

# 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, PhDr. 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 článků.  
Zaslané příspěvky se nevracejí, jsou archivovány  
v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce obra-  
zovou dokumentaci. Otištěné příspěvky nejsou ho-  
norovány.

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



## OBSAH

### ÚVODNÍK

- Fyziologie a patofyziologie metabolismu fosforu – stále dosti otazníků** 3  
*M. Bayer*

### PŮVODNÍ PRÁCE

- Ukazatelé kostního obratu, denzity a endokrinních změn  
po polytraumatech a po popálení** 5  
*R. Doleček, L. Pleva, A. Pohlídal, J. Tymonová, M. Kadlčík,  
T. Karlík, Z. Švagera, R. Závodná*

### KAZUISTIKA

- Hypofosfatemická osteomalacie** 24  
*P. Horák, M. Tichý, J. Zadražil*

### PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

- Fosfatoniny – faktory regulující metabolismus fosforu** 28  
*Š. Kutílek, S. Skálová*

### OSTEOCENTRUM ZLÍN

- Mediekos Labor, s. r. o.** 30  
*P. Novosad, Z. Málek*

### SEMINÁŘ Z PARLAMENTU

- Osteoporóza – dobře utajená hrozba** 32  
*J. Jeníček*

### INFORMACE

- Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická  
onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 23. ledna 2006** 33
- Zápis ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická  
onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 31. března 2006** 34
- Ze světové literatury** 36
- European Union Osteoporosis Consultation Panel Meeting. Brusel,  
19. dubna 2006** 38  
*M. Bayer*
- The International Bone & Mineral Society (IBMS)  
Annouces. The Gideon & Sevgi Rodan IBMS Fellowship** 39

Obrázek na titulní straně: Juvenilní m. Paget – „Kost v kosti“







# OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

## EDITORIAL BOARD

### Editor in Chief:

### Advisory Board:

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

### Editorial Board:

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 Stěpán, DrSc., Praha  
Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc., Praha  
Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.

### PUBLISHER:



### Editorial office:

Trios Ltd.  
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov  
tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563  
e-mail: redakce@trios.cz  
Hana Gebauerová, PhDr. Jiří Lukás  
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

### EDITORIAL

- Physiology and pathophysiology of phosphorus metabolism – still many questions** 3  
*M. Bayer*

### ORIGINAL ARTICLE

- Markers of bone remodelling, bone density and endocrine response after polytraumas and burns** 5  
*R. Doleček, L. Pleva, A. Pohlídal, J. Tymonová, M. Kadlčík, T. Karlík, Z. Švagera, R. Závodná*

### CASE REPORT

- Hypophosphatemic osteomalacia** 24  
*P. Horák, M. Tichý, J. Zadražil*

### REVIEW

- Phosphatonins – factors regulating phosphate metabolism** 28  
*Š. Kutílek, S. Skálová*

### OSTEOCENTRUM ZLÍN

- Mediekos Labor, s. r. o.** 30  
*P. Novosad, Z. Málek*

### SEMINARY FROM THE PARLIAMENT

- Osteoporosis – a well hidden threat** 32  
*J. Jeníček*

### INFORMATIONS

- Information on the session of the SMOS Board held on 23 January 2006** 33  
**Information on the session of the SMOS Board held on 31 March 2006** 34  
**News from around the world** 36  
**European Union Osteoporosis Consultation Panel Meeting. Brusel, 19<sup>th</sup> April 2006** 38  
*M. Bayer*  
**The International Bone & Mineral Society (IBMS) Announces. The Gideon & Sevgi Rodan IBMS Fellowship** 39

**Cover page:** Juvenile Paget disease – „bone in bone“ appearance

# Fyziologie a patofyziologie metabolismu fosforu – stále dosti otazníků

M. BAYER

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

Hlavním regulačním systémem, udržujícím plazmatickou i extracelulární koncentraci fosfátu, je absorpce fosforu ve střevě a jeho exkrece do moči. V ledvinách je množství fosfátu reabsorbovaného proximálním tubulem řízeno podle změn plazmatických koncentrací parathormonu (PTH) a kalcitriolu. Jejich působení je zde odlišné. PTH snižuje reabsorpci fosforu prostřednictvím mechanismů, závislých na cyklickém adenosin-monofosfátu (cAMP). Kalcitriol může naopak reabsorpci fosforu zvyšovat a jeho účinek je pravděpodobně rozšířen i na distální tubulus. Klíčovou roli při lokálním působení obou hormonů v ledvinách hraje systém Na-dependentních kotransporterů fosfátu, zejména NPT2a.

V gastrointestinálním traktu závisí absorpce fosforu na jeho obsahu v dietě a na následné koncentraci ve střevním lumen. Účinnost absorpce fosfátu střevní sliznicí podporuje kalcitriol, PTH v této lokalizaci pravděpodobně přímý účinek nemá. Přesuny fosforu z extracelulárního kompartmentu do buněk a zpět jsou přechodné a za fyziologických podmínek z nich žádné významné důsledky neplynou.

Jak PTH, tak kalcitriol jsou však úzce spjaty s homeostázou kalcia. Pozorováním fyziologických a patologických situací u zvířat i v humánní medicíně se již delší dobu předpokládala existence mechanismů, jež specificky regulují metabolismus fosforu bez současných změn kalcémie, tedy existence systému, který je na PTH a kalcitriolu nezávislý. Modelem studia se staly stavy spojené s hypofosfatemii. Může k nim dojít při ztrátách fosfátu ledvinou, jeho sníženou absorpcí ze střeva nebo významnou redistribucí fosforu směrem intracelulárním. Renální hypofosfatemie bývá důsledkem vlastní poruchy tubulárních buněk, změny objemu cirkulujících tekutin, vlivu některých farmak či snížené sekrece hormonů stimujících reabsorpci fosforu tubuly. Pokles absorpce fosfátu střevní sliznicí následuje po omezení jeho příjmu potravou, po podání farmak, jež ho váží v lumen, při hypovitaminóze D nebo malabsorpci. Protože renální tubuly představují konečnou obrannou linii organismu při hrozící hypofosfatemii, hlavním předmětem výzkumu zůstávají ztráty fosforu do moči a mechanismy jejich řízení.

Již dříve se objevovaly popisy hypofosfatemické křivice či osteomalacie s významnou hyperfosfaturií, resistantní vůči terapii vitamínem D. Některé provázely onemocnění tumorem nebo syndrom epidermálního nevu. Výtažek z excidované tkáně tumoru injikovaný pokusnému zvířeti vedl k excesivní fosfaturii [1].

Postupně převládá názor, že existuje cirkulující substance, způsobující renální hypofosfatemii. Byla nazvána fosfatonin. Látka, považovaná za fosfatonin, musí splňovat určitá kritéria [2]: snižuje renální transport fosforu in vivo i in vitro; snižuje tvorbu kalcitriolu in vivo i in vitro; je tvořena v tumorózní tkáni zodpovědné za syndrom hypofosfatemie; měla by být přítomna ve zvýšené koncentraci v séru nemocných s tumorem indukovanou osteomalácií (a asi i s hypofosfatemickou křivicí vázanou na X-chromozom); její koncentrace by měla po odstranění příslušného nádoru klesat; neměla by ovlivňovat exkrece cAMP do moči.

Zprvu se zájem soustředil na již zmíněný Na-dependentní kotransporter fosfátu, NPT2a. Defekt příslušného genu však nebyl prokázán ani u hypofosfatemické křivice s vazbou na X chromozom ani u hereditární hypofosfatemické rachitidy s hyperkalciurií.

Je zmiňován pouze u nepřibuzných dospělých nemocných s hypofosfatemii provázenou osteoporózou či nefrolitiázou [3]. Lze předpokládat, že příčina bude jinde a aktivita NPT2a je ovlivňována až druhotně.

Na přelomu tisíciletí vzbudil pozornost nově popsaný růstový faktor fibroblastů (fibroblast growth factor, FGF), který podle pořadí proteinů zařazených do FGF rodiny dostal číslo 23 [4]. mRNA pro FGF23 byla nalezena v mozku a thymu dospělých pokusných zvířat, zejména ve ventrolaterálním thalamickém jádře, pro jehož správnou funkci je FGF23 zřejmě nutný. Přibližně v téže době prokázali jiní autoři zásadní roli mutace genu FGF23 při autozomálně dominantní hypofosfatemické křivicí u lidí [5] a třetí výzkumný tým identifikoval FGF23 jako humorální faktor secernovaný tumory provázenými hypofosfatemii a osteomalácií [6]. Průkaz povahy a účinku FGF23 přineslo podávání kompletního rekombinantního proteinu pokusným zvířatům, vedoucí k hypofosfatemii během několika hodin a pozorování pokračující tvorby FGF23 po implantaci takto aktivních ovariálních buněk čínských křečků kontrolním zvířatům s následnou manifestací hypofosfatemie a osteomalacie [7]. Vztah FGF23 k hypofosfatemické křivicí s vazbou na X chromozom dokreslilo jeho nedostatečné štěpení při inaktivující mutaci PHEX (phosphate-regulating gene with homology to endopeptidases located on X chromosome) [8]. Nesmírně zajímavé výsledky přinesla nedávná studie na zvířatech s navozeným deficitem FGF23 [9]. Byla pozorována hyperfosfatemie a významný vzestup koncentrace kalcitriolu, což je důkazem, že FGF23 je pro normální metabolismus fosfátů nezbytný. I tato zvířata však překvapivě trpěla osteomalácií, jejíž přesný mechanismus vzniku zatím není znám.

V poslední době se objevily některé další látky, jež lze zařadit mezi fosfatoniny, jako je MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein) nebo FRP4 (frizzled-related protein-4) [10,11].

V tomto čísle časopisu čtenář nalezne přehledný článek Kutlíka a Skálové, jež stručně a přitom výstižně shrnuje současné znalosti o látkách, které se dnes mezi fosfatoniny řadí. Jejich výčet zřejmě nebude konečný. Druhý příspěvek k problematice metabolismu fosforu pochází z pera olomouckých autorů a je věnován ryze praktickému aspektu – popisu případu získané, etiologicky ne zcela objasněné hypofosfatemické osteomalacie, která může velmi negativně ovlivnit úroveň života postiženého jedince.

K bližšímu pochopení regulace metabolismu fosforu bude třeba ještě zodpovědět řadu otázek, například:

- Za reabsorpci fosfátu v proximálním tubulu zodpovídá v převážné míře NPT2a. Je přímo ovlivňován FGF23?
- Je FGF23 jednoznačně přirozeným substrátem pro PHEX?
- Je FGF23 vůbec konečným fosfatoninem? Může stimulovat sekreci dalšího působku, ovlivňujícího metabolismus fosforu, např. stanniokalcinu [12]?
- Sdílí FGF23 receptor s ostatními FGF nebo má svůj specifický?
- Jsou-li popisované patologické stavy (hypofosfatemická křivice s vazbou na X chromozom, autozomálně dominantní hypofosfatemická rachitis, tumory indukovaná osteomalacie) způsobeny poruchou téhož regulačního děje, proč nejsou shodné?
- Uplatňují se fosfatoniny v homeostáze fosforu obecně či je jejich úloha pouze lokální a/nebo tkáňově specifická?

- Jsou fosfatoniny přímo zodpovědné za pokles koncentrace kalcitriolu pozorovaného u pokročilých stadií chronického renálního selhání nebo je jejich aktivita v takové situaci pokusem o korekci hyperfosfatemie [13]?

Přemýšlejme o nich. Jejich vyřešení vloží další střípek do mozaiky poznání.

### Literatura

1. Aschinger LC, Solomon LM, Zeis PM, et al. Vitamin D-resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome: demonstration of a phosphaturic substance in the dermal lesions. *J Pediatr* 1977;91:56–60.
2. Kumar R. Tumor-induced Osteomalacia nad The Regulation of Phosphate Homeostasis. *Bone* 2000;27:333–38.
3. Silve C, Beck L. Is FGF23 the long sought after phosphaturic factor phosphatonin? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:958–61.
4. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;277:494–98.
5. The ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutation in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345–48.
6. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterisation of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6500–05.
7. Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002;143:3179–82.
8. The HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995;11:130–36.
9. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of FGF23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004;113:561–68.
10. Rowe PS, Kumagai Y, Gutierrez G, et al. MEPE has the properties of an osteoblastic phosphatonin and inhibitor. *Bone* 2004;34:303–19.
11. Berndt T, Craig TA, Bowe AE, et al. Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent. *J Clin Invest* 2003;112:785–94.
12. Wagner GF, Vozzolo BL, Jaworski E, et al. Human stanniocalcin inhibits renal phosphate excretion in the rat. *J Bone Miner Res* 1997;12:165–71.
13. Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004;65:1–14.

Adresa:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc.  
Klinika dětského a dorostového lékařství 1, LF UK a VFN  
Ke Karlovu 2  
128 08 Praha 2

# Ukazatelé kostního obratu, denzity a endokrinních změn po polytraumatech a po popálení

R. DOLEČEK, L. PLEVA, A. POHLÍDAL, J. TYMONOVÁ, M. KADLČÍK, T. KARLÍK, Z. ŠVAGERA, R. ZÁVODNÁ

Fakultní nemocnice s poliklinikou, Ostrava-Poruba

## SOUHRN

Doleček R., Pleva L., Pohlídal A., Tymonová J., Kadlčík M., Karlík T., Švagera Z., Závodná R.: **Ukazatelé kostního obratu, denzity a endokrinních změn po polytraumatech a po popálení.**

Vysvětlen pojem **Odezva akutní fáze**. Bylo sledováno **29 nemocných s polytraumaty**, (hodnoceno pomocí ISS) a **28 popálených** (hodnoceno popálením novým indexem, BI). V pravidelných intervalech byly vyšetřovány markery **kostní resorpce** i formace ACP, CTX, DPD, PHP i ALP, osteocalcin, PICP, dále iPTH, celkové i ionizované kalcium, 250H vit. D<sub>3</sub>, jakož i hladiny testosteronu (T), DHP (dihydrotestosteronu), volného testosteronu (VT), kortizolu, 17β-estradiolu, DHEA-S, Interleukin-6, IL-8, IL-10, sIL-ER, kachektin (TNFα). U popálených byly hladiny sledovány ve dnech 1-7-14-28-56-1/2 roku-1 rok, u polytraumat ve dnech 1-7-14-28. Po popálení byly sledovány denzitometrem za 1/2 roku a za rok změny BMD na L 1-4 a na krčku levé kosti stehenní. Po popálení (PO) i po polytraumatech (PT) byly dlouhodobě (u PO i více měsíců) zvýšeny markery kostní resorpce, později často i kostní formace. Velmi významně klesaly u mužů (M) veškeré androgeny (T, DHT, VT), často i DHEA-S (tyto i u žen). U M i Ž poměrně často stoupaly hladiny 17βestradiolu, u Ž někdy i testosteronu. Kortizol býval na zvýšených až vysokých hodnotách (v krvi i volný v moči). U PT i PO byly hodnoty IL-6, IL-8 i IL-10 zvýšené až vysoké, hlavně na začátku, u případných komplikací. Zvýšené byly i hodnoty TNFα. Hodnoty sIL-2R byly (PT i PO, M i Ž) značně zvýšené, při septických komplikacích krajně zvýšené, až téměř 5 000 kU/l. Ukazatelé kostní resorpce byly pravidlem zvýšené až velmi vysoké, u PO přetrvávaly i mnoho týdnů. I hodnoty kostní formace byly zvýšené, obvykle o něco později. Hladiny kalcia (celkového i ionizovaného) byly pravidlem brzy po PO nebo PT snižené. Toto bylo poměrně často doprovázeno až značně vysokými iPTH. Hodnoty 250H vit. D<sub>3</sub> byly nižší až nízké. Dlouhodobá kontrola těchto nemocných je nutná. Bude pravděpodobně vhodné (připravují se klinické zkoušky) podávání ihned po závažných PT i PO jednorázově i.m. vitamin D, případně anabolika a k ochraně kostní tkáně kalcitonin.

**Klíčová slova:** odezva akutní fáze, polytrauma, popálení, androgeny, estrogeny, cytokiny, markery resorpce kostí, markery formace, kalcium, iPTH, 250H vitamin D<sub>3</sub>, kortizol, BMD, denzitometrie, kostní změny, léčebné možnosti

## SUMMARY

Doleček R., Pleva L., Pohlídal A., Tymonová J., Kadlčík M., Karlík T., Švagera Z., Závodná R.: **Markers of bone remodelling, bone density and endocrine response after polytraumas and burns.**

The concept of the **Acute Phase Response (APR)** is explained. 29 patients after polytraumas (evaluated by ISS criteria) and 28 burned patients (evaluated by their Burn Index, BI) were followed. At regular intervals their bone resorption (ACP, CTX, DPD, PHP) and bone formation (ALP, osteocalcin, PICP) markers were examined as well as iPTH, total and ionized calcium, inorganic phosphates (iP), 250H vit. D<sub>3</sub>, testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT), free testosterone (FT), cortisol, 17βestradiol, DHEA-S, TNFα, Interleukin-6 (IL-6), IL-8, IL-10 and sIL-2R. The blood samples of the trauma patients were taken at days 1-7-14-28, of the burned at 1-7-14-28-56, as well as after 6 and 12 months. The changes of the BMD (*bone mineral density*) were examined (densitometry) 6 and 12 months after burns (L 1-4 and the femoral neck). After burns (BU) and after polytraumas (PT), the levels of bone resorption markers were increased for a long time (after BU even for months). The increased levels of bone formation markers were found later too. All androgens (T, DHT, FT) decreased significantly in the males (M), in whom DHEA-S dropped often as well (in females, F, too). In both M and F, the 17β-estradiol levels rose relatively often, as well as testosterone occasionally in F. Cortisol values were generally high or elevated (both in blood and as the free cortisol in urine). Both in PT and BU, the levels of IL-6, IL-8, and IL-10 were elevated or high, especially in the beginning, during complications. The TNFα levels were elevated too. The sIL-2R levels were high to very high, especially in septic events, both in F and M, in PT and BU. The bone resorption markers were high to very high, they remained high in BU for many weeks. The bone formation markers were elevated too, usually somewhat later. The calcium (total and ionized) was usually immediately post PT or BU decreased. The latter was relatively often followed by elevated or even very high PTH values. The values of 250H vit. D<sub>3</sub> were generally in lower ranges, even very low sometimes. A long-term follow-up of the above patients is necessary. It is suggested (clinical studies are prepared) to administer immediately post BU or PT a single vitamin D<sub>3</sub> injection i.m., possibly anabolics as well. For bone protection, after severe BU or PT, calcitonin administration is suggested.

**Keywords:** acute phase response, polytrauma, burn injury, androgens, estrogens, cytokines, markers of bone resorption, markers of bone formation, calcium, iPTH, 250H vitamin D<sub>3</sub>, cortisol, BMD, densitometry, bone changes, therapeutic options.

*Osteologický bulletin 2006;11(1):5-22*

**Adresa:** Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc., Fakultní nemocnice s poliklinikou, Tř. 17. listopadu 1790, Ostrava-Poruba

Došlo do redakce: 16. 1. 2006

Přijato k tisku: 20. 3. 2006

## Úvod

Nejrůznější poranění, infekce, alergické reakce, popálení, endotoxin, apod., spojené s poškozením, poraněním nebo nekrózou buněk, vyvolávají v postiženém organizmu soubor změn, nazývaný **odezva akutní fáze, OAF** (Acute Phase Response) navozený zvýšenou přítomností Interleukinu 1 (IL-1), IL-6, kachektinu (TNFα).

