotělové BMD než kontroly (průměrný rozdíl $0,08 \text{ g}/\text{cm}^2$), dále v páteři (průměrný rozdíl $0,10 \text{ g}/\text{cm}^2$), v krčku femuru (průměrný rozdíl $0,13 \text{ g}/\text{cm}^2$), v pažích (průměrný rozdíl $0,05 \text{ g}/\text{cm}^2$); ve všech případech $p < 0,001$. Během období sledování došlo u mladých sportovců, kteří sportu zanechali, k většímu úbytku BMD než u nadále aktivních sportovců a to v krčku femuru (průměrný rozdíl, $0,07 \text{ g}/\text{cm}^2$; $p = 0,001$) a měli menší zvýšení celotělové BMD (průměrný rozdíl, $0,03 \text{ g}/\text{cm}^2$; $p = 0,004$). Přesto byla BMD vyšší u bývalých mladých sportovců (průměrný rozdíl, $0,06–0,08 \text{ g}/\text{cm}^2$) než u kontrol a to celotělová, v krčku femuru a v pažích (všechny $p = 0,05$). Ve starší kohortě ≥ 60 let s osteoporotickými frakturami bylo méně bývalých sportovců než kontrol (2,0 % oproti 4,2 %; $p < 0,05$). Rozdíl byl také u zlomenin distálního radiu (0,75 % oproti 2,5 %; $p < 0,05$).

Závěry: I když blahodárné účinky na BMD po zakončení sportovní kariéry mizí, bývalí starší sportovci mají méně fraktur než kontrolní skupina téhož věku a pohlaví.

Osteoporos Int 2005 Feb;16(2):142–8.

Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: evidence for persisting hyperparathyroidism.

Roe SD, Porter CJ, Godber IM, Hosking DJ, Cassidy MJ.

Stále častěji se potvrzuje, že osteoporóza je důležitou příčinou morbididy po transplantaci ledvin. Cílem této průřezové studie bylo zjistit prevalenci osteoporózy v kohortě mužských příjemců transplantátu a prozkoumat faktory, které by u nich mohly ovlivnit ztrátu kosti.

Metody: U 134 ze 154 příjemců ledvinových aloimplantátů jsme měřili BMD a biochemické markery kostního metabolismu.

Výsledky: Průměrný věk pacientů byl 49,7 let (26–76 let), v průměru byli 6 let po transplantaci. Jen 17 % z nich mělo normální BMD, u 30 % byla osteoporóza kyčle nebo v oblasti páteře a pokud bylo zahrnuto i ultradistální předloktí, tento počet vzrostl na 41 %. Hladina parathormonu (PTH) negativně korelovala s BMD na všech měřených místech. V modelu mnohočetné regrese zahrnovaly nezávislé prediktory BMD krčku femuru body mass index ($p = 0,004$), diabetes ($p = 0,025$) a PTH ($p = 0,049$). Jediným nezávislým ukazatelem BMD v ultradistálním radiu byl PTH ($p < 0,001$). Devatenáct mužů mělo po transplantaci celkem 25 souvisejících zlomenin (k fraktuře došlo v průměru 3 roky po transplantaci). Převážně vertebrální fraktury byly identifikovány pouze u pěti mužů. Zvýšenou hladinu PTH mělo 72,4 % pacientů (průměrná hodnota $142 \pm 118 \text{ pg}/\text{ml}$). Markery kostní resorpce byly zvýšené u 48 % nemocných. Hladina PTH pozitivně korelovala se sérovou koncentrací karboxyterminálního telopeptidu kolagenu

1. typu ($r = 0,473$, $p < 0,001$) a aminoterminálního propeptidu prokolagenu 1. typu ($r = 0,419$, $p < 0,001$).

Závěry: Osteopenie a osteoporóza jsou u mužských příjemců transplantátů běžné, nejpostiženějšími místy jsou kyčel a radius. Zvýšená resorpce kosti vyvolaná hyperparatyreózou je patrně nejvýznamnějším faktorem, který k těmto změnám přispívá.

Osteoporos Int 2005 Feb;16(2):134–41

Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark.

Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L.

Cíl: Porovnat počet pacientů, u nichž byla v Dánsku diagnostikována osteoporóza a osteoporotické fraktury, s počtem osob, u nichž se osteoporóza předpokládá.