O koncepci OAF píše řada autorů [1-5]. Jaschke, Barrow a Hernon [6] uvádějí, že „OAF je kaskádou událostí, které přispívají k hypermetabolismu a katabolismu substrátů“. Cílem OAF je udržet, upravit homeostázu po zásahu nejrůznějších činitelů. Je nutno upozornit, že OAF, zřejmě podle velikosti inzultu a podle odezvy postiženého může mít za následek i vznik řady poruch, může ne-

jen poškodit některé tkáně a orgány, ale může svým rozsahem snad i znemožnit přežití. V *tabulce 1* jsou schematicky znázorněny některé projevy OAF. *Obr. 1* ukazuje základní souvislosti odezvy organismu na trauma, včetně OAF. IL-6 (IL-1) může proniknout i přímo do oblastí hypothalamu, hypofýzy, kůry nadledvin. V rámci cirkumventrikulárních orgánů, v organum vasculosum laminae terminalis, proniká IL-1 i IL-6 díky fenestrovaným kapilárám he-

mato-encefalickou bariérou [7]. Glukokortikoidy jsou nejen mohutnými inhibitory produkce prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6, kachektinu (TNF $\alpha$ ), ale tlumí i jejich působení. Při tom snižují vznik prekurzorů osteoblastů a zvyšují apoptózu osteoblastů a osteocytů, čímž při jejich delším užívání vzniká osteoporóza [8]

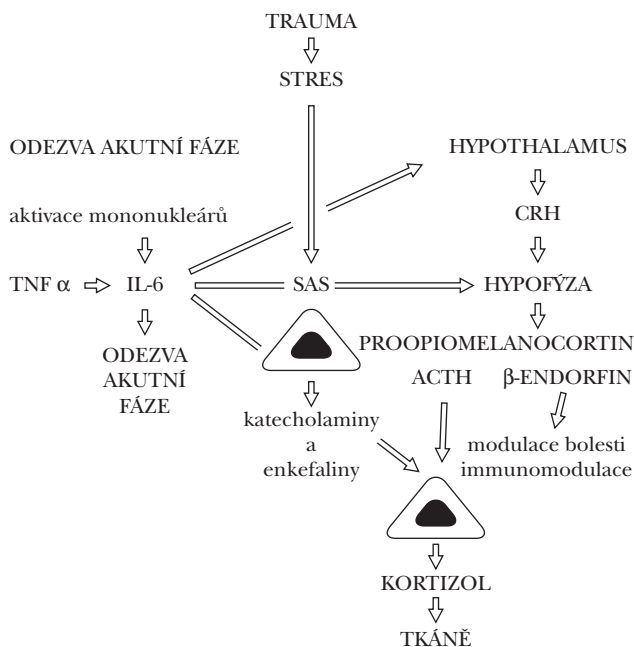
**Mezi projevy OAF po popálení a po různých traumatech nutno uvést i možnost poškození kostní tkáně**, které se může časem projevit **úbytkem BMD** (Bone Mineral Density) na denzitometrem sledovaných kostech, na L páteři, na krčku kosti stehenní [9,10]. Souběžně s tím se výrazně **zvyšují hodnoty ukazatelů (markerů) kostní remodelace, hlavně resorpce v krvi a moči** (*tabulka 2*), které mohou přetrvávat i mnoho týdnů, dokonce i řadu měsíců po postižení organismu. Nutno připomenout asi první odbornou zmínku **o vzniku osteoporózy po popálení** z roku 1949 [11]. U nás uvedli vznik osteoporózy po popálení v roce 1959 Doleček, Štěpánek [12] a Kolář, Vrabec [13]. Klein a spol. (1993) zavedli pojem „**kostní nemoc u popálených**“ („bone disease in burned patients“). U popálených, u kterých byla provedena biopsie na crista iliaca, měli zjištěnu sníženou formaci kosti, oblasti osteoidu [14]. Dále Klein a spol. zjistili [15], že závažně popálené děti mají dlouhodobě zmenšenou kostní masu, že je ohrožena tvorba jejich optimální kostní masy. Měly nižší hladiny osteokalcinu.

**Během OAF velmi významně klesají u dospělých mužů** všech věkových skupin **hladiny testosteronu, DHT** (dihydrotestosteron), **volného testosteronu (F-TESTO), u mužů i žen většinou i DHEA-S** (dehydroepiandrosteron sulfát). Jak uvádějí přehledy i původní nálezy [15–17], současně s nimi obvykle klesají i hladiny celkového trijodtyroninu (T3) a volného tyroxinu (FT4) (*tabulka 3*). Hladiny kortizolu v krvi a volného kortizolu v moči jsou ve stejné době většinou při horní hranici normálních hodnot, zvýšené až někdy velmi vysoké, jako ukazatelé přítomnosti látky, která vede ve zvýšených koncentracích ke stimulaci katabolismu v organismu. Nízké hladiny testosteronu i DHT u popálených mužů mohou přetrvat i několik měsíců a ukazují na pokles anabolicky působících androgenů. Nízké hladiny testosteronu zvyšují možnost výdeje prozánětlivých cytokinů IL-6 a TNF $\alpha$  a **snižují apoptózu** osteoklastů ( $\rightarrow$  zvýšená možnost vzniku osteoporózy), normální nebo zvýšené hladiny testosteronu snižují výdej IL-6, **zvyšují apoptózu** osteoklastů. Guo a spol. [19] popsali po popálení zvýšené hladiny IL-6. Ve své práci o cytokinech po popálení De Bandt a spol. [20] zjistili vysoké hodnoty IL-6, zvýšené TNF $\alpha$ , u IL-1 $\beta$  měli jen 13 % zvýšených (měřitelných) hodnot  $> 15$  pg/ml. I u námi sledovaných pacientů byly zvýšené hodnoty IL-1 $\beta$  téměř výjimkou. Dostatečné nebo zvýšené koncentrace DHEA, DHEA-S [21–23 aj.] podporují imunitní aktivaci, umožňují účinnější vzestup IL-2. Nízký DHEA (DHEA-S) snižuje imunitní aktivaci.

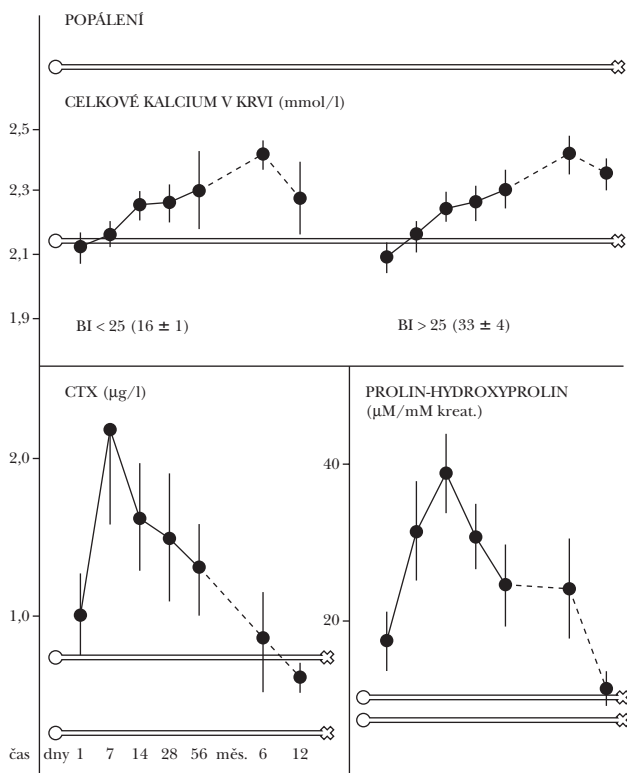
**Interleukin-2 (IL-2)** je významným činitelem při zajištění imunitní odpovědi. Při jeho vazbě na svůj receptor (je několik druhů těchto receptorů) na T-lymfocytech, vzniká celá kaskáda pochodů, s následnou aktivací a pomnožením T buněk, za vzniku T buněk helprů, supresorů a cytotoxických T buněk. Většina klidových T i B buněk, monocytů i granulocytů nemá na svém povrchu větší množství „exprimovaných“ receptorů (R). Při jejich aktivaci k expresi však dochází a uvolňuje se i **solubilní IL-2 receptor (sIL-2R), jehož zvýšená přítomnost je ukazatelem infekce (seps)**, autoimunitních pochodů, různých malignit apod. O vysokých hladinách sIL-2R po popálení referovali opakovaně např. Teodorczyk-Injeyan a spol. [24]. Předpokládali, že vazba IL-2 na tento solubilní receptor může snižovat na IL-2 dependentní odezvu.

**Materiál a metodika**

V Popáleninovém a traumatologickém centru Fakultní nemocnice v Ostravě bylo během let 2003–2005 vyšetřeno a dlouhodobě sledováno (až jeden rok) **28 popálených** (zemřeli 4), a **29 nemocných s různými polytraumaty** (zemřel 1). **Závažnost popálení** byla do jisté míry hodnocena podle **Indexu popálení BI (Burn Index)**,



Obr. 1



Obr. 2

**závažnost traumat podle ISS (Injury Severity Score)**, které se hodnotí součtem bodů podle míst úrazů (*tabulky*). Podle BI se uvádí 1/2 bodu za každé procento popáleného povrchu II° a 1 bod za každé procento III°. U traumat ISS nad 30 znamená již těžké trauma. Závažnost popálení i traumatu závisí i od místa postižení a od řady různých okolností (např. nevelký BI se závažným postižením dýchacích cest, poškození mozku při traumatu hlavy, ischemická choroba srdce, apod.). **Průměrný BI u popálených** ( $x \pm SEM$ ) byl  $24 \pm 2$  (10–59), věku  $44 \pm 3$  roky (16–78), v tom 24 mužů a 4 ženy. Vzorky krve při sledování různých ukazatelů byly odebírány ve dnech 1-7-14-28-56-1/2 roku-1 rok po popálení, vždy ráno v 7.00 hod. Popálených s **BI < 25** ( $16 \pm 1$ ) bylo 17, s **BI 25 až 59** ( $33 \pm 4$ ) 11. **Průměrný ISS byl**  $32 \pm 2$  (15–50), věku  $38 \pm 3$  roky (15–67), v tom 21 mužů a 8 žen, odběry krve byly prováděny ve dnech 1-7-14-28 po úrazu ráno v 7.00 hod. **ISS 13–20** ( $17 \pm 1$ ) bylo u 6 nemocných, **ISS 21–30** ( $26 \pm 1$ ) u 8, **ISS > 30** ( $41 \pm 2$ ) u 15.

V krvi a moči **byly sledovány**, kromě dalších ukazatelů, hladiny deoxyrydinolinu (DPD), prolinu-hydroxyprolinu (PHP), osteokalcinu (OC), C-telopeptid, Crosslaps (CTX), alkalické (ALP) i kyselé fosfatázy (ACP), **IL-6**, **IL-8**, **IL-10**, **TNF $\alpha$**  (kachektin), **sIL-2R** (solubilní receptor IL-2), hladiny **celkového (T-Ca) i ionizovaného kalcia**, **iPTH** (parathormon), **25OH vit. D3** (kalcidiol), **testosteron**, **DHT**, **F-TESTO**, **17 $\beta$ -estradiol**, **kortizol (KORT)**, **DHEA-S**. Solubilní receptor IL-2 může být do jisté míry indikátorem přítomnosti IL-2. DPD, PHP, CTX, NTX i ACP jsou **markery kostní resorpce**. IL-1, IL-6 a **TNF $\alpha$**  zvyšují resorpci kostí. ALP, OC i PICP (propeptid C terminalu prokolagenu typu I) jsou **markery kostní formace** [25].

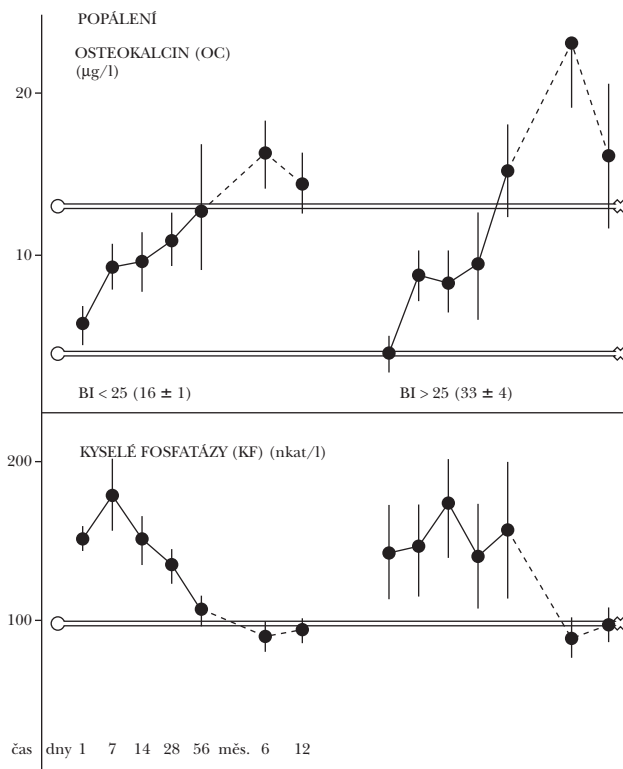
Při vyšetřování různých ukazatelů byly použity **ELISA** (CTX, bALP, bACP), **LEIA** (DPD, OC, iPTH, IL-6, IL-8, IL-10, sIL-2R, **TNF $\alpha$** ), **VIS-spektrofotometrie** (ALP, ACP, T-Ca), **potenciometrie přímá** (Ca-ioniz.), **vysoko účinná chromatografie s fluorescenční detekcí** (PHP). Testosteron, DHT, F-TESTO, 17 $\beta$ -estradiol, KORT, DHEA-S a 25OH vit. D3 byly vyšetřovány na **Klinice nukleární medicíny FNsP** v Ostravě. Normální hodnoty sledovaných ukazatelů jsou v *tabulce 4*. U hodnot IL-6 a **TNF $\alpha$** , pokud byly uvedeny jako < 5, případně jako < 3, byla použita při statistickém zpracování hodnota 3.

U popálených byly sledovány **na denzitometru HOLOGIC 2000** změny na L 1–4 a na krčcích kostí stehenní (obvykle levé) za 1/2 roku a za 1 rok po popálení. V *tabulce 5* jsou uvedeny výsledky vyšetření denzitometrem 30 popálených, z toho 27 mužů a 3 žen. Jako výchozí hodnota byla použita měření brzy po popálení, jakmile to stav nemocného dovolil.

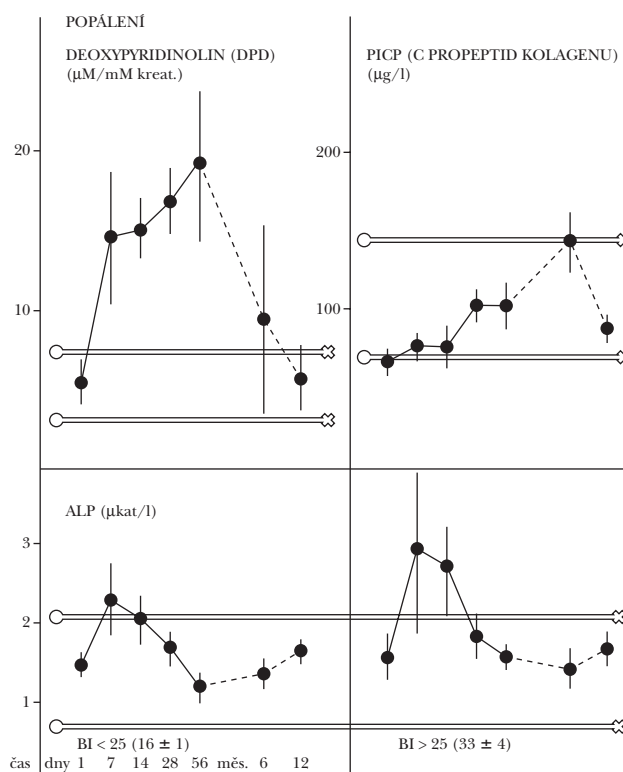
## Výsledky

Jak ukazují výsledky různých skupin vyšetřovaných, **u všech popálených mužů a u mužů po různých traumatech dochází k významnému poklesu hladin testosteronu, DHT, F-TESTO, klesají i hladiny DHEA-S**, zatímco **17 $\beta$ -estradiol často stoupá**, někdy po více dnech po úrazu, jindy při nastupujících komplikacích (např. sepse, po právě proběhlé operaci). U některých mužů byl zjištěn i náhlý vzestup 17 $\beta$ -estradiolu premortálně (*tabulka 6*). **U žen 17 $\beta$ -estradiol neklesá, může být i značně zvýšený** (*tabulka 21*). Byly zjištěny jeho významné vzestupy u popálených žen i po menopauze (*tabulka 23*). Testosteron u popálených žen nejednou stoupá (*tabulky 6, 23*). *Tabulka 7* udává výsledky u 15 popálených mužů z roku 2001 [9]. *Tabulka 8* má výsledky sledování závažných traumat z roku 2003 [27–29]. Při novém sledování dalších popálených, i pacientů s polytraumaty, se objevily podobné výsledky (*tabulky 9, 10, 11, 12*).

V nynější práci, současně s již uvedenými změnami, dochází **po popálení k významným vzestupům hladin deoxyrydinolinu, ALP, ACP, osteokalcinu, CTX, prolin-hydroxyprolinu, sIL-2R, TNF $\alpha$** . (*obr. 2, 3, 4, 5*). Podobně stoupají i **hladiny IL-6**. Po poly-



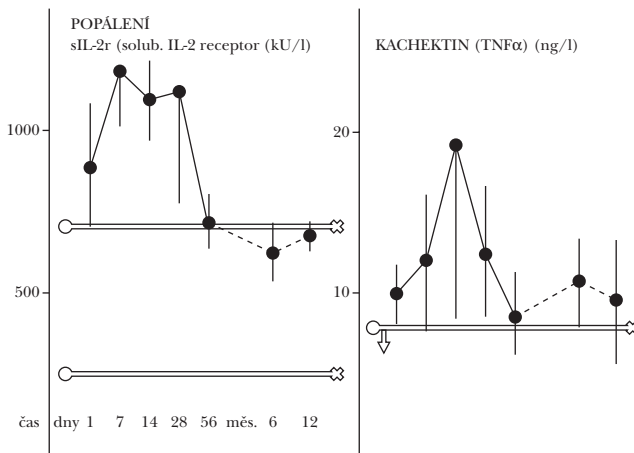
Obr. 3



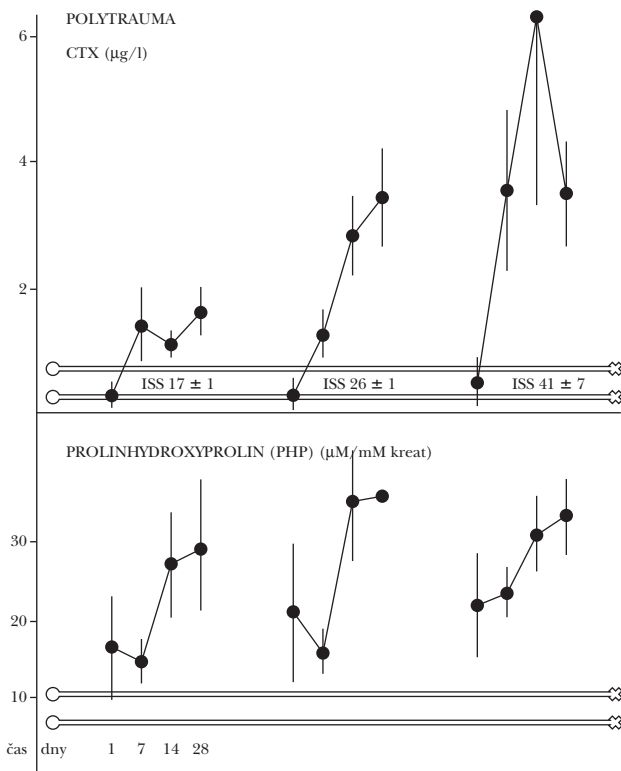
Obr. 4

traumatech dochází k obdobným změnám (obr. 6, 7, 8, 9), včetně sIL-2R a PICP. Jak po popálení, tak i po úrazech dochází na začátku obvykle k výraznému poklesu hladin celkového i ionizovaného kalcia, nejdnou i k výraznému vzestupu iPTH (např. tabulky 13, 21, 23). Pacient z tabulky 13 (MO, 32 let) měl krajně nízké hodnoty 250H vit. D3, vysoké hodnoty CTX, jeho ISS bylo 36. Zajímavé je, že jeho testosteron a volný testosteron ještě „nestačily“ v den úrazu klesnout, zatím co se již hladina DHT nápadně snížila: enzymový systém (5 $\alpha$ -reduktáza), který zajišťuje normální přechod testosteron  $\rightarrow$  dihydrotestosteron byl již postižen (vysoký kortizol v krvi).

Odezva řady ukazatelů je větší u závažnějších traumat (podle ISS) i popálení (podle BI). Některé ukazatele mají, podle závažnosti stavu, i značně vysoké hodnoty SEM, jako doklad toho, jak



Obr. 5



Obr. 6

různorodě reagují postižené organizmy (věk, pohlaví, předchozí onemocnění, výchozí stav organismu, závažnost postižení, apod.). Tabulka 5 uvádí změny BMD u 30 popálených (27 mužů, 3 ženy) po 1/2 roce a po 1 roce po popálení při vyšetření denzitometrem HOLOGIC 2000. Jak z výsledků vyplývá, u většiny popálených bylo zjištěno snížení BMD, a to větší v oblasti obratlů (L 1–4), tedy na spongiózních kostech. U větší části sledovaných se stav BMD během roku zlepšil (např. DD, 24 let), u některých se naopak ještě zhoršil (např. MS, 42 let; VV, 74 let). Tabulka 14 udává jiné zpracování denzitometrických výsledků u 29 popálených.

Závažné polytrauma (tabulka 15), společně s těžkým popálením (BI 35) u muže VS, 44 let, je doprovázeno doslova katastrofálním poklesem hladin jak testosteronu, tak i DHT, volného testosteronu, T3, při značném zvýšení ALP i CTX, za normalizace hodnot osteokalcinu. Toto uvedené ukazuje i na výraznou přítomnost změn všech markerů kostní přestavby. Je přítomen i nápadný vzestup 17 $\beta$ -estradiolu. Staří lidé většinou hůř přežívají závažná traumata, popálení, někteří však naopak dobře. Nemocný JK, 80letý (!), ISS 29 (tabulka 16) měl po velmi bolestivém traumatu odpovídající pokles testosteronu, který se za necelé 2 měsíce zcela nečekaně vrátil k hodnotám normálním i pro mladého muže. Zřejmě kladným jevem u něho byly zvýšené hladiny 17 $\beta$ -estradiolu. Změny hodnot ukazatelů postihujících kosti (ACP, ALP, CTX, PTH, pokles hladin 250H vit. D3) byly u něho zřejmé. Další „úspěšný“ starší muž (VV, 74 let), který přežil těžké popálení (BI 32), byl opakovaně vyšetřován během roku po popálení (tabulka 17). Jeho testosteron byl krajně nízký, za rok se ale zvýšil. Krajně nízký DHEA-S však přetrvává. Příznivým ukazatelem byl, možná, po popálení výrazně zvýšený 17 $\beta$ -estradiol, přes opakovaně nízký IGF-1, nízké ionizované kalcium. Závažný úraz hlavy nemívá dobrou prognózu. Postižený nemocný MP, 47letý, ISS 25 (tabulka 18) měl enormní hladiny volného kortizolu v moči (téměř 2 500 nmol/24 hod.) a opakovaně zvýšený 17 $\beta$ -estradiol, krajně nízký testosteron i DHT.

Při sledování popálených po dobu jednoho roku, kteří se dobře hojí, je vhodné korelovat nálezy se skutečností nemocného. Těžce popálený DD, 24letý (tabulka 19) byl přijat v závažném šoku (viz krajně nízký kortizol, IGF-1, testosteron, DHEA-S, celkové kalcium, T3). Měl opakovaně vysoký volný kortizol v moči, při vysokých ACP a zvýšeném PTH. Nicméně se během roku většina ukazatelů normalizovala. Míval zvýšené hodnoty 17 $\beta$ -estradiolu (dobré znamení?). Jeho výrazné snížení BMD za 1/2 roku po popálení se za 1 rok poněkud zlepšilo (tabulka 5). U poměrně lehčejí popáleného muže PS, 30 let, (BI 15) (tabulka 20) byly nápadné jeho opakovaně velmi nízké hodnoty 250H vit. D3, nízké celkové kalcium, nízký „anabolický“ ukazatel DHEA-S. U popáleného byl však po určitém čase přítomen výrazně zvýšený „ukazatel anabolismu“, IGF-1, opakovaně vyšší až zvýšené hladiny 17 $\beta$ -estradiolu a nápadné zvýšení osteokalcinu, ukazatele formace kostí. Za rok po popálení, jeho poněkud snížené BMD (L 1–4, levý krček kosti stehenní) za 1/2 roku, se normalizovalo (tabulka 5).

Doslova obrovské změny ukazatelů kostního obratu, resorpce i formace, jsou v tabulce 21 (JL, 37letá žena, ISS 50). Těžce poraněná žena měla i vysoké hladiny 17 $\beta$ -estradiolu, buď jako projev OAF, odezvy nadledvin na stres, anebo přítomnost (?) údobí ovulace. Jako doklad přítomnosti sepse, měla krajně vysoké hodnoty sIL-2R. Hodnoty anorganického fosfátu (iP) byly u ní patologicky vysoké (situace u některých těžce popálených). Pacientka zemřela za 5 týdnů po úrazu.

Těžce popálený MV, 26letý muž (BI 59) (tabulka 22), sledovaný po dobu roku, měl nezvyklé zvýšení DHEA-S první 2 týdny po popálení, zatím co v tuto dobu obvykle dochází k jeho poklesu. Zřejmě dalším kladným jevem byly zvýšené hladiny 17 $\beta$ -estradiolu a zřejmě i IGF-1. Všechny 6 vyšetření CTX ukazovalo vysoké hodnoty tohoto ukazatele kostní resorpce, osteokalcin se po 1/2 roce výrazně zvýšil. Po roce bylo na denzitometru zjištěno snížení



BMD (L 1–4) o 5,55 % oproti výchozímu stavu.

Celá řada velmi významných změn různých laboratorních hodnot po závažném úrazu (ISS 36) je v *tabulce 23 (BC, 67letá)*. Kromě jedné hodnoty, měla pacientka 7krát snížené hladiny kalcia (celkového i ionizovaného), s jednou vysokou hodnotou PTH. I když mnoho roků po přechodu, měla opakovaně zvýšený 17 $\beta$ -estradiol, zvýšený testosteron, enormní hodnoty volného kortizolu v moči i kortizolu v krvi, vysoké hodnoty markerů kostní resorpce, nízký osteokalcin, kupodivu jen jednou ne příliš zvýšený sIL-2R, který nutno přirovnat s jeho obrovskou hodnotou 4785 kU/l u pacientky JL, 37leté s ISS 50 (*tabulka 21*). Za povšimnutí stojí i vysoké počáteční hodnoty IL-6 i IL-10, zvýšený IL-8.

**Obr. 2–5 ukazují výsledky sedmi vyšetření u popálených** při sledování během jednoho roku. Některé výsledky (OC, ACP, ALP, T-Ca) se vztahují odděleně na méně závažně popálené (BI 16  $\pm$  1), a na více závažně popálené (BI 33  $\pm$  4) (uvedeno  $x \pm$  SEM), ty ostatní se vztahují na celou skupinu více i méně popálených (DPD, PICP, CTX, PHP, sIL-2R, TNF $\alpha$ ). **Obr. 6–9 ukazují výsledky čtyřech vyšetření u nemocných s polytraumaty**, při sledování během 4 týdnů. U všech byly odděleně vyšetřeny skupiny s různou závažností podle ISS: průměrné ISS 17  $\pm$  1 (ISS  $\leq$  20), průměrné ISS 26  $\pm$  1 (ISS 21–30), průměrné ISS 41  $\pm$  7 (ISS > 30). U poslední skupiny se jednalo o celkově značně závažná poranění, ohrožující život.

## Diskuze

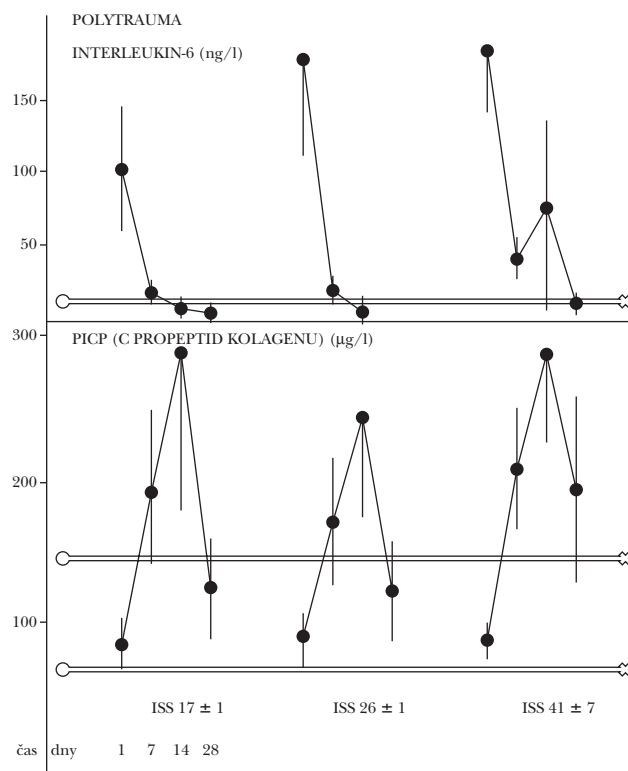
Rozsáhlé popálení a polytrauma představují největší možnou stresovou odezvu, největší možnou OAF, které mají zajistit i několik základních prvků pro přežití postiženého:

- a) zajistit dostatečnou dodávku energie (substrátu, „paliva“) ke krytí její vysoké spotřeby,
- b) zajistit dostatečnou dodávku aminokyselin pro nezbytné reparativní syntézy,
- c) udržení vodního a elektrolytového hospodářství,
- d) udržení teplotní homeostázy při obrovských ztrátách energie odpařováním rannými plochami popáleného; zvýšení teploty „podporuje“ imunitní odezvu,
- e) zajistit rychle odpovídající imunitní odezvu (na začátku nespecifickou), obranu před infekcí,
- f) tlumení vnímání bolesti, pokud je to možné.

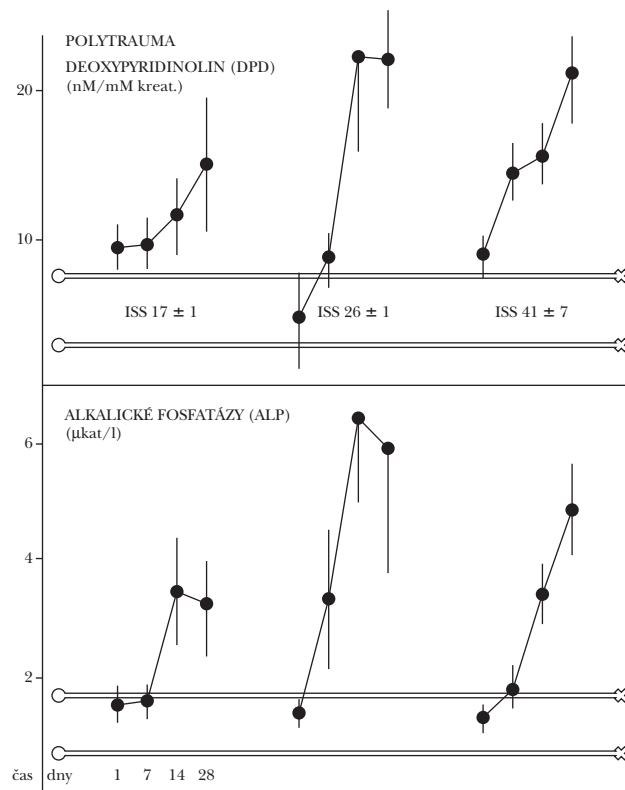
První týdny po popálení, po závažném úrazu, jsou ve znamení katabolismu, který doprovází mobilizaci energie. Přehnaný katabolismus, přehnaná „mobilizace zdrojů“, může zřejmě postiženého poškodit – u popálených se úspěšně zkoušelo podávání prostředků, různých tzv. „**neuroplegických směsí**“, které tuto přehnanou odezvu tlumily [29–32].

Pokud by se po popálení a po závažných úrazech hodnotily **markery kostní resorpce** (ACP, CTX, DPD, NTX, PHP), které jsou zvýšené až vysoké a porovnávaly se s parametry u nemocných s osteoporózou, jsou shodné. U popálených, kteří byli dlouhodobě sledováni, přetrvávají tyto patologické nálezy případně i řadu měsíců. U polytraumat byly, bohužel, sledovány jen po dobu měsíce. Těch budeme sledovat i tyto nemocné, s vyššími hodnotami ISS po uběhnutí určité delší doby (např. 1–2 roky). Sledované **markery kostní formace** (ALP, OC, PICP) bývají také zvýšené, jako doklad snahy organismu po úpravě, i když např. OC (osteokalcin), částečně i PICP a ALP stoupají obvykle až později.

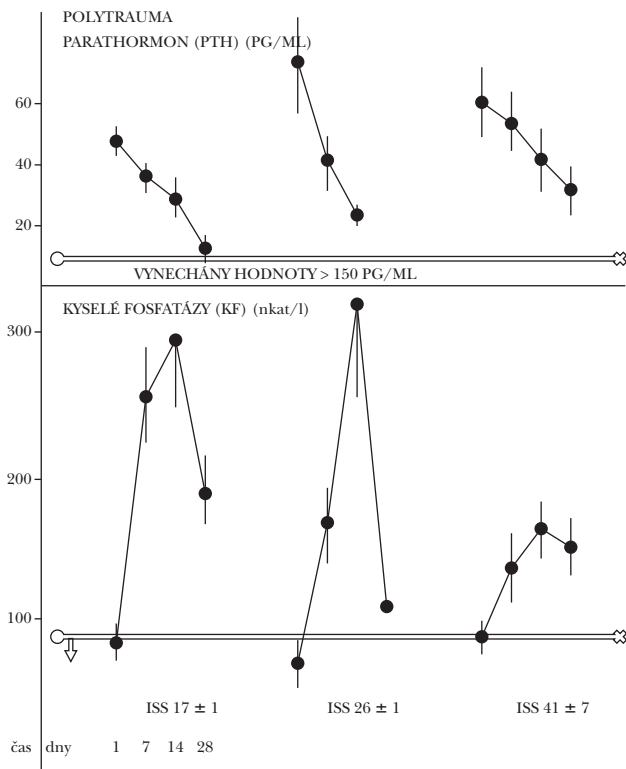
**Ze sledovaných cytokinů, IL-2 (resp. jeho sIL-2R)** velmi stoupá, jak po popálení, tak i po závažných traumatech, jako doklad vznikající imunitní stimulace, je ale nejednou i ukazatelem nastupujících komplikací (např. sepse). Význam změn IL-2 a sIL-2R byl již zmíněn v úvodu. Jako aktivátor OAF jsou přítomny zvýšené hladiny **IL-6 ihned po traumatu, po popálení**, které však nemusí kontinuálně doprovázet závažný stav, jsou nejednou indikátory, že se „něco nového“ děje. Toto ostatně odpovídá i „filozofie“ OAF. Podobná situace je zřejmě i u **kachektinu (TNF $\alpha$ )**. **IL-10** lze snad po-



Obr. 7



Obr. 8



Obr. 9

Tabulka 1  
Odezva akutní fáze a její následky

<b>Interleukin-6</b>
↓
<b>Odezva akutní fáze</b>
↓
bílkoviny akutní fáze ↑
katabolismus bílkovin ↑
Fibroblasty, Endothelium ↑
aktivace T a B buněk ↑
aktivace neutrofilů ↑
horečka ↑
substance „S“ (→ spánek) ↑
Zn ↓ Fe ↓ Cu ↑
Lymfokiny (cytokiny) ↑ ACTH ↑
nespecifická rezistence ↑
aktivace komplementu ↑
aktivace monocytů, makrofágů ↑
mění se hladiny různých hormonů ↑

Aktivované mononukleární fagocyty i TNF $\alpha$  uvolňují interleukin-6. Endotoxin má stejný efekt (e.g., makrofágy → TNF $\alpha$  /= kachektin/)

Tabulka 2

IL-6, TNF $\alpha$ →	Remodelace kostí (resorpce)
	aktivita kyselá fosfatáza ↑
	deoxypyridinolin (DPD) ↑
	prolin-hydroxyprolin (PHP) ↑
	C-terminalní telopeptid (CTX) ↑
	N-terminalní telopeptid (NTX) ↑

Tabulka 3  
Stres (trauma)

<b>IL-6 ↑ → Odezva akutní fáze (muži)</b>
testosteron ↓↓
dihydrotestosteron (DHT) ↓↓
volný testosteron ↓↓
trijodotyronin (T3) ↓
volný tyroxin (FT4) ↓
DHEA, DHEA-S ↓
25OH cholecalciferol ↓ (±)
17 $\beta$ -estradiol ↑ (±)
IL-2 (sIL - 2r) ↑
TNF $\alpha$ (kachektin) ↑

kládat za jakéhosi „pacifikátora“ odezvy cytokinů, suprimujícího celulární imunitní odpověď, zatím co **IL-8** patří do skupiny prozánětlivých cytokinů. *Tabulka 24* ukazuje průměrné hodnoty IL-8 a IL-10 u 28 nemocných (8 žen, 20 mužů) po úrazech různé závažnosti, podle hodnocení ISS. Z *tabulky* jsou zřejmé značné rozptyly sledovaných ukazatelů, i když závažnější traumata jsou doprovázena vyššími hodnotami IL-8 i IL-10. Ohledně vzestupu IL-1 a IL-6 během OAF [33,34].

Po popálení a po polytraumatech dochází téměř jednoznačně u všech postižených k **poklesu celkového i ionizovaného kalcia**. Na změny v tomto smyslu upozornil Pruitt [35] aj. Jak již bylo uvedeno, není to následkem překotných ztrát kalcia močí nebo stolicí, popálenou plochou (toto u polytraumat chybí). Jedná se zřejmě o značný únik kalcia do velmi aktivovaných buněk, což dokazovaly zřejmě i vysoké naměřené hodnoty cAMP v krvi i moči [17]. Současně s nízkými hladinami kalcia jsou **nejednou přítomny i vysoké hladiny PTH**, které mohou být nicméně i nezvýšené u nízkých hladin kalcia a zvýšené u jeho normálních hladin. Byly opakovaně zjištěny i zvýšené hodnoty **iP** (anorganického fosfátu). Po úrazech, popálení jsou přítomny nižší až **někdy i vyloženě nízké hladiny 25OH vit. D3**, což také může mít vliv na hodnoty kalcia, případně na vznikající postižení kostí.

Velmi **významný pokles testosteronu, DHT, volného testosteronu u mužů** po popálení, po různých traumatech je pravidlem, který může mít i závažné následky, vzhledem k významně nízkým hodnotám androgenů jako anabolických činitelů. U žen tento dramatický pokles nenastává, je nejednou naopak přítomen i vzestup testosteronu. Tato skutečnost je zřejmá i z pozorování [17], že po i.m. podání ACTH dochází u mužů k dramatickému poklesu testosteronu, zatím co u žen testosteron naopak významně stoupá. U mužů se poměrně často po traumatech, popálení objevují zvýšené hodnoty 17 $\beta$ -estradiolu. Po i.m. ACTH u starších žen i starších

mužů dochází k vzestupu 17 $\beta$ -estradiolu, u mladších nedochází. Po traumatech a popálení je kůra nadledvin zřejmě schopna na ACTH odpovědět i vzestupem 17 $\beta$ -estradiolu, což pro nemocného může být kladným zjevem (imunitní odezva?, anabolické působení?). U starších mužů se tento vzestup zdá být výraznější.