Metodika: Ze státního registru osob propuštěných z nemocnic byly získány záznamy všech pacientů, u nichž byla v letech 1995 až 1999 diagnostikována osteoporóza nebo osteoporotické fraktury. Na základě normálních dánských hodnot BMD byl vypočten předpokládaný počet osob ve věku 50 let a více s osteoporózou (klasifikace podle definic WHO).

Výsledky: Předpokládaná prevalence osteoporózy byla u žen ≥ 50 let 40,8 % a u mužů 17,7 %. Předpokládaný roční výskyt u žen ≥ 50 let byl 58 658/milion obyvatel a u mužů ≥ 50 let 3 648/milion. Ovšem pozorovaný výskyt byl pouze 4 823 a 862/milion ročně (tedy 8,2 % a 3,6 % očekávaného počtu). V roce 1999 bylo u osob ≥ 50 let hlášeno celkem 34 691 fraktur kyčle, páteře a předloktí; z nich bylo možné potenciálně přisoudit osteoporóze 18 566 (14 240 fraktur u žen a 4 326 u mužů, což odpovídá 14 976 a 5 297/milion ročně). Jen 0,3 % mužů ≥ 50 let užívalo bisfosfonát, zatímco 2,2 % žen užívalo buď bifosfonát nebo raloxifen. 27,7 % žen ≥ 50 let užívalo hormonální substituci.

Závěr: Osteoporotické fraktury kyčle, páteře a předloktí jsou v Dánsku poměrně časté, ale jen málokdy je stanovena diagnóza osteoporózy. Zdá se, že osteoporóza je v Dánsku výrazně nedostatečně diagnostikována a léčena a tak tomu je patrně i jinde. To může mít pro prevenci osteoporotických fraktur závažné důsledky.

Pediatr Res 2005 Feb 4; Apr;57(4):578–81.

Reduced Bone Density in Children on Long-Term Warfarin.

Barnes C, Newall F, Ignjatovic V, Wong P, Cameron F, Jones G, Monagle P.

Vitamin K je nezbytný pro rozvoj normální kostní denzity a pro dosažení přiměřené maximální kostní hmoty v dětství; dále se pokládá za důležitý v prevenci rozvoje osteoporózy v pozdějším věku. Warfarin, antagonistu vitamínu K, se stále častěji podává i dětem. Není známo, jak dlouhodobé podávání warfarinu působí na kostní denzitu u dětí. Provedli jsme kontrolovanou studii kostní minerální denzity u dětí, které dlouhodobě užívaly warfarin ($n = 17$, průměrná doba léčby warfarinem 8,2 let) a srovnávali s náhodně vybranými kontrolami ($n = 321$). Léčené děti měly výrazně nižší objemovou BMD v bederní páteři ve srovnání s kontrolami [pacienti 0,10 g/cm³; 95% interval spolehlivosti (CI), 0,93–0,11 g/cm³, kontroly 0,12 g/cm³; 95% CI, 0,11–0,12 g/cm³, $p < 0,001$]. Z-skóre BMD v oblasti bederní páteře bylo ve srovnání s kontrolami nižší [pacienti –1,96 (95% CI, –2,95 – 1,40)]. Tento rozdíl přetrvával i po úpravě na věk a velikost těla. Etiologie snížení kostní denzity je patrně multifaktoriální, mělo by se však uvažovat o screeningu snížené kostní minerální denzity u dětí dlouhodobě užívajících warfarin.

Osteoporos Int 2005; Sep;16(9):1150–5

Excess non-spine fractures in women over 50 years with celiac disease: A cross-sectional, questionnaire-based study.

Davie MW, Gaywood I, George E, Jones PW, Masud T, Price T, Summers GD.

Vztah celiakie s frakturami je kontroverzní. Nedávné studie, zabývající se nemocnými s malým rizikem fraktur, snad podcenily