Vzhledem k popsáným změnám po úrazech a popálení u mužů (významný pokles androgenů), nižším hodnotám 25OH vit. D3 u mužů i žen, nápadným a dlouho přetrvávajícím významným vzestupům markerů resorpce kostí, téměř pravidelným poklesům hladin kalcia na začátku, je nutno se zamyslet, **jak klinicky a léčebně využít tyto změny**. Nebylo by vhodné podat rutinně po závažném traumatu nebo popálení ihned na začátku **i.m. vitamin D a anabolika** (např. Superanabolon, s přihlédnutím na jeho kontraindikaci u Ca prostateae), **doplňovat nízké hladiny vápníku**? Nebylo by vhodné u závažných úrazů a popálení, při jejich dlouhodobé léčbě, **podávat preventivně na „ochranu“ kostí** nějaký přípravek, který by tlumil kostní resorpci, případně mohl stimulovat kostní formaci, a neblokoval nezbytnou kostní remodelaci? Nabízí se zde **kalcitonin**. Ohledně přípravku **stroncium-ranelátu**, který tlumí resorpci a stimuluje kostní formaci, chybí zatím zkušenosti v tomto smyslu. U polytraumat s bolestivými frakturami by přechodné, více týdnů trvající podávání kalcitoninu, bylo jistě užitečné pro jeho analgetický účinek a pro tlumení činnosti osteoklastů, aniž by tyto byly trvale vyřazeny z činnosti, což je důležité pro normální remodelaci kostí. Výše uvedené ukazuje na nutnost výzkumu v tomto směru. Nezbytností by mělo být po těžkých úrazech a rozsáhlém popálení dlouhodobé sledování i markerů kostní remodelace, resorpce, případně denzitometrické vyšetření například 1/2 roku po závažném úrazu (popálení), protože kostní změny, aby se denzitometricky projevíly, potřebují určitý čas.

Tabulka 4  
Normální hodnoty různých ukazatelů

Ukazatel	Normální hodnoty
Alkalické fosfatázy (ALP)	0,7–2,1 $\mu$ kat/l
Kyselé fosfatázy (ACP)	0–92 nkat/l <b>Ž</b> , 0–108 <b>M</b>
C- telopeptid, CTX	0,250–0,760 $\mu$ g/
(dříve)	0,340–4,430 nmol/l
N-telopeptid, NTX	3–63 nM/mM kreat.
PICP, C-terminal propeptid	
prokolagenu typu 1	69–47 $\mu$ g/l
Osteokalcin, OC	3,1–13,7 $\mu$ g/l
Deoxypyridinolin, DPD	2,3–5,4 nM/mM kreat. <b>M</b> , 3–7,4 <b>Ž</b>
Prolin-Hydroxyprolin, PHP	6,9–10,2 $\mu$ M/mM kreat.
Interleukin-6, IL-6	0–11 ng/l
Interleukin-8, IL-8	0–70 ng/l
Interleukin-10, IL-10	0–10 ng/l
sIL-2R, solubilní IL-2 receptor	223–710 kU/l
TNF $\alpha$ (kachektin)	0–8 ng/l
25OH vit. D3, kalcidiol	9,5–45 $\mu$ g/l
iPTH	8–74 pg/ml
Calcium celkové (Ca-T)	2,1–2,70 mmol/l
Calcium jonizované	1,1–1,30 mmol/l
Kortizol	50–650 nmol/l
Kortizol volný, 24 hod./moč*	80–250 nmol/24 hod.
DHEA-S	M 30-50 let 6,4–15,0 $\mu$ mol/l**
Volný tyroxin, FT4	10–24 pmol/l
Trijodtyronin, T3	1,1–2,7 nmol/l
17 $\beta$ -Estradiol ( <b>M</b> )	30–160 pmol/l
Testosteron ( <b>M</b> střed. věku)	10,5–42 nmol/l
( <b>Ž</b> střed. věku)	0,3–2,3 nmol/l
Dihydrotestosteron, DHT	
( <b>M</b> střed. věku)	900–2800 pmol/l
( <b>Ž</b> střed. věku)	140–760 pmol/l
Volný testosteron, F-TESTO	
( <b>M</b> střed. věku)	31–94 pmol/l
( <b>Ž</b> střed. věku)	0,1–5,4 pmol/l

\* nmol, \*\* závisí od věku pacienta, ve stáří nižší, u žen nižší než u mužů [Stárka, Zamrazil, 2005]

Tabulka 5  
Změny BMD během 6 and 12 měsíců po popálení u 30 pacientů (27M 3Ž), věk a BI

Jméno, pohl.	Věk	BI	BMD L 1-4	Po 1/2 roce Levý Krčec	BMD L 1-4	Po 12 měsíc. Levý Krčec
DD, M šok	24	46	-6,44	-8,72	-5,94	+1,77
VV, šok	74	32	-9,63	-4,97	-10,03	- 7,02
OH	49	9	-	-4,77	-7,95	-4,36
AŠ, šok	59	32	-10,58	-	-10,77	- 2,38
VP	18	25	-6,77	+4,21	-	-
TR, šok	21	38	-	-	-3,78	- 1,19
MB, šok	19	41	-	-	+0,65	+5,19
ZS	34	25	-6,52	-1,05	-3,59	- 5,66
FG	69	17	-13,69	-1,84	-	-
FK	25	11	-	-	-4,44	- 2,39
VL, šok	20	38	-	-	+4,34	+2,40
JCH šok	48	23	-6,51	-2,33	-	-
OP	52	13	-11,74	-	-	-
JO, šok	44	14	-	-1,05	-	-0,97
TK	20	8	-0,19	+1,89	-	-
DB	56	15	+2,72	-1,79	-2,45	+5,60
JC šok	56	18	-11,00	+0,18	-5,32	+1,92
MV, šok	26	59	-	-	-5,53	+0,26
MV	17	10	+0,66	+7,47	+0,68	+1,09
PS	30	15	- 4,42	- 2,30	+0,36	+0,06
JJ	36	25	-14,19	- 6,99	-2,47	-2,63
SP	49	17	-17,68	+1,53	-5,93	-3,05
FK šok	56	15	+2,39	+5,02	+2,82	-2,21
LV	47	10	+6,56	-	+7,31	-
JJ šok	50	10	+17,00	-13,73	+0,18	-4,52
JS šok	42	38	-9,03	-0,63	-6,30	+1,05
MS šok	42	25	+3,54	-1,41	-22,63 (?)	-8,84
DF, Ž	48	10	-	-1,88	-	-3,95
VB, Ž	72	11	-	-	-17,67	-1,78
EŽ, Ž šok	49	42	-11,15	-2,04	-3,11	-1,06

Šok po popálení

Těžká popálení (BI 30 a výše) vyjádřena tučně

Tabulka 6

Endokrinní změny u dvou popálených, kteří zemřeli:  
1.) **JK**, ♂, 63 let, **BI 15**, těžká ICHS, status lacunaris; 2.) **JP**, ♀, 43 let, **BI 44**, postižení plic

Dny	Kortizol nmol/l	Volný kortizol	Testosteron nmol/l	DHEA-S μmol/l	17β estradiol nmol/l	T 3	FT 4
<b>JK, ♂, 63</b>							
1	–	233	2,61	3,07	<b>0,24</b>	1,20	5,2
8	–	–	3,21	9,73	<b>1,39</b>	0,70	9,7
9	<b>Exitus letalis</b>						
<b>JP, ♀, 43</b>							
2	> 2000	259	0,13	6,05	0,07	0,40	9,1
9	271	<b>385</b>	0,53	2,79	0,14	0,31	5,8
15	267	74	<b>2,32</b>	1,45	0,23	0,66	7,7
38	<b>Exitus let.</b>						
	N T X* nkat/l	A C P mmol/l	Calcium pg/ml	P T H mmol/l	Joniz. Ca. ng/ml	hGH ng/ml	IGF-1
<b>JK, ♂, 63</b>							
1	<b>115,2</b>	84	2,44	<b>191</b>	1,13	0,7	172
8	<b>450,2</b>	<b>188</b>	2,53	<b>504</b>	<b>1,28</b>	0,2	50
<b>JP, ♀, 43</b>							
2	–	57	1,53	<b>165</b>	0,77	–	73
9	<b>234,9</b>	–	1,89	60	0,94	<b>8,3</b>	102
15	<b>804,3</b>	<b>130</b>	2,51	12	–	0,2	206

**Zvýšené nebo vysoké hodnoty. Snížené nebo nízké hodnoty.**

\*) N-terminal telopeptid (nM/mM kreatininu). Dny po popálení. Volný kortizol v moči v nmol/24 hrs., T3 v nmol/l, FT4 v pmol/l (Doleček, Tymonová et al., 2001). ACP = kyselá fosfatázy

Tabulka 7

Různé ukazatele u 15 popálených mužů, 39 ± 20 (18 ± 74) let, průměrný BI 25 ± 13 (8 ± 46) (x ± SD)

Dny po popálení	4,8 ± 3,3	12,6 ± 5,1	26,9 ± 5,1	58,1 ± 12,5	387,2 ± 56,0
<b>Ukazatelé</b>					
Testosteron (nmol/l)	3,60 ± 4,73	2,48 ± 2,34	9,40 ± 8,91	11,42 ± 5,58	17,60 ± 6,30
DHEA-S (nmol/l)	5,4 ± 2,8	3,4 ± 2,9	4,8 ± 2,7	5,2 ± 2,9	5,4 ± 3,2
17β-estradiol (nmol/l)	<b>0,25 ± 0,09</b>	<b>0,18 ± 0,07</b>	0,17 ± 0,04	0,15 ± 0,05	0,12 ± 0,05
Kortizol (krev) (nmol/l)	390 ± 200	431 ± 160	420 ± 115	422 ± 140	400 ± 115
Volný kortizol (nmol/24h., moč)	<b>303 ± 184</b>	<b>358 ± 282</b>	<b>296 ± 531</b>	73 ± 58	56 ± 33
P T H (pg/ml)	42 ± 20	24 ± 16	23 ± 20	22 ± 12	40 ± 10
I G F - 1 (ng/ml)	135 ± 77	168 ± 115	209 ± 111	<b>320 ± 113</b>	268 ± 164
Ca celkový (mmol/l)	2,08 ± 0,10	2,19 ± 0,15	2,31 ± 0,15	2,50 ± 0,12	2,46 ± 0,10
Ca jonizovaný (mmol/l)	0,96 ± 0,08	1,00 ± 0,07	1,01 ± 0,08	1,11 ± 0,08	1,10 ± 0,11

**Zvýšené nebo vysoké hladiny. Snížené nebo nízké hladiny** (Doleček, Tymonová et al., 2001)

Tabulka 8  
Hladiny ukazatelů u 12 mužů s polytraumaty, s průměrným věkem  $38 \pm 16$  (24 až 82) let.

Dny po úrazu	1	7	14	28
<b>Ukazatel</b>				
Testosteron (nmol/l)	7,5 ± 4,7	4,0 ± 2,6	5,6 ± 4,0	12,1 ± 9,5
Dihydrotestosteron (pmol/l)		396 ± 189		
FAI (%)	12 ± 5	26 ± 13	40 ± 36	64 ± 25
17β-estradiol (pmol/l)	100 ± 76	<b>193 ± 57</b>	148 ± 64	151 ± 46
SHBG (nmol/l)	–	23 ± 9	28 ± 15	26 ± 17
DHEA-S (μmol/l)	6,1 ± 3,2	7,9 ± 4,7	5,5 ± 3,8	6,2 ± 2,9
Kortizol (nmol/l)	555 ± 377	554 ± 187	455 ± 14	392 ± 98
Volný kortizol (moč)*	<b>492 ± 346</b>	<b>1025 ± 927</b>	<b>395 ± 201</b>	<b>452 ± 244</b>
Trijodtyronin (nmol/l)	1,09 ± 0,38	1,06 ± 0,31	1,08 ± 0,36	1,25 ± 0,30
Volný tyroxin (pmol/l)	12,7 ± 2,8	14,6 ± 2,8	14,3 ± 3,4	15,4 ± 3,1
STH (ng/ml)	2,2 ± 2,4	1,6 ± 1,2	1,5 ± 1,9	1,8 ± 2,3
IGF-1 (ng/ml)	197 ± 87	230 ± 110	217 ± 121	290 ± 146
PTH (pg/ml)	28,6 ± 11,7**	41,4 ± 25,3**	30,6 ± 17,4**	17,0 ± 7,7**
Kalcidiol (ng/ml)	13,5 ± 5,1	12,8 ± 4,5	9,8 ± 2,3	8,7 ± 1,5
Kalcium celk.(mmol/l)	2,06 ± 0,22	2,11 ± 0,12	2,15 ± 0,20	2,36 ± 0,22
Kalcium joniz.	1,03 ± 0,15	1,12 ± 0,04	1,05 ± 0,15	1,18 ± 0,08
ALP (μkat/l)	0,92 ± 0,27	1,80 ± 0,89	<b>4,14 ± 2,91</b>	<b>3,48 ± 1,82</b>
CTX (nmol/l)	3,1 ± 2,1	4,9 ± 2,7	<b>9,4 ± 5,2</b>	<b>13,1 ± 3,1</b>
Osteokalcin (ng/ml)	13,4 ± 6,0	9,7 ± 4,8	13,0 ± 5,3	19,1 ± 5,3

\* nmol/24 hod., \*\* vynechána jedna hodnota PTH nad 100 pg/ml, x ± SD, FAI – Index volného testosteronu, *snížené hodnoty*, **zvýšené hodnoty**

Tabulka 9

Hladiny testosteronu (nmol/l), dihydrotestosteronu (DHT) (pmol/l), volného testosteronu (F-TESTO) (pmol/l), 17β-estradiolu (pmol/l), sIL-2r (kU/l) u **18 popálených mužů**, s BI **23 ± 3**, věk **42 ± 4 let (x ± SEM)**. **Vzorky ze dnů 1 – 7 – 14 – 28 – 56 – 365 po popálení**

Dny	1	7	14	28	56	365
<b>Ukazatel</b>						
Testosterone	2,89 ± 0,55	4,28 ± 1,10	9,27 ± 1,71	<b>12,61 ± 1,68</b>	<b>15,47 ± 1,09</b>	<b>18,06 ± 1,63</b>
DHT	308 ± 54	311 ± 64	552 ± 114	862 ± 162	<b>1104 ± 118</b>	<b>1409 ± 48</b>
F-TESTO	7,59 ± 2,04	6,16 ± 2,14	<b>20,48 ± 6,26</b>	<b>28,07 ± 5,71</b>	<b>39,40 ± 3,94</b>	<b>43,89 ± 6,76</b>
17β-Estradiol	<b>191 ± 21</b>	<b>204 ± 19</b>	<b>164 ± 15</b>	<b>168 ± 27</b>	<b>111 ± 11</b>	<b>121 ± 19</b>
sIL-2r	<b>1 054 ± 369</b>	<b>1 227 ± 249</b>	<b>1 031 ± 215</b>	<b>1 372 ± 560</b>	<b>680 ± 103</b>	–
IL-6	<b>15,9 ± 4,6</b>	<b>16,5 ± 6,6</b>	*	**	< 5	

NNN – *snížené hodnoty*, **NNN – zvýšené hodnoty**, \* jedna zvýšená hodnota 17 ng/l, další < 5 ng/l, \*\* jedna zvýšená hodnota 227 ng/l, další < 5 ng/l

Tabulka 10

Hladiny 25OH cholekalciferolu (25OH VIT D3), deoxypridinolu (DPD) (nM/mM kreat.), prolin-hydroxyprolinu (PHP) ( $\mu\text{M}/\text{mM}$  kreat.), N-terminal telopeptidu (NTX) (nM/mM creat.), alkalické fosfatázy (ALP) ( $\mu\text{kat}/\text{l}$ ), kyselých fosfatáz (ACP) (nkat/l) u 12 popálených mužů (47  $\pm$  8) let, BI 23  $\pm$  3 ( $x \pm \text{SEM}$ ). Odběr vzorků 7, 14, 28, 56 dnů po popálení

Dny	1	7	14	28	56
<b>Ukazatel</b>					
25OH VIT. D	14,38 $\pm$ 1,47	13,11 $\pm$ 1,47	13,94 $\pm$ 1,62	13,89 $\pm$ 1,96	17,92 $\pm$ 1,54
D P D	9,30 $\pm$ 2,96	11,40 $\pm$ 5,86	14,39 $\pm$ 1,85	11,16 $\pm$ 2,48	7,40 $\pm$ 1,83
P H P	30,95 $\pm$ 7,82	30,66 $\pm$ 20,1	33,88 $\pm$ 14,7	24,56 $\pm$ 6,21	22,54 $\pm$ 3,02
N T X	126 $\pm$ 83	121 $\pm$ 53	80 $\pm$ 32	74 $\pm$ 35	106 $\pm$ 51
A L P	1,53 $\pm$ 0,14	2,48 $\pm$ 0,55	1,98 $\pm$ 0,35	1,54 $\pm$ 0,13	1,45 $\pm$ 0,14
A C P	242 $\pm$ 20	311 $\pm$ 81	143 $\pm$ 32	108 $\pm$ 25	122 $\pm$ 54

NNN – zvýšené hodnoty. Normální 25OH vit. D3 hodnoty: 9,5–45  $\mu\text{g}/\text{l}$ , hodnoty 10–20  $\mu\text{g}/\text{l}$  lze pokládat za nižší

Tabulka 11

Hladiny testosteronu (nmol/l), dihydrotestosteronu (DHT) (pmol/l), volného testosteronu (F-TESTO) (pmol/l), 17 $\beta$ -estradiolu (pmol/l), sIL-2r (kU/l), IL-6 (ng/l) u 11 mužů po polytraumatech, 38  $\pm$  5 let ( $x \pm \text{SEM}$ ). Odběry vzorků 1 – 7 – 14 – 28 dnů po traumatu

Dny	1	7	14	28
<b>Ukazatel</b>				
Testosteron	9,27 $\pm$ 1,64	3,48 $\pm$ 1,91	3,99 $\pm$ 1,40	6,98 $\pm$ 2,96
D H T	1 221 $\pm$ 432	326 $\pm$ 76	284 $\pm$ 53	398 $\pm$ 76
F-TESTO	22,64 $\pm$ 9,79	9,43 $\pm$ 5,15	13,84 $\pm$ 5,56	32,34 $\pm$ 9,77
17 $\beta$ -estradiol	91 $\pm$ 22	153 $\pm$ 23	138 $\pm$ 12	187 $\pm$ 61
sIL-2r	528 $\pm$ 112	1 132 $\pm$ 209	1 094 $\pm$ 184	1 080 $\pm$ 292
IL-6	24,7 $\pm$ 8,3	18,4 $\pm$ 3,6	10,5 $\pm$ 3,2	8,1 $\pm$ 2,4

NNN – snížené hodnoty, NNN – zvýšené hodnoty

Tabulka 13

Hladiny některých ukazatelů u muže MO, 32 roků, se závažným polytraumatem: fraktura acetabuli l. sin., cruris et antebrachii sin., claviculae, contusio thoraci

Datum odběru	14. 06.	21. 06.	28. 06.	12. 07.
<b>Ukazatel</b>				
Testosteron (nmol/l)	13,10	0,88	0,13	8,67
Dihydrotestosteron (pmol/l)	514	209	–	–
Volný testosteron (pmol/l)	64	5,9	0,50	–
Kortizol (nmol/l)	918	576	–	309
17 $\beta$ -estradiol (pmol/l)	67	216	62	154
Trijodtyronin (nmol/l)	1,27	0,55	0,77	0,68
Parathormon (pg/ml)	342	103	187	17
25OH vit. D3 (ng/ml)	11,1	7,9	7,9	6,6
CTX (nmol/l)	4,62	9,92	> 17,0	> 17,0
Kalcium celkové (mmol/l)	–	2,24	2,04	2,20
Jonizované kalcium (mmol/l)	1,03	1,15	1,02	1,3
Anorgan. fosfát (iP) (mmol/l)	–	1,04	1,86	1,72

Úraz dne 14. 06. 2002. Zvýšené hodnoty. Snížené hodnoty.

Tabulka 12

Hladiny 25OH-cholekalciferolu (25OH VIT. D3) ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ), deoxypridinolu (DPD) (nM/mM kreat.), prolin-hydroxyprolinu (PHP) ( $\mu\text{M}/\text{mM}$  creat.), N-terminal telopeptidu (NTX) (nM/mM kreat.), alkalických fosfatáz (ALP) ( $\mu\text{kat}/\text{l}$ ), kyselých fosfatáz (ACP) (nkat/l) u 11 mužů, 38  $\pm$  5 let ( $x \pm \text{SEM}$ ).

Vzorky odebrány 1 – 7 – 14 – 28 dnů po traumatu

Dny	1	7	14	28
<b>Ukazatelé</b>				
25OH VIT. D	15,2 $\pm$ 2,1	16,5 $\pm$ 2,1	18,3 $\pm$ 3,7	18,2 $\pm$ 2,5
D P D	7,66 $\pm$ 1,30	10,41 $\pm$ 1,46	11,94 $\pm$ 1,97	14,26 $\pm$ 3,55
P H P	37,79 $\pm$ 17,33	18,89 $\pm$ 3,99	31,14 $\pm$ 5,98	34,35 $\pm$ 5,75
N T X	41 $\pm$ 13	124 $\pm$ 23	150 $\pm$ 47	109 $\pm$ 31
A L P	1,38 $\pm$ 0,16	2,25 $\pm$ 0,31	4,13 $\pm$ 0,51	3,45 $\pm$ 0,43
A C P	114 $\pm$ 24	222 $\pm$ 27	230 $\pm$ 35	180 $\pm$ 30

NNN – zvýšené hodnoty

Tabulka 14

Ztráta hustoty kostního minerálu (BMD) u 29 popálených (27 M 2 Ž) v L 1–4 a v levém krčku femoru, po 6 a 12 měsících po popálení. Průměrný věk 41  $\pm$  3 let, průměrný BI 23  $\pm$  2. ( $x \pm \text{SEM}$ )

Čas po popálení	6 měsíců	12 měsíců
L 1–4	–8,64 $\pm$ 1,15 % (n = 15)	–5,80 $\pm$ 0,99 % (n = 16)
	+5,48 $\pm$ 2,67 % (n = 6)	+2,33 $\pm$ 1,09 % (n = 7)
Levý krček femoru	–4,04 $\pm$ 1,06 % (n = 15)	–3,47 $\pm$ 0,59 % (n = 15)
	+3,01 $\pm$ 1,32 % (n = 6)	+2,15 $\pm$ 0,66 % (n = 9)

n – počet popálených, + – zvýšené BMD, – – snížené BMD

Tabulka 15

Nemocný VS, 44letý, se závažnými polytraumaty, těžkým popálením, BI 35 (68 % II.°, 1% III.°), šok, fraktura dvou obratlů

Datum odběru	31. 05. 02	07. 06. 02	21. 06. 02
<b>Ukazatel</b>			
Testosteron (nmol/l)	0,23	0,36	0,23
D H T (pmol/l)	153	83	159
Volný testosteron (pmol/l)	0,5	0,8	0,8
17β-estradiol (nmol/l)	0,095	0,163	<b>0,359</b>
S H B G (nmol/l)	30	28	25
Trijodtyronin (nmol/l)	0,58	1,09	0,37
Volný tyroxin (pmol/l)	13,9	10,5	6,9
Alkal.fosfatáza (μkat/l)	1,2	<b>2,9</b>	<b>7,3</b>
Kyselé fosfatázy (nkat/l)	<b>119</b>	<b>118</b>	87
C T X (nmol/l)	<b>9,18</b>	<b>&gt; 17</b>	<b>&gt; 17</b>
Osteokalcin (ng/ml)	2,8	11,0	15,0
250H vit. D (ng/ml)	11,9	12,7	12,3
P T H (pg/ml)	41	18	21

Úraz 27. 05. 02. Zemřel 17. 07. 02.

**Zvýšené až vysoké hodnoty. Snížené až nízké hodnoty.**

Tabulka 16

**Některé ukazatele u pacienta JK, 80letého**, sledovaného po závažném polytraumatu (mnohočetné fraktury obličej. skeletu, devastující poranění měkkých tkání. (Úraz byl dne 16. 10. 2000.)

datum odběru	16. 10.	23. 10.	6. 11.	6. 12.
<b>ukazatel</b>				
Testosteron (nmol/l)	4,65	1,12	2,32	16,75(!)
17β-estradiol (nmol/l)	0,159	<b>0,247</b>	0,133	<b>0,203</b>
DHEA-S (μmol/l)	2,37*	2,93*	1,65	1,69
Kortizol (nmol/l)	198	429	359	468
Volný kortizol (moč) (nmol 24 h.)	<b>315</b>	50	143	–
Trijodtyronin (T3) (nmol/l)	1,16	1,22	1,33	1,37
Volný tyroxin FT4 (pmol/l)	12,9	11,9	14,0	14,1
250H vit.D (kalcidiol) (μg/l)	18,4	13,3	9,5	9,9
Parathormon (PTH) (pg/ml)	34	<b>88</b>	59	20
Osteokalcin (ng/ml)	10,2	14,5	12,9	15,0
C T X (nmol/l)	2,04	<b>6,34</b>	<b>14,9</b>	<b>17,1</b>
S T H (ng/ml)	1,1	1,6	0,5	1,0
I G F – 1 (ng/ml)	130	157	96	111

Dne 6. 11. 2000 byla **kyselé fosfatáza 123 nkat/l, A L P 11,7 μkat/l, Ca v séru 2,0 mmol/l, jonizované Ca 1,07 mmol/l**; \* nízké i vzhledem k věku. **Zvýšené až vysoké hodnoty. Snížené až velmi nízké hodnoty.**

Tabulka 17

Denzitometrie a hladiny různých hormonů u popáleného muže (VV, 74 let, BI 32)  
**Zvýšené nebo vysoké hodnoty. Snížené nebo nízké hodnoty.**

Dny po popálení	3	10	28	57	163	361
<b>Ukazatel</b>						
Testosteron (nmol/l)	0,68	0,53	0,35	3,10	–	4,38
DHEA-S (μmol/l)	1,61	1,00	0,51	0,46	–	0,80
17β-estradiol (nmol/l)	<b>0,32</b>	<b>0,18</b>	0,11	0,11	–	0,06
Calcium v seru (mmol/l)	2,12	2,11	2,22	2,38	–	2,46
Joniz. calcium v seru (mmol/l)	0,88	1,01	1,06	1,13	–	1,12
P T H (pg/ml)	66,9	65,9	66,2	19,0	–	–
I G F – I (ng/ml)	110	42	48	105	–	108
S T H (ng/ml)	0,3	0,3	0,1	0,4	–	0,8
Trijodtyronin (nmol/l)	1,10	0,84	0,88	1,79	–	1,43
Volný tyroxin (FT4) (pmol/l)	14,4	16,5	15,0	13,8	–	13,8
Kortizol v seru (nmol/l)	508	398	337	303	–	400
Volný kortizol (nmol/24hod.,moč)	<b>377</b>	<b>404</b>	242	47	–	104
Změny v BMD – L 1-4	–	–	–	–	–9,63%*	–10,03%*
Změny v BMD – Levý krček	–	–	–	–	–4,97%*	–7,02%*

BMD – Bone Mineral Density. \* změny přepočítané na rok



Tabulka 18  
Některé ukazatele pacienta MP, 47letého,  
ošetřovaného pro střelnou ránu do hlavy

Datum odběru krve	07. 03. 2002	14. 03.
<b>Ukazatel</b>		
Testosteron (nmol/l)	3,24	0,95
Dihydrotestosteron (pmol/l)	242	221
17β-estradiol (nmol/l)	<b>0,173</b>	<b>0,217</b>
D H E A – S (μmol/l)	1,26	1,00
Kortizol (nmol/l)	<b>768</b>	367
Volný kortizol (nmol/24 h.)	<b>2 435</b>	<b>335</b>
S T H (ng/ml)	2,7	0,1
I G F – 1 (ng/ml)	127	78
Trijodtyronin (T3) (nmol/l)	1,62	1,48
Volný tyroxin (FT4) (pmol/l)	16,1	10,4
A L P (μkat/l)	2,1	<b>4,6</b>
Kalcium celk.v séru (mmol/l)	2,09	1,82
Joniz.Ca (mmol/l)	1,16	1,15
Anorgan.fosfáty (iP) (mmol/l)	0,83	0,73
Parathormon (PTH) (pg/ml)	–	38
C T X (nmol/l)	–	4,91

Datum úrazu 01. 03. 2002  
Zemřel 16. 03. 2002

Tabulka 19  
Kostní denzitometrie a hladiny různých hormonů u těžce popáleného muže (DD, 24 let, BI 46)

Dny	1	9	23	51	168	365
Kortizol (nmol/l)	10	332	585	429	–	400
Volný kortizol*	–	<b>856</b>	<b>1 942</b>	52	–	–
Testosteron nmol/l	0,84	0,62	2,61	6,14	–	17,83
DHEA-S (μmol/l)	1,99	1,08	3,72	3,97	–	5,29
P T H (pg/ml)	73,3	20,4	5,4	10,00	–	44,4
I G F – 1 (ng/ml)	44	–	156	155	–	217
17β-estradiol(pmol/l)	70	170	<b>210</b>	130	–	<b>200</b>
H G H (ng/ml)	<b>5,1</b>	2,6	0,2	0,9	–	0,1
Ca celkové (mmol/l)	1,82	2,02	2,12	–	–	2,41
Ca ioniz. (mmol/l)	1,02	1,01	1,03	–	–	0,88
T 3 (nmol/l)	0,76	0,92	1,23	1,38	–	1,83
F T 4 (pmol/l)	13,1	9,7	13,3	15,1	–	19,2
A C P** (nkat/l)	<b>195</b>	62	–	–	–	62
BMD L 1–4 (g/cm <sup>2</sup> )					–6,44	–5,94
BMD levý krček (g/cm <sup>2</sup> )					–8,72	+1,77

\* nmol/24 hod. v moči; \*\* Kyselé fosfatázy. BMD – Bone Mineral Density, rozdíl v % oproti hodnotě brzy po popálení.

**Zvýšené nebo vysoké hodnoty. Snížené nebo nízké hodnoty.**

Tabulka 20  
 Hodnoty různých ukazatelů u popáleného PS, ♂, 30 let, BI 15, popáleného 29. 11. 2001

Dny vyšetření	03. 12. 01	11. 12.	28. 12.	01. 02. 02	05. 06.	12. 12.
Kortizol (nmol/l)	<b>678</b>	<b>744</b>	242	479	495	337
Volný kortizol (24h./moč)	<b>317</b>	246	55	95	165	128
Testosteron (nmol/l)	2,26	12,95	10,58	13,98	10,91	13,95
Dihydrotestosteron (pmol/l)	751	629	1 200	776	1 015	1 352
Volný testosteron (pg/ml)	–	–	–	–	29,3	44,5
17β-Estradiol (nmol/l)	<b>0,199</b>	0,167	0,135	0,079	0,043	<b>0,177</b>
DHEA-S (μmol/l)	5,69	1,77	2,84	2,70	2,49	3,78
SHBG* (nmol/l)	38	38	36	43	36	27
Triiodothyronin (nmol/l)	0,70	1,41	2,35	1,33	1,69	1,39
Volný tyroxine (pmol/l)	11,0	14,5	16,2	11,4	15,6	14,4
h G H (ng/ml)	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,6
I G F – I (ng/ml)	153	276	<b>454</b>	<b>417</b>	<b>380</b>	337
Calcium (celkové) (mmol/l)	2,02	2,04	2,04	2,54	2,38	2,31
Calcium (joniz.) (mmol/l)	1,07	1,08	1,12	1,14	0,88	1,16
P T H (pg/ml)	22	28	13	24	50	26
Anorg. fosfát (mmol/l)	0,87	1,30	1,06	0,94	1,12	0,85
Alk. fosfatázy, ALP (μkat/l)	0,8	1,0	1,3	1,2	1,2	1,2
Kys. fosfatázy, ACP(nkat/l)	<b>100,7</b>	<b>125,0</b>	<b>140,3</b>	97,5	<b>116,4</b>	76,4
Calcidiol (25OH vit. D) (ng/ml)	6,9	6,8	8,6	7,8	14,3	8,5
Osteokalcin (ng/ml)	12,1	19,9	<b>32,9</b>	<b>30,5</b>	19,0	25,8
C T X (nmol/l)	<b>5,62</b>	<b>9,86</b>	4,78	4,54	<b>5,15</b>	4,22
Magnesium (mmol/l)	0,78	0,76	0,71	0,73	0,70	0,71

\* Sex Hormone Binding Globulin. **Zvýšené nebo vysoké.** Snížené nebo nízké hodnoty.

Tabulka 21  
**JL, 37let, žena, těžké poranění (ISS 50)** – kontuze thoraxu,  
 fraktura žebér VI-VIII  
 I dx, pneumotorax, hemothorax, subkapsulární hematom jater  
 a pravé ledviny

Datum	13. 04.	20. 04.	27. 04.	11. 05. 04
<b>Ukazatel</b>				
Testosteron (nmol/l)	–	0,25	0,78	0,11
Dihydrotestosteron (pmol/l)	–	241	270	178
Volný testosteron (pmol/l)	–	6,10	9,70	0,80
Kortizol (nmol/l)	–	762	422	> 2 000
DHEA-S (μmol/l)	–	5,07	6,08	0,71
17β-estradiol (nmol/l)	–	0,204	0,333	0,886
25OH vit.D3 (μg/l)	–	18,5	22,5	18,4
Volný kortizol (24h./moč)	–	228	–	415
sInterleukin-2 (sIL-2R) (kU/l)	520	1774	4765(!)	4508(!)
IL-6 (ng/l)	152	171	766(!)	15,6
IL-8 (ng/l)	19,1	127	79	76
IL-10 (ng/l)	98	37	24	50
Kachektin (TNFα) (ng/l)	5,9	7,1	18	32,6
Kalcium celkové (mmol/l)	1,77	2,29	2,06	2,12
Kalcium joniz. (mmol/l)	0,97	0,72	0,99	1,10
Anorgan.fosfor (iP) (mmol/l)	2,13	2,19	2,06	3,66
ALP (μkat/l)	1,40	0,87	2,40	4,04
ACP (nkat/l)	97	70	97	133
PTH (pg/ml)	376(!)	861(!)	115	99
CTX (nmol/l)	9,46	11,93	20,60	6,71
NTX (nM/mM kreat.)	52	427	–	576
PHP (μM/mM kreat.)	1,9	24,3	–	55,0
DPD (nM/mM kreat.)	4,7	17,8	–	38,4
PICP (μg/l)	199	531	744	290
Osteokalcin, OC (μg/l)	< 1	< 1	4,4	2,3

Úraz 13. 04. 2004. Zemřela 18. 05. 2004.

Tabulka 22  
 MV, 26 let, muž, popálený 8. listopadu 2001. **BI 59** (popálení 55 % III°, 8 % II°)  
 Popáleninový šok, sepse po popálení, bronchopneumonie

Odběry vzorků:	12. 11. 01	19. 11.	03. 12.	02. 01. 02	15. 05.	13. 11. 02
<b>Ukazatel</b>						
Testosteron (nmol/l)	3,07	3,18	4,14	2,64	15,82	21,33
Dihydrotestosteron (pmol/l)	350	313	298	256	1446	1854
17β-estradiol (nmol/l)	<b>0,192</b>	<b>0,183</b>	0,140	0,128	0,169	<b>0,232</b>
Kortizol (nmol/l)	<b>945</b>	<b>732</b>	457	344	302	534
Volný kortizol (moč/ 24hod.)	<b>602</b>	84	<b>388</b>	<b>551</b>	106	123
DHEA-S (μmol/l)	<b>18,13</b>	<b>16,40</b>	9,04	8,72	4,24	7,79
T3 (nmol/l)	0,52	0,58	0,62	0,81	2,28	1,45
Volný T4 (FT4) (pmol/l)	8,9	16,8	14,5	15,0	<b>10,3</b>	12,2
S T H (ng/ml)	1,1	0,5	0,1	0,1	0,1	0,1
I G F – 1 (ng/ml)	166	<b>389</b>	243	267	<b>422</b>	308
P T H (pg/ml)	29	9	5	15	13	14,0
Calcium (celk.) (mmol/l)	2,18	2,16	2,31	2,47	2,53	2,31
Calcium (joniz.) (mmol/l)	1,07	1,09	1,15	1,29	1,20	1,22
iP (mmol/l)	0,95	1,21	1,41	<b>1,91</b>	1,44	1,23
Magnesium (mmol/l)	0,75	0,76	0,75	0,75	0,70	0,80
A L P (μkat/l)	1,6	1,6	1,7	1,7	2,0	1,8
A C P (nkat/l)	99,1	98,5	78,3	62,5	<b>110,7</b>	67,6
Kalcidiol (ng/ml)	17,9	17,5	14,4	11,9	24,3	15,7
CTX (C terminal) (nmol/l)	<b>11,2</b>	<b>17,9</b>	<b>18,0</b>	<b>15,3</b>	<b>11,5</b>	<b>12,9</b>
Osteokalcin (ng/ml)	7,2	10,4	11,0	16,7	<b>32,8</b>	25,1
SHBG (nmol/l)	28	26	23	14	45	26

**Zvýšené nebo vysoké hodnoty.** Snížené nebo nízké hodnoty.

Denzitometrické vyšetření za rok po popálení ukázalo snížení BMD v oblasti L 1–4 o –5,55% (v této souvislosti viz i po celý rok vysoké CTX).