význam tohoto vztahu. Protože riziko fraktur je největší u postmenopauzálních žen, zkoumali jsme výskyt nonvertebrálních fraktur u žen s celiakií ≥ 50 let věku. Pacientky jsme získali v nemocnicích, u praktických lékařů i mezi dobrovolníky, kontrolní skupinu u praktických lékařů. Všechny vyplnily dotazník s podrobnostmi o výskytu fraktur. Ve studii bylo srovnáváno 383 žen trpících celiakií se 445 kontrolami – všem ženám, pacientkám i kontrolám, bylo v době studie ≥ 50 let. Průměrný věk pacientek s celiakií byl $61,4 \pm 7,8$ let, u kontrolní skupiny byl průměrný věk $62,7 \pm 9,9$ let. Nemocné s celiakií byly lehčí, nikoliv však menší. Byla u nich nalezena větší prevalence „všech fraktur“ (poměr pravděpodobnosti [OR] – 1,51; interval spolehlivosti [CI] – 1,13; 2,02) a zlomenin po 50. roce (OR – 2,20, CI – 1,49; 325). Fraktury zápěstí byly častější (OR – 1,65, CI – 1,12; 2,41), pokud se však vzala v úvahu výška a hmotnost, údaj nedosahuje statistické významnosti. Pacientky s celiakií měly víc mnohočetných zlomenin (OR – 2,96; CI 1,81; 4,83). Abychom probádali závislost fraktur na době od stanovení diagnózy, 324 nemocných s celiakií bylo porovnáno v páru s kontrolami téhož věku. V období více než 10 let před stanovením diagnózy nebylo u žen s celiakií, diagnostikovanou po 50. roce věku, zjištěno žádné zvýšené riziko fraktur. Riziko se ale zvýšilo v období od 10 let do 5 let před diagnózou a zůstalo vysoké více než 5 let po stanovení diagnózy ($p < 0,05$). U žen diagnostikovaných před 50. rokem neexistovalo žádné zvýšené riziko zlomenin. Riziko fraktur u pacientek s celiakií > 50 let je celkově vyšší, souvisí však především s obdobím okolo doby diagnózy. Riziko zlomenin zápěstí se dá z části vysvětlit výškou a hmotností, ale je běžnější více než 5 let po stanovení diagnózy. Testování na celiakii připadá v úvahu u štíhlých žen nad 50 let s opakovanými frakturami; po diagnóze je třeba zajistit dostatečný příjem vápníku a vitamínu D.

Pediatr Nephrol 2005 Mar;20(3):368–373.

Pamidronate treatment of pediatric fracture patients on chronic steroid therapy.

Acott PD, Wong JA, Lang BA, Crocker JF.

U pediatrických nefrologických a revmatologických pacientů s osteopenií vyvolanou steroidy existuje riziko fraktur. Léčba bisfosfonáty nebyla u těchto nemocných se zlomeninami v souvislosti s kortikoterapií jako primární nebo sekundární intervence rutinně doporučena. Tato kazuistická kontrolní studie hodnotí úlohu léčby pamidronátem jako sekundární intervencí při zlomeninách. Děti se symptomatickými patologickými frakturami axiální páteře nebo žebra byly léčeny pamidronátem i.v. – 1 mg/kg/dávku ($n = 17$) v 60denních intervalech po dobu 1 roku ($n = 15$) nebo 2 let ($n = 2$). BMD v L1–L4 byla hodnocena před léčbou a v šestiměsíčních intervalech a srovnávána s nálezy u 17 kontrolními pacienty, odpovídajícími chorobou, věkem, pohlavím i dávkou steroidů. U skupiny s pamidronátem se každé dva měsíce zjišťovala plazmatická aktivita alkalické fosfatázy, koncentrace vápníku, fosfátu, PTH, biochemické parametry renálních funkcí, a 24hodinové sběry moči pro clearance kreatininu, poměr N-telopeptid/kreatinin, vylučování fosfátu a vylučování vápníku. Pamidronát vyvolal při prvním nasazení u tří dětí přechodné chřipkovité onemocnění, které trvalo < 24 hodin; jeden pacient měl novou patologickou frakturu. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky jako hypokalcemie, alergické reakce nebo tromboflebitida. U všech nemocných došlo k úlevě od bolestí v kostech. Přes pokračující léčbu steroidy zvýšil pamidronát významně Z-skóre na L1–L4 (průměr $\pm$ SE) ve srovnání s výchozími hodnotami (pamidronát vs. kontroly: 0–6 měsíců: $0,27 \pm 0,14$ vs. $0,82 \pm 0,31$; 0–12 měsíců: $0,63 \pm 0,17$ vs. $-0,46 \pm -0,27$; 0–18 měsíců: $0,55 \pm -0,32$ vs. $0,17 \pm -0,27$; 0–24 měsíců: $0,15 \pm -0,21$ vs. $-0,23 \pm -0,22$; 0–30 nebo 36 měsíců: $0,77 \pm -0,71$ vs. $-0,68 \pm -0,25$). Výsledky byly potvrzeny opakovaným ANOVA hodnocením ($F = 11,27$, $p = 0,0057$). Tato studie dokumentuje bezpečnost a účinnost pamidronátu při frakturách vyvolaných steroidy u dětských nefrologických a revmatologických pacientů.