Tabulka 23  
 BC, 67letá, závažná poranění, **ISS 36**.  
 Postižené končetiny, plíce, pohmoždění tkání

Datum	08. 07. 2003	15. 07.	22. 07.	05. 08.
<b>Ukazatel</b>				
Testosteron (nmol/l)	1,32	1,12	<b>3,12</b>	0,18
Dihydrotestosteron (pmol/l)	229	234	253	136
Volný testosteron (pmol/l)	<0,5	2,60	<b>13,20</b>	1,40
Kortizol (nmol/l)	397	572	518	<b>2 947</b>
Volný kortizol (moč/24h.)	–	<b>3 570</b>	<b>602</b>	<b>1 172</b>
DHEA-S $\mu$ mol/l)	1,23	2,13	6,14	1,49
17 $\beta$ -estradiol (nmol/l)	0,015	<b>0,204</b>	<b>0,288</b>	0,024
25OH vit. D3 ( $\mu$ g/l)	11,6	11,2	31,1	12,9
sInterleukin-2R (kU/l)	262	674	<b>991</b>	400
IL-6 (ng/l)	<b>151</b>	<b>24</b>	<5,0	7,1
IL-8 (ng/l)	<b>96</b>	<b>12</b>	<b>61</b>	<b>43</b>
IL-10 (ng/l)	<b>59</b>	8,1	<5,0	–
Kachektin (TNF $\alpha$ ) (ng/l)	5,1	7,7	<b>10,2</b>	7,4
Kalcium celkové (mmol/l)	<i>1,74</i>	<i>1,77</i>	<i>2,09</i>	<i>2,06</i>
Kalcium joniz.(mmol/l)	<i>0,99</i>	<i>1,01</i>	1,15	<i>1,03</i>
Anorgan.fosfát (iP)(mmol/l)	1,02	1,14	1,44	0,92
ALP ( $\mu$ kat/)	0,60	1,00	<b>3,80</b>	<b>5,70</b>
ACP (nkat/l)	49	58	<b>113</b>	83
PTH (pg/ml)	52	53	<b>156</b>	61
CTX ( $\mu$ g/l)	0,140	0,510	<b>1,680</b>	<b>0,810</b>
NTX (nM/mM kreat.)	<b>79</b>	<b>99</b>	<b>236</b>	<b>248</b>
Osteokalcin, OC ( $\mu$ g/l)	3,6	<1	<i>1,0</i>	<i>1,3</i>
PICP ( $\mu$ g/l)	63	100	<b>156</b>	61
PHP ( $\mu$ m/mM kreat.)	<b>71,5</b>	<b>20,7</b>	<b>47,5</b>	<b>34,3</b>
DPD (nM/mM kreat.)	5,3	<b>15,4</b>	7,9	<b>15,1</b>

Tabulka 24

Hladiny Interleukinu-8 a Interleukinu-10 (v ng/l) u 28 nemocných po poranění, ve dnech 1-7-14-28 po úrazu. ISS od 13 do 50. (x ± SEM)

Interleukin		ISS 13–19 (n = 4)	ISS 20–30 (n = 11)	ISS > 30 (n = 13)
IL-8	Den 1	8,3 ± 2,5	18,6 ± 3,2	44,7 ± 9,3
		(13,5 – < 5)	(43,2 – 6,3)	(96,4 – 8,1)
	7	53,8 ± 50,5	11,3 ± 1,9	64,3 ± 31,6
		(185 – 10)	(24,5 – < 5)	(372 – < 5)
	14	17,3 ± 8,8	20,6 ± 9,0	30,6 ± 7,7
	(23 – < 5)	(74,1 – < 5)	(79 – < 5)	
	28	4,3 ± 1,6	12,9 ± 6,5	37,8 ± 14,8
		(6,9 – < 5)	(41,6 – < 5)	(157,2 – < 5)
IL-10	Den 1	115,3 ± 98,5	146,1 ± 62,3	206,7 ± 45,4
		(365 – < 5)	(709 – 13)	(513 – 30,4)
	7	4,4 ± 1,0	12,2 ± 6,6	10,5 ± 3,1
		(6,4 – < 5)	(77 – < 5)	(37 – < 5)
	14	< 5	18,7 ± 13,4	14,1 ± 4,2
	< 5	(91 – < 5)	(50 – < 5)	
	28	< 5	15,0 ± 10,9	18,0 ± 6,0*
		< 5	(75 – < 5)	(50 – < 5)

\* neuvedena jedna hodnota &gt; 1 000 ng/l

## Literatura

- Dinarelo CA Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* 1984;311:1413–18.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265: 621–36.
- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994;15:74–80.
- Berczi I. Neurohormonal host defence in endotoxin shock. In: McCann SM, et al. (eds.). *Neuroimmunomodulation*. Ann NYAS 1998;840: 787–801.
- McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF *Pathophysiology of Disease*. 4 Ed. New York, Lange-McGraw Hill, 2003.
- Jaschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients. *Arch Surg* 2004;139:641–47.
- Ganong WF *Review of Medical Physiology*. 20 Ed. New York, Lange-McGraw Hill, 2001.
- Rizzoli R. *Atlas of Postmenopausal Osteoporosis*. London, Science Press Ltd., 2004.
- Doleček R, Tymonová J, Adámková M, Kadlčík M. Popálení a kosti: endokrinní a denzitometrické změny. *Ost. Bulletin* 2001;6:106–10.
- Doleček R, Tymolová J, Adámková M, et al. Endocrine changes after burns: The bone involvement. *Acta Chir plast* 2003;45:95–103.
- Owens N. Osteoporosis following burns. *Brit J Plast Surg* 1949;1:245–56.
- Doleček R, Štěpánek V. Funkční hyperkortikalismus u těžce popáleného, doprovázený vznikem difúzní osteoporózy a nefrolithiázy. *Acta Chir Ortop Traumat Czech* 1959;26:334–38.
- Kolář J, Vrabec R. Periarticular soft tissue changes as a late consequence of burns. *J Bone Joint Surg* 1959;42:103–11.
- Klein GL, Herndon DN, Rutan TC, et al. Bone disease in burn patients *J Bone Miner Res* 1993;8:337–45.
- Klein GL, Herndon DN, Langman BC, et al. Long-term reduction of bone mass after severe burn injury in children *J Pediatr* 1995;126:252–56.
- Doleček R. Burn stress and its endocrine consequences. *Acta Chir Plast* 1984;26:107–28.
- Doleček R, Brizio-Molteni L, Molteni A, Traber DL. *Endocrinology of Thermal Trauma*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990.
- Doleček R. Endokrinologie popálení a polytraumat. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I, et al. (eds.) *Endokrinologie*. Bratislava, Academic Electronic Press, 2004, 881–94.
- Guo Y, Dickerson C, Chrest FJ, et al. Increased levels of circulating interleukin-6 in burn patients. *Clin Immunol Immunopath* 1990;54:361–71.
- De Bandt JP, Chollet-Martin S, Hervann A, et al. Cytokine response to burn injury: Relationship with protein metabolism. *J Trauma* 1994;36:624–28.
- Manolagas SC The role of IL-6 type cytokines and their receptors in bone. In: McCann SM, Sternberg EM, Lipton JM, et al. (eds.). *Neuroimmunomodulation*. New York, Ann NYAS 1998;840: 94–204.
- Štercl I, Zamrazil V. Imunoendokrinologie. In: Stárka L et al. (eds.) *Aktuální endokrinologie*. Praha, Maxdorf, 1999;598–619.
- Chrousos DP Stress response and immune function. In: Conti A, Maestri GJM, McCann SM, et al. (eds.). *Neuroimmunomodulation*. New York, Ann NYAS 2000;917: 38–67.
- Teodorczyk-Injeyan JA, Sparkes BG, Mills GB, et al. Impairment of T cell activation in burn patients: a possible mechanism of thermal injury-induced immunosuppression. *Clin Exp Immunol* 1986;65:570–81.
- Broulík P. *Osteoporóza*. Praha, Maxdorf., 1999.
- Stárka L, Zamrazil V. *Základy klinické endokrinologie*. Praha, Maxdorf 2005.
- Doleček R. Endokrinologie popálení a polytraumat. *Klimakter Med*. 2003; 8:12–21.
- Doleček R, Pleva L, Pohlídal A. Odezva organismu na polytrauma. *Úraz Chir* 2003;11:1–8.
- Doleček R, Kalina J, Klabusay L. Neuroplegics and hormones in the treatment of burns. *Acta Chir Plast* 1959;1:115–39.
- Doleček R, Endryáš L, Kalina J, et al. Neuroplegics in the treatment of burns. Experimental and clinical results. *J Trauma* 1965;5:24–42.
- Doleček R, Endryáš L, Kalina J, et al. Metabolická odezva organismu po popálení. Praha, St. Zdr. Nakl., Albertova sb. 47, 1964.
- Doleček R, Endryáš L, Kalina J, et al. *Metabolic Response of the Burned Organism*. Springfield, C Thomas, 1969.
- Dinarelo CA. Biologic basis for Interleukin-1 in Disease *Blood* 1996;87: 2095–147.
- Mackiewicz A, Koj A, Sehgal PB, (eds.). *Interleukin-6-Type Cytokines*. New York, Ann NYAS 1995;762.
- Pruitt BA. Complications of thermal injury *Clin Plast Surg* 1974;1:667–91.

# Hypofosfatemická osteomalacie

P. HORÁK<sup>1</sup>, M. TICHÝ<sup>2</sup>, J. ZADRAŽIL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika FN a LF UP Olomouc, <sup>2</sup>Katedra patologické anatomie LF UP Olomouc

## SOUHRN

Horák P., Tichý M., Zadražil J.: **Hypofosfatemická osteomalacie**

Autoři prezentují neobvyklý případ získané formy hypofosfatemické osteomalacie u čtyřicetileté ženy vyšetřené pro bolesti kyčelních kloubů, kotníků a páteře. V biochemických nálezech byla nápadná výrazná hypofosfatémie (0,47 mmol/l) a elevace kostního enzymu alkalické fosfatázy (3,23  $\mu$ kat/l). Diagnóza byla potvrzena i kostní histomorfometrií. Léčba pomocí hydrogenfosforečnanu draselného, substituce vápníku a podání vitamínu D3 přinesla výrazné zlepšení klinických symptomů i laboratorního nálezu. Je diskutována diferenciální diagnostika hypofosfatémie a otázky patogeneze hereditárních i získaných forem hypofosfatemické osteomalacie.

**Klíčová slova:** hypofosfatémie – osteomalacie

## SUMMARY

Horák P., Tichý M., Zadražil J.: Hypophosphatemic osteomalacia

An uncommon case of the acquired form of hypophosphatemic osteomalacia in forty years old lady with hip, ankle and spine pain is presented. The biochemical examination revealed severe hypophosphatemia (0,47 mmol/l) and elevation of the bone specific alkaline phosphatase (3.23  $\mu$ mol/l). The diagnosis was confirmed by the bone histomorphometry. The therapy with potassium hydrogen phosphate, substitution of calcium and administration of vitamin D3 brought the significant improvement of clinical symptoms and laboratory findings. Authors discuss the differential diagnosis of hypophosphatemia and the pathogenesis of hereditary and acquired forms of hypophosphatemic osteomalacia.

**Key words:** hypophosphatemia, – osteomalacia

*Osteologický bulletin 2006;11(1):24–27*

**Adresa:** Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., III. interní klinika FN a LF UP Olomouc, tel.: 420 585 853 374, fax: 585 852 526, e-mail: horakp@fnol.cz

Došlo do redakce: 21. 2. 2006

Přijato k tisku: 30. 3. 2006

## Úvod

Osteomalacie patří mezi časté metabolické choroby skeletu. Její klasickou klinickou manifestací jsou chronické kostní bolesti. Diferenciální diagnóza tohoto stavu je velmi široká. Následující kazuistické sdělení popisuje jednu z méně obvyklých forem osteomalacie.

## Popis případu

Čtyřicetiletá žena pracující jako zdravotní sestra přišla do revmatologicko-osteologické ambulance pro 8 měsíců trvající bolesti kyčelních kloubů, kotníků a páteře. Před pěti měsíci již byla vyšetřena pro stejné potíže revmatologem, který vyslovil podezření na reaktivní artritidu. Léčba nesteroidními antirevmatiky však nepřinesla větší efekt. Stěžovala si stále na přetrvávající bolesti kloubů a kostí, které ji výrazně omezovaly zejména při práci. V předchorobí byla zdravá, v roce 2001 podstoupila cholecystektomii pro přítomnost žlučových konkrementů. Současné potíže se objevily asi dva roky po operaci žlučníku. Otec i matka nemocné jakož i její dvě děti jsou zdraví. Při vyšetření nemocné byla patrná nadváha (hmotnost 80 kg, výška 174 cm, BMI 26,4), dále nápadně kolébavá chůze a nález výrazně pohmatově citlivých žebních chrupavek. Ostatní fyzikální nálezy nevykazovaly podstatné odchylky od fyziologických norem. Byly provedeny standardní laboratorní testy s nálezem opakovaně nízké hladiny fosforu pohybující se mezi 0,47–0,51 mmol/l (norma 0,80–1,6 mmol/l) a zvýšené hladiny alkalické fosfatázy 5,55  $\mu$ kat/l (norma 0,0–2,5  $\mu$ kat/l) se zastoupením kostní frakce 3,23  $\mu$ kat/l a jaterní 2,2  $\mu$ kat/l. Hladiny vápníku stejně jako sérové hladiny urey, kreatininu, sodíku, chloridů, kyseliny močové, glykémie, alanin aminotransferázy, aspartát aminotransferázy, gamma-glutamyltransferázy, laktát dehydrogenázy, CRP, cholesterolu, triglyceridů, aPTT, INR, parathormonu či pa-

rametrů krevního obrazu a acidobazické rovnováhy byly opakovaně v mezích laboratorních norem. Biochemické vyšetření moči a močového sedimentu nevykazovalo významnou patologii. 1,25 OH vitamin D vykazoval hodnoty 19,1 ng/l, tedy při dolní hranici fyziologické normy (18,7–47,7 ng/l). Nebyly nalezeny klinické ani laboratorní známky malabsorpce (zbytky ve stolici, albumin, celková bílkovina, protilátky proti transglutamináze, gliadinu a endomyziu byly v mezích normy). Vyšetření odpadů moči za 24 hodin prokázalo ztráty fosforu 35 mmol/24 hodin s exkreční frakcí fosfátů 50 % (norma do 20 %). Odpady vápníku nepřekročily fyziologické normy. Radiografické vyšetření neprokázalo strukturální změny hodnoceného skeletu. Ultrazvukové vyšetření jater, žlučových cest, ledvin, slinivky a sleziny přineslo normální nález. Kostní denzita v oblasti L páteře, proximálního femuru a předloktí byla normální až nadprůměrná (BMD L1–4 1,344 g/cm<sup>2</sup>, T skóre 1,4, proximální femuru BMD 1,058 g/cm<sup>2</sup>, T skóre 0,6 SD, radius BMD 0,861, T skóre 2,9 SD, Lunar Prodigy, verze 9,30). Pro vyloučení obstrukce ve žlučových cestách bylo indikováno provedení ERCP s nálezem normální šíře žlučových cest, ze kterých však byl odstraněn drobný konkrement. Vzhledem k diagnostické nejasnosti případu byla provedena kostní trepanobiopsie z lopaty kosti kyčelní. Neodvápněné vzorky byly zpracovány zvyklým postupem, bylo provedeno barvení hematoxylin-eozinem, Goldnerovo a Kossovo barvení. Kostní histomorfometrie vykazovala relativní objem kostního trámce 14,9 % (norma 18–22 % vztaženo k měřenému poli), relativní objem osteoidu 5,1 % (norma 0,7–4,0 % vztaženo k měřenému poli), frakční objem osteoidu 31,1 % (norma 2–15 % vztaženo k objemu kostního trámce) a relativní povrch trámce krytý osteoidem byl 32,3 % (norma 7–18 %) při střední tloušťce trámce 148,4  $\mu$ m (norma 132–217  $\mu$ m) a střední tloušťce osteoidu 51  $\mu$ m (norma 1,3–7,9  $\mu$ m) Uvedené parametry svědčily jednoznačně pro

zvýšené zastoupení neosifikovaného osteoidu ve vzorcích a histologicky tak potvrzovaly klinické podezření na osteomalacii (obr. 1).

Na základě uvedených nálezů byla stanovena diagnóza získané formy hypofosfatemické osteomalacie při vyšších renálních ztrátách fosfátu nejasné příčiny. Diferenciálně diagnosticky byla zvažována možnost hereditární, biliární a zejména onkogenní etiologie hypofosfatémie. Nebyl však přítomen familiární výskyt hypofosfatémie a rovněž klinický obraz neodpovídal dědičným poruchám metabolismu fosforu spojeným většinou s manifestací v raném dětství a s výraznými poruchami růstu. Pooperační nález na žlučových cestách při ERCP nesvědčil po klinicky relevantní obstrukci a nádorové onemocnění nebylo nalezeno za použití běžných screeningových metod (mamografie, gynekologické vyšetření s ultrazvukovým vyšetřením malé pánve, radiografie hrudníku, abdominální ultrazvukové vyšetření, ultrazvukové vyšetření štítné žlázy, gastrokopie, stolice na okultní krvácení, onkomarkery CEA,  $\alpha$ -fetoprotein, CA19-9, CYFRA, CA125, thimidinkináza,  $\beta$ 2 mikroglobulin).

#### Aplikovaná léčba a její výsledky

Při substituci hydrogenfosforečnanu draselného (dávka byla titrována dle laboratorních hodnot fosfatémie a dle klinické odezvy na 3 000 mg/den), vápníku (1 000 mg/den) a kalcitriolu (0,5  $\mu$ g/denně) došlo k rychlému ústupu bolestí kostí a svalů, zlepšila se svalová síla a ustoupila únava. V laboratorních nálezech byl patrný vzestup hladiny fosforu k hodnotám 0,8 mmol/l a pokles celkové alkalické fosfatázy, jakož i jejího kostního izoenzymu. Po dvou měsících léčby se pacientka cítila dobře a vrátila se do svého zaměstnání. Začala však rovněž znovu sportovat a při pádu při lyžování si způsobila zlomeninu pravého femuru, která byla léčena osteosyntézou. Jednalo se o zlomeninu adekvátní úrazovému mechanismu. Hojení probíhalo bez větších komplikací a bez trvalých následků. Po dalších čtyřech měsících se vrátila do práce.

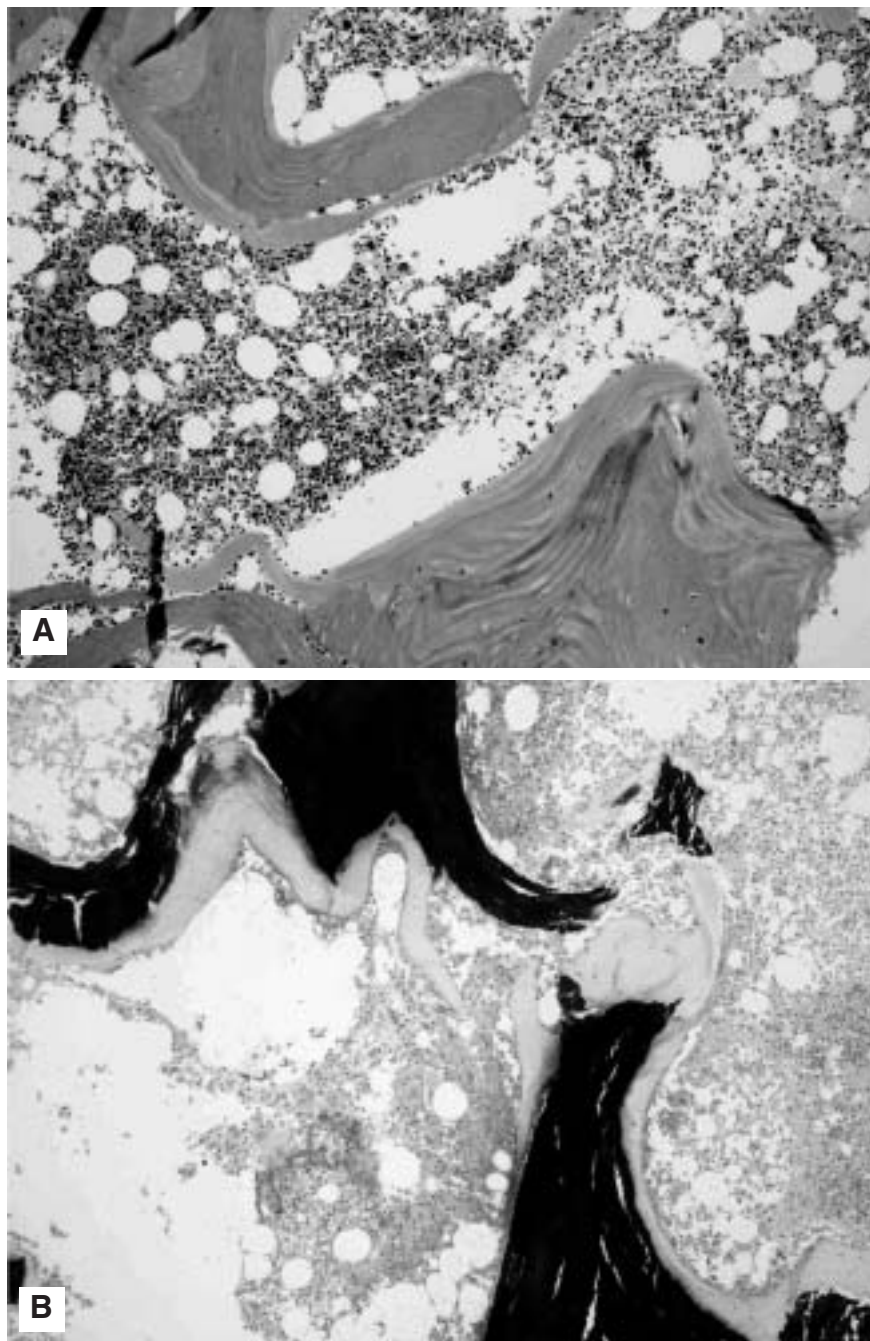
#### Diskuze

Fosfor je hojně zastoupený intercelulární anion, v lidském těle se ho vyskytuje cca 700 g. Z tohoto množství je 90 % uloženo v kostech, 9 % ve svalech a 1 % se nachází v krevní plazmě. Denní příjem fosforu se pohybuje v rozmezí 800–16 000 mg [1]. Vstřebávání, které je výrazně závislé na sérové hladině vitamínu D, probíhá v duodenu a jejunu. Primární moč obsahuje až 7 g fosforu, 70 % je však reabsorbováno prostřednictvím nejméně tří aktivních Na-PO<sub>4</sub> kontraspertérů (Npt1, Npt2, Npt3) [2].

Hypofosfatémie (nižší sérová koncentrace fosforu) je všeobecně širším pojmem než

Obr. 1

Histomorfometrické vyšetření trepanobioptického vzorku kosti čtyřicetileté ženy s kostními bolestmi a s výraznou hypofosfatémií prokázalo normální síť trabekul s výrazným zmožením osteoidu na povrchu a s přítomností ložiskovité demineralizace perivaskulárně. Hemopoéza byla proporcionální. Histomorfometrické vyšetření svědčilo pro osteomalacii. A – Goldnerovo, B – Kossovo barvení



deplece fosforu, jelikož zahrnuje také stavy, které jsou spojeny s přesunem fosfátů z extracelulárního od intracelulárního kompartmentu (často například vlivem infuze glukózy či respirační alkalózy), přičemž celkové množství fosforu v organismu je normální či dokonce zvýšené. Hypofosfatémie spojená se skutečnou deplecí fosforu

má za následek významnou orgánovou dysfunkci. Negativním způsobem ovlivňuje hemopoézu (dysfunkce erytrocytů, leukocytů i destiček, hemolýza), vede k poruchám centrálního a periferního nervového systému (bolesti hlavy, slabost, parestézie, zmatenost, křeče až kóma). Hypofosfatémie rovněž snižuje glomerulární filtraci a nega-



tivně ovlivňuje ledvinné transportní mechanismy (hyperkalcie, bikarbonaturie, metabolická acidóza) a ledvinný metabolismus vitamínu D. Nízká hladina fosforu vede také k myopatiím, svalovým bolestem a v těžkých případech až k rhabdomyolýze. Postižení myokardu se projevuje poklesem jeho kontraktility, srdečního výdeje a může být doprovázeno hypotenzí a arytmiemi. Nízká koncentrace fosforu způsobuje vznik křivice či osteomalacie [3].

Identifikace mechanismu vzniku hypofosfatémie stejně jako její diferenciální diagnostika jsou poměrně složité. Rozhodující význam má anamnéza, biochemická analýza močové exkrece fosforu, zjištění sérových koncentrací vápníku, vitamínu D či parathormonu a určení parametrů acidobazické rovnováhy (*tabulka 1*) [1].

Osteolog se setkává s hypofosfatémií zejména v souvislosti s osteomalácií či křivicí. Existují hereditární a získané formy hypofosfatemické křivice či osteomalacie, které představují cenný model patogeneze hypofosfatémie. Nejčastější (1 z 20 000 osob) hereditární formou je hypofosfatemická křivice, vázaná na chromozom X (XLH- X linked hypophosphatemia), popsána poprvé v roce 1937 Albrightem [4]. Je charakterizovaná růstovou retardací, rachitidou či osteomalácií, hypofosfatémií, renálními poruchami reabsorpce primárně filtrovaného fosforu a poruchami metabolismu vitamínu D [5,6]. Gen odpovědný za rozvoj XLH byl

identifikován prostřednictvím sekvenčního klonování a označen jako PHEX (phosphate-regulating gene with homology to endopeptidases located on X chromosome) [7]. Na myších kmenech, označovaných jako *Hyp* a *Gy*, které slouží jako modely lidské nemoci, byly v oblasti tohoto genu detekovány rozsáhlé delece [8,9]. Na základě dosavadního výzkumu se předpokládá, že produkty genu PHEX exprimované v kostech mohou aktivovat či inaktivovat autokrinní či parakrinní faktory hrající roli v diferenciaci osteoblastů a mineralizaci. Tím pádem by ztráta funkce PHEX vedla k abnormálnímu kostnímu fenotypu [10]. Navíc PHEX produkty mohou inaktivovat cirkulující faktory inhibující reabsorpci fosforu modulací Npt1 a Npt2 či dalších Na/P kotransportérů v ledvině, což se zřejmě podílí na renálních ztrátách fosforu. Vztah mutace genu pro PHEX a exprese FGF23 (fibroblast growth factor 23) není zcela vyjasněn. FGF23 je považován za dlouho hledaný, zřejmě však ne jediný, hormon fosfatonin s vysokou přirozenou fosfaturickou aktivitou produkovaný řadou tkání [11]. Předpokládá se, že tento fosfatonin je inaktivován PHEX genem kódovanou proteázou [12], což v případě zmiňované inaktivační mutace PHEX vede k výraznému zvýšení hladin FG23 a k hyperfosfaturii [13].

Autosomálně dominantní hypofosfatemická křivice (ADHR) je dalším hereditárním onemocněním klinicky podobným XLH

Tabulka 1  
Diferenciální diagnostika stavů spojených s hypofosfatémií [upraveno dle O. Schücka – 1]

U <sub>P</sub> > 32 mmo/24h	sérová koncentrace Ca zvýšená	primární hyperparatyreóza
	sérová koncentrace Ca snižená či normální	renální ztráty renální tubulární syndromy transplantace ledvin poruchy metabolismu vitamínu -vit. D deficit -křivice vázaná na X chromozom -vitamin D dependentní osteomalacie -autosomálně dominantní hypofosfatemická osteomalacie -onkogenní osteomalacie abusus alkoholu metabolická či respirační acidóza respirační alkalóza léky (diuretika, glukokortikoidy, bikarbonáty, calcitonin) popáleniny malabsorpce
U <sub>P</sub> < 32 mmo/24h	nedostatečný příjem P, nedostatečná střevní resorpce	malabsorpční syndrom abusus antacid deficit vitamínu D malabsorpce hladovění alkoholismus
	změna distribuce P	zvýšení anabolických procesů respirační alkalóza hypotermie popáleniny chronický alkoholismus při náhlé abstinenci otrava salicyláty vliv glukózy, fruktózy, insulinu blastická krize u leukémie akutní dna

[14,15]. ADHR je vzácnější poruchou než XLH, přenáší se v mužské linii, a má nižší penetranci s různým věkem nástupu choroby. ADHR je geneticky charakterizovaná aktivací mutací genu pro FGF23, která zabraňuje jeho štěpení [16,17]. FGF23 stejně jako u XLH se zde vyskytuje ve vysokých sérových koncentracích.

Mezi další dvě vzácné genetické poruchy spojené s hypofosfatémií patří defekt genu pro kotransportér Npt2 a kraniofaciální dysplazie s hypofosfatémií (CFDH). CFDH charakterizuje mutace genu pro FGF receptor 1 a klinicky se projevuje trpasličím vzrůstem, brachydaktylií a kraniofaciálními deformacemi [7,18].

Získanou hypofosfatémií, které se svým biochemickým profilem podobají hereditárním syndromům je tumory indukovaná osteomalacie (TIO) [19,20]. TIO je způsobena tumory, které produkují fosfatoniny (zejména FGF 23), které inhibují zpětnou reabsorpci fosforu v proximálním renálním tubulu a snižují syntézu calcitriolu [21,22,23]. Tato získaná hypofosfatémie poškozuje kostní mineralizaci a způsobuje křivici či osteomalacii. Tumory u nemocných s TIO jsou ve většině případů benigního charakteru a mesenchymálního původu (fibromy, hemangiopericytomy), nicméně tento paraneoplastický syndrom byl popsán i u dalších nádorů včetně mnohočetného myelomu [24]. Klinické projevy TIO zahrnují bolesti kostí, fraktury, únavnost a výraznou proximální svalovou slabost. Pokud je nádor nalezen a je-li chirurgicky odstraněn, ve valné většině případů dojde k úpravě hypofosfatémie.

Léčba hypofosfatemické osteomalacie spočívá v identifikaci a případném vyloučení vyvolávacích faktorů v případě získaných poruch, v případě TIO pak v operačním odstranění tumoru. Úpravy hypofosfatémie lze dosáhnout perorálním či parenterálním podáváním preparátů s fosforem (fosforečnan sodný, fosforečnan draselný). Choroba dobře odpovídá na podání fosforu v kombinaci s 1,25 (OH) D (calcitriol). Léčba hereditárních forem hypofosfatemických syndromů spočívá v náhradě fosforu a podání vysokých dávek vitamínu D3 [25,26]

Nemocná prezentovaná v této kazuistice představuje diagnostické „enigma“. Věkem a klinickou konstelací nálezu rozhodně nezapadá do kategorie hereditárních hypofosfatémií, které jsou charakterizované manifestací v dětském věku spojenou s těžkou poruchou růstu. Výrazná hypofosfatémie je u ní doprovázená hladinou 1,25 OH vitamínu D na dolní hranici normy, což svědčí pro poruchu zpětnovazebního mechanismu (zvýšení hladiny calcitriolu je základní kompenzační mechanismus při hypofosfatémii), který je popisován v rámci zvýšené aktivity FGF23 [11,23]. Symptomy nemocné připomínají tumory indukovanou osteomalacii, avšak u nemocné nebyla zjištěna neoplazie, která by mohla být odpovědná za přítomnost uvedené klinické symptomatologie. Lze připustit vliv celkové anestezie a operační zátěže na manifestaci tubulární poruchy vedoucí k ztrátám fosforu a k hypofosfatémii, zřejmě se tak však děje na terénu geneticky či jinak disponovaném. Nemocná je dispenzarizovaná a vývoji jejího stavu je věnována pozornost. Prakticky důležitou informací je nález normální kostní density, který sám o sobě osteomalacii nevyklučuje.

Autoři chtěli touto kazuistikou poukázat na fakt, že hypofosfatemická osteomalacie se vyskytuje i u dospělých jedinců a je na ni třeba v diferenciálně -diagnostické rozvaze pomýšlet.

## Literatura

- Schück O. Poruchy metabolismu fosforu. In: Schück O. Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi. Praha, Grada Publishing, s.r.o., 2000:197–205.
- Takeda E, Yamamoto H, Nashiki K, et al. Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus. *J Cell Molecular Med* 2004; 8:191–200.
- Hruska KA, Connolly J. Hyperphosphatemia and hypophosphatemia. In: ASBMR. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 3rd Ed., Philadelphia, New York, Lippincott-Raven, 1996:238–45.
- Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child* 1937;54:529.
- Rasmussen H, Tenenhouse HS. Mendelian hypophosphatemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York, McGraw Hill, 1995:3717–45.
- Tenenhouse HS. X-linked hypophosphatemia: a homologous disorder in humans and mice. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:333–41.
- HYP Consortium. A gene (PEX) with homology to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995;11:130–36.
- Beck L, Soumounou Y, Martel J, et al. Pex/PEX tissue distribution and evidence for a deletion in the 3' region of the Pex gene in X-linked hypophosphatemic mice. *J Clin Invest* 1997;99:1200–09.
- Biber J. Emerging roles of transporter-PDZ complexes in renal proximal tubular reabsorption. *Pflugers Arch. Eur J Physiol* 2001;443:3–5.
- Tenenhouse HS, Sabagh Z. Novel phosphate-regulating genes in the pathogenesis of renal phosphate wasting disorders. *Pflugers Arch. Eur J Physiol* 2002; 444:317–26.
- Silve C, Beck L. Is FGF23 the long sought phosphaturic factor phosphatonin? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:958–61.
- Liu S, Guo R, Simpson LG, et al. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003;278:37419–26.
- Rowe PS. The wickened pathways of FGF23, MEPE and PHEX. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15:264–81.
- Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:674–81.
- Cho HY, Lee BH, Kang JH, et al. A clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children. *Pediatr Res* 2005;58:329–33.
- White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int* 2001;60:2079–86.
- ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345–48.
- Evans WE, Ichikawa S, Davis SI, Econs MJ. A missense mutation in FGFR1 causes a novel syndrome: Craniofacial dysplasia with hypophosphatemia (CFDH). *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl 1):4.
- Drezner MK, Lobaugh LK. The pathogenesis and treatment of tumor-induced osteomalacia. In: Normal AW, Shalter K, Herath D, Grigoleit HG, (eds.). Vitamin D: Chemical, biochemical and clinical endocrinology of calcium metabolism. Berlin, Walter de Gruyter, 1982:945–54.
- Agus ZS. Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Kidney Int* 1983;24: 113–23.
- Cai Q, Hodgson SF, Kao PC, et al. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994;330:1645–49.
- Wilkins GE, Granleese S, Hegele RG, et al. Oncogenic osteomalacia: evidence for a humoral phosphaturic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1628–34.
- Jonsson KB, Mannstadt M, Miyachi A, et al. Extracts from tumors causing oncogenic osteomalacia inhibit phosphate uptake in opossum kidney cells. *J Endocrinol* 2001;169:612–20.
- Narvaez J, Domingo-Domenech E, Narvaez JA, et al. Acquired hypophosphatemic osteomalacia associated with multiple myeloma. *Joint Bone Spine* 2005; 72:424–26.
- Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Medicine* 2005;118:1094–101.
- Subramanian R, Khardori R. Severe Hypophosphatemia: Pathophysiologic implications, clinical presentations and treatment. *Medicine* 2000;79:1–8.

# Fosfatony – faktory regulující metabolismus fosforu

Š. KUTÍLEK, S. SKÁLOVÁ

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

## SOUHRN

Kutílek Š., Skálová S.: **Fosfatony – faktory regulující metabolismus fosforu**

Fosfatony představují relativně nedávno objevenou skupinu faktorů regulujících metabolismus fosforu. Mezi jejich zástupce patří FGF23, MEPE, FRP4. Významnou úlohu rovněž hraje proteáza PHEX. Chorobné stavy spojené s působením fosfatoninů jsou hypofosfatemická křivice vázaná na X-chromozóm (XLH), autozomálně dominantní hypofosfatemická křivice (ADHR) a tumory indukovaná osteomalacie (TIO). Tento přehled poskytuje základní informace o fosfatonech a jejich působení.

**Klíčová slova:** fosfor – fosfatonin – hypofosfatémie – FGF23 – PHEX – MEPE – FRP4

## SUMMARY

Kutílek Š., Skálová S.: **Phosphatonins – factors regulating phosphate metabolism**

Phosphatonins present a recently discovered group of phosphate-regulating factors. These consist of FGF23, MEPE, FRP4. Pivotal role is also played by PHEX. Disease states associated with phosphatonins are X-linked hypophosphatemic rickets (XLH), autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) and tumour-induced osteomalacia (TIO). This review gives basic information on phosphatonins and their effects.

**Key words:** phosphate – phosphatonin – hypophosphatemia – FGF 23 – PHEX – MEPE – FRP4

*Osteologický bulletin 2006;11(1):28–29*

Adresa: Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., CCB, Masarykovo náměstí 2667, 530 02 Pardubice, e-mail: sk@ccbr.cz

Došlo do redakce: 3. 3. 2006

Přijato k tisku: 11. 4. 2006

## Úvod

Fosfor představuje jeden z nejdůležitějších prvků lidského organismu, který jej obsahuje v množství 600–700 g, z toho 80 % se nachází v kostní tkáni. Fosfor je součástí membránových fosfolipidů, účastní se energetického metabolismu a přenosu vzruchů a aktivuje či inaktivuje řadu proteinů procesem fosforylace a defosforylace [1–3]. Metabolismus fosforu je ovlivňován parathormonem (PTH), který zvyšuje jeho renální exkreci a vitamínem D, který zvyšuje jeho intestinální absorpci a renální exkreci. Na renální exkreci fosforu se též podílí kalcitonin. Vzhledem k existenci chorobných stavů charakterizovaných hypofosfatémií a nadměrnou renální exkrecí fosforu (hypofosfatemická křivice vázaná na X-chromozóm – XLH, autozomálně dominantní hypofosfatemická křivice – ADHR, tumory indukovaná osteomalacie – TIO) bylo v 90. letech 20. stol. uvažováno o existenci cirkulujícího fosfaturického faktoru. Tyto úvahy byly podpořeny výsledky laboratorních studií [1,2] a cirkulující faktor byl nazván fosfatonin [3]. Za fosfatonin byl v letech 2000–2002 považován fibroblastový růstový faktor 23 (FGF 23) [4–7], ale výsledky dalších studií přinesly poznání, že termínem fosfatoniny můžeme nazvat nesourodou skupinu látek zásadně ovlivňujících metabolismus fosforu [8–12]. Patří sem též MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein) a FRP-4 (frizzled related protein 4). Látkou, která je svým působením spjata s fosfatoniny je PHEX (phosphate-regulating gene with homology to endopeptidases located on X chromosome) [9–14]. FGF23, PHEX a MEPE nejspíše tvoří osu, která významně ovlivňuje metabolismus fosforu a kostní mineralizaci.

## PHEX

PHEX (phosphate-regulating gene with homology to endopeptidases located on X chromosome) patří mezi povrchové membránové proteázy závislé na zinku (cell-surface membrane zinc-dependent proteases). Charakteristickým rysem PHEX je přítomnost

22 malých exonů, krátkého cytoplasmatického N-terminálního úseku, jediné hydrofobní transmembránové domény a rozsáhlé extracelulární C-terminální domény obsahující zinek. Gen pro PHEX se nachází na chromozómu X (Xp11.22) [15,16]. PHEX je zejména exprimován v osteoblastech, osteocytech a odontoblastech a hraje klíčovou úlohu v procesech mineralizace a fosfátové exkrece [10]. Příslušný fyziologický substrát pro PHEX nebyl dosud nalezen, uvažuje se o FGF 23 a MEPE [10,15].

## FGF23

FGF23 (fibroblast growth factor 23) byl izolován z buněk hemangiopericytomu, který vyvolal hypofosfatemickou osteomalacii [4]. FGF23 je největším fibroblastovým růstovým faktorem, který obsahuje 3 kódující exony [4,5]. FGF23 je tvořen v kostních buňkách (v osteoblastech a osteocytech), v játrech, lymfatických uzlinách, thymu a myokardu [15–18]. Gen pro FGF23 se nachází na 12. chromozómu (12p13) (16). FGF23 snižuje tvorbu mRNA pro Na fosfátové kotransportéry (Npt2) v ledvinných tubulech a tím inhibuje tubulární reabsorpci fosfátů [10–18]. FGF23 též nepřímou ovlivňuje renální tubulární transport fosfátů svým působením na metabolismus vitamínu D, neboť suprimuje tvorbu 1-alfa-hydroxylázy a stimuluje expresi 24-hydroxylázy, čímž dochází k poklesu tvorby kalcitriolu a jeho zvýšenému katabolismu [10,18].

## MEPE

MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein) byl naklonován z buněk tumoru od pacienta s TIO [10]. MEPE patří do skupiny proteinů, která významně ovlivňuje kostní metabolismus a která byla pojmenována akronymem SIBLINGS (short integrin binding ligand interacting glycoproteins). Skupina SIBLINGS zahrnuje MEPE, osteopontin, dentin-matrix-protein-1, kostní sialoprotein, dentin-sialofosfoprotein a enamelín [10]. Geny pro uvedenou skupinu se nacházejí na 4. chromozómu (4q21). MEPE je

produkováni osteoblasty, osteocyty a odontoblasty [8,10,18]. MEPE inhibuje renální tubulární reabsorpci fosforu a mineralizaci kostní tkáně [10–18].

#### FRP4

FRP4 (frizzled related protein 4) byl rovněž izolován z nádorových buněk pacientů s TIO. FRP4 patří do skupiny secreted frizzled protein family a obsahuje vazebnou doménu a hydrofilní C-terminální úsek [18,19]. FRP proteiny jsou vazebné bílkoviny. FRP4 sestává z 346 aminokyselin a má molekulovou hmotnost 40 kDa. FRP4 je ubikvitin, ale je zejména přítomen v kostních buňkách. FRP4 snižuje tubulární reabsorpci fosfátů, tím že inhibuje aktivitu Npt [18]. Gen pro FRP4 se nachází na 7. chromozómu (7p14.1) a obsahuje 6 kódujících exonů [18].

#### Vzájemné interakce PHEX, FGF23 a MEPE

Za fyziologických podmínek PHEX štěpí MEPE [10,12,18], ale zároveň jej chrání před štěpením extracelulárními proteázami a kathepsinem B [10]. Není-li MEPE štěpeno a chráněno PHEXem, dochází účinkem kathepsinu B k oddělení peptidu ASARM (acidic-serine-aspartate-rich-MEPE-associated motif), který je inhibítorem mineralizace kostní tkáně a též inhibuje Npt2 kotransportér fosfátů [10]. ASARM tedy snižuje kostní mineralizaci a zvyšuje renální exkreci fosforu. PHEX rovněž přímo štěpí FGF23 a zároveň nepřímo ovlivňuje štěpení a inaktivaci FGF23 prostřednictvím enzymu konvertázy [10,18].