Kalendář akcí na rok 2006

Frontiers of Skeletal Biology

18.–22. 3. 2006, Davos, Switzerland

Kontakt: Heidi Triet, tel.: +41313899276

e-mail: secretariat@hfleisch.ch

Notes: Eleventh Workshop on CellBiology of Bone and Cartilage in Health and Disease.

What is New in Bisphosphonates?

18.–22. 3. 2006, Davos, Switzerland

Kontakt: Heidi Triet, tel.: +41313899276

e-mail: secretariat@hfleisch.ch

Notes: Eight Workshop on Biosphosphonates – From the Laboratory to the Patient.

VII. celostátní konference Sekundární osteoporóza

31. 3.–2. 4. 2006, Plzeň, Česká republika

Kontakt: Iva Marková

Sady Pětatřicátníků 33, 301 00 Plzeň

GSM: +420 604 209849

fax: +420 377 221 948

e-mail: sunhill.iva@tiscali.cz

33rd European Symposium on Calcified Tissues

10.–14. 5. 2006, Praha, Česká republika

Kontakt: European Calcified Tissue Society

PO Box 337, Patchway, Bristol BS32 4ZR, UK

+44 (0) 1454 610255, +44 (0) 1454 610255

admin@ectsoc.org

http://www.ectsoc.org

Notes: Delegates attending the meeting will be updated in the investigative, diagnostic and therapeutic aspects of metabolic bone disorders and in basic bone biology. The meeting will reflect the broad diversity of science and the latest in cutting-edge research in the field of bone and calcified tissues.

IOF World Congress on Osteoporosis

2.–6. 6. 2006, Toront, Canada

Kontakt: Patricia Chanavat-Bisch

73 cours Albert Thomas

+33 4 72 91 41 77

+33 4 72 36 90 52

http://www.osteofound.org

National Osteoporosis Society 11th Conference on Osteoporosis

25.–28. 6. 2006, Harrogate, United Kingdom

Kontakt: Sarah Phillips

National Osteoporosis Society, Camerton, Bath, BA2 0PJ, UK

+44 (0) 1761 473106

+44 (0) 1761 471771

s.phillips@nos.org.uk

http://www.nos.org.uk/conference

Notes: The UK's leading osteoporosis event attracting around 800 UK and overseas delegates. The event offers a highly-reputed scientific conference, large commercial exhibition and ample networking time away from the conference sessions to meet with a large gathering of osteoporosis specialists. Abstract submission deadline: 3 February 2006. See website for submission details.

12th APLAR 2006 Congres (Australian-Pacific League against Rheumatism)

1.–5. 8. 2006, Kuala Lumpur, Malaysia

Kontakt: Ms. Wee Siew Yin

AOS Conventions & Events Sdn Bhd, No 39&40, Jalan Maman-da 9, Ampang Point, 68000 Ampang, Kuala Lumpur, Malaysia

603–42529100

603–42571133

enquiry@aplar2006.com

http://www.aplar2006.com

ASBMR 28th Annual Meeting

15.–19. 9. 2006, Philadelphia, USA

Kontakt: ASBMR 2025 M Street, Suite 800,

Washington, DC 20036, USA

+1/202 367–1161

+1/202 367–2161

ASBMR@dc.sba.com

http://www.ASBMR.org

9. Mezinárodní kongres slovenských a českých osteologů SOMOK/SMOS

7.–9. 9. 2006, Prešov, Slovenská republika

Kontakt: Prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prezident kongresu

payer@ruzinov.fnspsba.sk

MUDr. P. Masaryk, CSc., vědecký sekretář SOMOK

masaryk@nurch.sk

Oznámení

Radiologická klinika LF MU a FN Brno pořádá ve dnech 30.–31. 3. 2006 v hotelu Voroněž I. v Brně II. mezinárodní kongres

„Telemedicína Brno 2006“.

Hlavními tématy kongresu jsou:

Výuka; Evropská radiologická společnost a EU; Předávání a sdílení obrazových dokumentací;
Možnosti a typy archivace digitálních dat; Prohlížení obrazových dat; Využití různých typů přístrojů ve zdravotnictví;
Podpora automatizovaného zpracování a vizualizace lékařských dat.

Pro shora uvedený kongres byly vytvořeny internetové stránky www.kongrestlbrno.cz, kde jsou uveřejněny další informace.