Strava s omezením fosfátů vede k snížené tvorbě FGF23, naopak zvýšení příjmu fosforu v potravě má za následek vzestup FGF23 a pokles tvorby kalcitriolu [19]. FGF23 je tedy součástí fyziologických pochodů, které regulují metabolismus fosforu.

**Hypofosfatemická křivice vázaná na X-chromozóm (X-linked hypophosphatemia – XLH, dříve nazývaná též vitamin D-rezistentní rachitis – VDRR).**

XLH je dominantně dědičné onemocnění, které je charakterizováno rachitickými změnami, hypofosfatémií, hyperfosfaturií, malým vzrůstem a deformitami, zvláště dolních končetin. U pacientů s XLH se jedná o inaktivační mutace PHEX. Dochází k poklesu štěpení FGF23, což vede k jeho zvýšené koncentraci a hyperfosfaturii a k poklesu tvorby kalcitriolu. Zároveň je MEPE nechráněno před štěpením proteázami a kathepsinem B a tvoří se peptid ASARM. Důsledkem těchto pochodů je defektní mineralizace kostní tkáně [10,13–16,18,20,21].

#### Autozomálně dominantní hypofosfatemická křivice (ADHR)

ADHR má obdobné klinické projevy jako XLH. Jedná se o mutace FGF23, které zvyšují stabilitu tohoto růstového faktoru a zabraňují tak jeho degradaci a inaktivaci [10,14,18,22]. To vede k zvýšené fosfaturii a poklesu tvorby kalcitriolu s následnou defektní mineralizací kostí.

#### Tumory indukovaná osteomalacie (TIO)

TIO je získanou poruchou kostního metabolismu, charakterizovanou zvýšenou renální exkrecí fosfátů, hypofosfatémií a osteomalácií. Příčinou je zvýšená tvorba FGF23, MEPE či FRP4 tumorózní tkáně. Po odstranění tumoru dochází k poklesu hladiny fosfatoninů a k úpravě poruchy kostního metabolismu [10,17,18,21].

#### Fibrózní dysplázie/McCune Albrightův syndrom (FD/MAS)

U pacientů s FD/MAS byla zjištěna vyšší hladina FGF23. Zvýšená tvorba FGF23 se tedy nejspíše podílí na renální ztrátě fosfátů u pacientů s FD/MAS [23].

#### Závěr

Fosfatoniny představují velmi zajímavou skupinu látek ovlivňujících metabolismus fosforu. Jejich objev vedl k dokonalejšímu poznání patofyziologických pochodů u skupiny onemocnění skeletu charakterizovaných zvýšenou ztrátou fosfátů.

#### Literatura

1. Wilkins GE, Granleese S, Hegele RG, et al. Oncogenic osteomalacia: evidence for a humoral phosphaturic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1628–34.
2. Jonsson KB, Mannstadt M, Miyauchi A, et al. Extracts from tumors causing oncogenic osteomalacia inhibit phosphate uptake in opossum kidney cells. *J Endocrinol* 2001;169: 612–20.
3. Kumar R. Phosphatonin – a new phosphaturic hormone? Lessons from tumour-induced osteomalacia and X-linked hypophosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:11–13.
4. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6500–5.
5. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345–48.
6. Silve C, Beck L. Is FGF23 the long sought phosphaturic factor phosphatonin? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:958–61.
7. Tenenhouse HS, Sabagh Z. Novel phosphate-regulating genes in the pathogenesis of renal phosphate wasting disorders. *Pflugers Arch – Eur J Physiol* 2002; 444:317–26.
8. Blumsohn A. What have we learnt about the regulation of phosphate metabolism? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:397–401.
9. Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao Z, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003; 278:37419–26.
10. Rowe PS. The wrickened pathways of FGF23, MEPE and PHEX. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:264–81.
11. Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 2003;18:1227–34.
12. Rowe PS, Garrett IR, Schwarz PM, et al. Surface plasmon resonance (SPR) confirms that MEPE binds to PHEX via the MEPE-ASARM motif: a model for impaired mineralization in X-linked rickets (HYP) *Bone* 2005;36:33–46.
13. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, et al. Genetic advances, biochemical and clinical features and critical approach to treatment of patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;1:361–79.
14. Cho HY, Lee BH, Kang JH, et al. A clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children. *Pediatr Res* 2005;58:329–33.
15. Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:1–9.
16. Velayoudom-Cephise FL, Vantuyghem MC, Wemeau JL. Hereditary hypophosphataemia in adults. *Presse Med* 2005;34:1720–6.
17. Dunstan CR, Zhou H, Seibel MJ. Fibroblast growth factor 23: A phosphatonin regulating phosphate homeostasis? *Endocrinology* 2004;145:3084–6.
18. White KR, Larsson TM, Econs MJ. The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: Frp-4, MEPE, and FGF23. *Endocr Rev* 2006;7:Epub ahead of print.
19. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1519–24.
20. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. „Phosphatonins“ and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:1170–82.
21. Yu X, White KE. FGF23 and disorders of phosphate homeostasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:221–32.
22. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int* 2001;60: 2079–86.
23. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003;112:642–6.

## Mediekos Labor, s. r. o.

Osteocentrum Zlín je součástí soukromé společnosti Mediekos Labor, s. r. o., která vznikla v roce 1992. V 90. letech tato prochází četnými transformacemi, až v roce 1996 se začíná systematicky zabývat metabolickou medicínou jak v diagnostické, tak terapeutické oblasti.

V roce 1998 vzniká první Osteologické pracoviště ve Zlíně. Od tohoto okamžiku se začíná společnost Mediekos Labor, s. r. o., profilovat ve směru metabolické medicíny zaměřené na metabolické poruchy skeletu. Její činnost směřuje pak k celkové péči o postmenopauzálního pacienta.

V současné době má společnost téměř 100 zaměstnanců a postupně vytváří komplex diagnostiky a speciálních ambulancí.

V roce 2003, na Kongresu českých a slovenských osteologů v Žilině, vystupuje pracoviště s **Koncepcí komplexní osteologické péče v příhraničních oblastech Moravy a Slovenska**. Zde je podán teoretický základ dalšího rozvoje ve smyslu komplexního řešení osteologické problematiky regionu východní Moravy. Toto řešení v sobě zahrnuje z organizačního pohledu územní strukturu péče a z medicínského pohledu řešení komplexního spektra péče. Zahrnuje vybudování osteologických ambulancí, densitometrických a rentgenologických pracovišť, laboratorního komplementu a budování superspecializovaných ambulancí, z nichž první dvě: **gastroenterologická ambulance a rehabilitační centrum** byly vybudovány v roce 2005.

Systém osteologické péče v současné době tvoří:

### Osteologické centrum Zlín

#### Lékaři:

MUDr. Pavel Novosad – vnitřní lékařství a biochemie  
MUDr. Zdeněk Málek – vnitřní lékařství a endokrinologie  
MUDr. Marek Bis – ortopedie a traumatologie  
MUDr. Petr Hrdý – vnitřní lékařství

#### Sestry:

Kateřina Červená, Bohdana Daníčková, Jana Jahodíková, Marcela Hrabalová, Hana Kubalová.

Dvě z těchto sester mají dietetologické vzdělání.

### Osteologické pracoviště Vsetín

#### Lékař:

MUDr. Jaroslav Doubravský – vnitřní lékařství

#### Sestra:

Jaroslava Horáková

### Osteologické pracoviště Uherské Hradiště

#### Lékař:

MUDr. Eva Dokoupilová – vnitřní lékařství a revmatologie  
MUDr. Lubomír Fila – vnitřní lékařství  
MUDr. Leoš Skatula – radiodiagnostika

#### Sestra:

Irena Pavlíková

### Osteologické pracoviště Ostrava

#### Lékaři:

MUDr. Šárka Ožanová – vnitřní lékařství a revmatologie  
MUDr. Mojmír Šugárek – vnitřní lékařství a revmatologie  
MUDr. Jakub Gorgol – vnitřní lékařství a endokrinologie

#### Sestry:

Tařana Michalíková, Andrea Postulková

### Osteologické pracoviště Bruntál

#### Lékaři:

MUDr. Jitka Vejmolová – vnitřní lékařství a biochemie  
MUDr. Dagmar Galatíková – vnitřní lékařství a revmatologie

#### Sestra:

Alena Orságová

### Osteologické pracoviště Senica,

#### Slovenská republika

#### Lékaři:

MUDr. Svetlana Wolfová – vnitřní lékařství a endokrinologie  
MUDr. Milan Krpčiar – vnitřní lékařství a revmatologie

#### Sestra:

Jana Hajdinová

### Specializovaná gastroenterologická ambulance Zlín

#### Lékař:

MUDr. Petr Fojtík

#### Sestra:

Petra Hubová

### Specializované rehabilitační Fitness centrum Zlín

#### Vedoucí rehabilitace:

Mgr. Zdenka Krhutová

#### Rehabilitační pracovnice:

Kateřina Novozámská

Obr. 1  
Čekárna osteocentra Zlín



Obr. 2  
Osteocentrum Ostrava



### Specializovaná centrální laboratoř pro osteologickou problematiku Zlín

#### Vedoucí laboratoře:

RNDr. Pavla Vaculíková

RNDr. Ivona Vašková

Ambulance byly přestavěny a moderní design prostoru plně splňuje komfort pro pobyt pacienta v ambulanci a požadavky pro organizaci její činnosti. Densitometrická pracoviště jsou vybavena moderními typy celotělových densitometrů GE Lunar Prodigy a DPX. Ambulance sice pracují zcela samostatně ve svých regionech, ale na pravidelných odborných seminářích je přítomná snaha koordinovat jednotlivé diagnostické a terapeutické algoritmy, což vede k ekonomické optimalizaci péče.

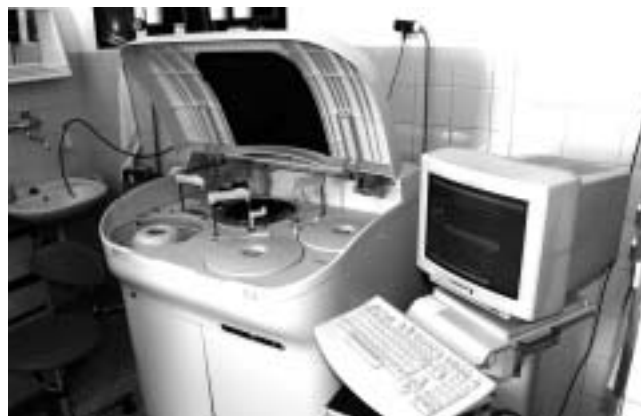
Všechny ambulance spolupracují velmi těsně s pracovišti rtg. Zlínské osteocentrum se v kontextu s výzkumnými úkoly věnuje standardizaci rtg vyšetření páteře. Na rentgenovém oddělení firmy Mediekos Labor, s. r. o., na Zlínské poliklinice fungují souběžně pracoviště klasické rentgenologie, ultrasonografie a pracoviště mamografické. Další mamografické pracoviště se nachází ve Vsetíně. Obě jsou zařazeny do **seznamu mamografických screeningových pracovišť**.

Laboratorní spektrum je řešeno centrálně ve vlastní specializované laboratoři. Metodologická standardizace a přesnost je nezbytná pro spolehlivost laboratorních vyšetření. Diagnostika je plně automatizována, což minimalizuje možnost chyby lidského faktoru. Z organizačního hlediska je zde třeba zdůraznit, že je dbáno i o preanalytickou část vyšetření. Proto je u každé ambulance vybudováno odběrové místo s vyškoleným personálem, které garantuje dodržení podmínek preanalytické fáze. Pro snazší dostupnost pacientů jsou vybudována i samostatná odběrová místa mimo osteologických ambulančí.

Kromě běžných metodik laboratorní komplement umožňuje vyšetřit markery kostního obratu: Osteocalcin a CTx, dále parathormon, vitamin 25OH D3, AF, kostní frakce ALP, Ca, ionisované Ca, kompletní hormonální spektrum i spektrum vyšetření pro diferenciální dg. dle doporučení SMOS. Pro specializovaná gastroenterologická vyšetření je k dispozici stanovení protilátek proti IF, PCA, fTG, ASCA, AGA i kravskému mléku.

Gastroenterologická ambulance zajišťuje běžné diagnostické a terapeutické postupy, ale realizuje i program speciálně zaměřený na diagnostiku malabsorpčních syndromů, který přinesl pro řadu pacientů dramatický obrat v efektivitě léčby. Rehabilitační centrum ve Zlíně vypracovalo standardizované postupy péče o pacienty s osteoporózou, které jsou teď předávány do dalších pracovišť. Výraznou předností rehabilitačního centra je vybavení celým spektrem moderních cvičebních přístrojů. Osvědčila se i spolupráce našich ambulančí s rehabilitačním centrem v Čeladné.

Obr. 3  
Část laboratoří



V současné době Osteocentrum rozpracovává několik problematik, které by měly přispět k ještě lepší diagnostice a starosti o pacienta. V organizační sféře je to komunikace jednotlivých pracovišť moderní obrazovou technikou. Zlepšením organizace práce se snažíme dosáhnout urychlení definitivní diagnózy. Protože ve všech pracovištích je registrováno více jak 20 000 pacientů, je to otázka z ekonomického hlediska velmi důležitá.

Po stránce medicínské je pozornost věnována hlavně sekundární osteoporóze, zejména problematice endokrinologické a problematice výživy pacientů. Na pracovišti jsou realizovány krátkodobé i dlouhodobé výzkumné úkoly v oblasti terapie, genetiky a prevalence osteoporózy.

Závěrem je třeba konstatovat, že ve smyslu péče o pacienta se týmová spolupráce ve společnosti jednoznačně osvědčila. Zvýšila se kvalita péče a podařilo se oživit zájem o tuto problematiku i u pacientů. Z ekonomického hlediska se takto organizovaná péče jeví jako velmi úspěšná. Vzhledem k velkému počtu pacientů dovedou takto organizovaná pracoviště velmi rychle přenášet mezi pacienty moderní poznatky o těchto onemocněních a ekonomicky je aplikovat v kontextu České republiky, což toto uskupení považuje za svůj hlavní úkol.

Na závěr si Vás dovoluujeme pozvat na **PRACOVNÍ DEN S TEMATIKOU METABOLICKÝCH PORUCH SKELETU SE ZAMĚŘENÍM NA KAZUISTIKY**, který se bude konat 21. října 2006 ve Zlíně.

**MUDr. Pavel Novosad**  
**MUDr. Zdenek Málek**

## Osteoporóza – dobře utajená hrozba



### Úvod

10. listopadu 2005 se konal Parlamentní zdravotní seminář na téma Osteoporóza – dobře utajená hrozba. Seminář proběhl pod záštitou MUDr. Jaroslava Krákory, předsedy Výboru pro sociální věci a zdravotnictví PSP ČR a MUDr. Milana Cabrnocha, poslance Evropského parlamentu. Spolupořadatelem bylo České národní fórum proti osteoporóze (ČNFo) za organizačního přispění Pears Health Cyber, s. r. o. Uspořádáním semináře splnilo ČNFo jeden ze svých úkolů v rámci akcí ke Světovému dni osteoporózy (20. října).

### Program semináře

V úvodní přednášce seznámil dr. Cabrnoch přítomné s přístupem k osteoporóze v Evropské unii a připomněl osteoporózu jako celospolečenský zdravotní problém. Přednáška prof. Paličky „Osteoporóza z pohledu osteologa“ byla perfektním přehledem problematiky této choroby z hlediska odborného. Prof. Palička

zmiňoval i ekonomické otázky diagnostiky a léčby osteoporózy v kontextu finančních odhadů nákladů na léčbu osteoporotických zlomenin a následné sociální péče. V jeho přednášce byla samozřejmě a zcela správně zdůrazněna prevence osteoporózy a s ní spojené předcházení zlomeninám. Dr. Skřivánek ve své přednášce „O roli ambulantního gynekologa v prevenci, diagnostice a léčbě postmenopauzální osteoporózy“ vysvětlil a objasnil nezastupitelnou roli gynekologa v péči o postmenopauzální osteoporózu. Ženy ohrožené osteoporózou gynekologa navštěvují pravidelně při preventivních prohlídkách. Gynekolog může předepisovat hormonální léčbu, na základě fyzikálního a densitometrického vyšetření stanovit diagnózu osteoporózy a posléze ji léčit. Dr. Bretyšová prezentovala názor pojišťovny OZP na léčbu a diagnostiku osteoporózy. Přítomné seznámila s některými preventivními programy, které probíhají v této pojišťovně. V závěrečném vystoupení dr. Jeníček představil ČNFo, důvody jeho vzniku, dosavadní aktivity v roce 2005 a nastínil úkoly na rok 2006.

### Závěr

Všechny příspěvky byly názorným výkladem o společenské i medicínské problematice osteoporózy a zdravotních komplikací, které s sebou toto onemocnění přináší. Vzhledem ke stárnutí populace bude osteoporóza stále větším zdravotním i sociálním problémem. Diskuze ukázala, že jednoduché řešení problematiky osteoporózy není určitě možné najít v blízké budoucnosti. Prevence, která byla v průběhu semináře několikrát zdůrazněna, je zcela jistě jedním ze základních kamenů dlouhodobého řešení. Je dobře, že vzniklo České národní fórum proti osteoporóze, které se snaží pomáhat jak odborné společnosti (SMOS), tak i Lize proti osteoporóze (pacientská organizace) v nastoupené cestě.

MUDr. Jaroslav Jeníček, CSc.  
tajemník ČNFo



## Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 23. ledna 2006

- Kontrola zápisu č. 4** z jednání dne 9. listopadu 2005 – zápis schválen bez připomínek, některé body byly předmětem jednání tohoto zasedání.
- Webová stránka SMOS:** je plně funkční a dostupná na adrese [www.smos.cz](http://www.smos.cz). Výbor diskutoval otázku registrace a rozhodl, že všichni členové budou vyzváni k registraci (text dopisu připraví Dr. Vyskočil do 27. ledna a zašle sekretářce SMOS). Registrace bude opravňovat k:
  - přístupu k elektronické verzi Osteologického bulletinu s plnotextovou verzí článků (viz dále),
  - zápisům ze schůzí výboru,
  - zprávám o činnosti výboru,
  - aktuálními informacemi a formulářům přihlášek o ceny SMOS či akcím podporovaným Společností pro metabolická onemocnění skeletu,
  - dalším aktivitám, určeným pouze členům Společnosti.
 Ostatní návštěvníci webové stránky se mohou registrovat jako zájemci o informace, jejich rozsah bude ovšem omezen. Výbor souhlasil s tím, aby firmám bylo umožněno umístit na stránce své logo za finanční příspěvek, jehož výši po projednání ve výboru aktuálně stanoví pokladník SMOS.
- Pořádající agentura kongresu ve Zlíně předala konečné vyúčtování.** Výbor vzal s potěšením a souhlasem na vědomí smlouvu a vyúčtování, ze kterého vyplývá, že kongres skončil výrazným ziskem pro SMOS, lze jej hodnotit jako nejúspěšnější v historii SMOS.
- Upřesnění plánu odborných akcí na rok 2006:**
  - Konference „Sekundární osteoporóza“ v Plzni – referoval dr. Vyskočil: akce je dobře připravena, informace i přihláška je na webové stránce SMOS. Akce je plánována na termín 31. 3.–1. 4. 2006. Celá akce proběhne v Parkhotelu v Plzni (včetně ubytování a jednání). Ekonomická stránka bude asi problematičtější, vzhledem k současnému vývoji firmy snižují podporu odborných akcí. Výbor rozhodl o konání plenární schůze s vyhlášením výsledků voleb nového výboru v pátek dne 31. března. Výbor souhlasí s pozváním zahraničních řečníků do celkového počtu 5.
  - ECTS v Praze – referoval prof. Štěpán: akce je plně připravena, je přihlášeno více než 2 000 zahraničních účastníků, 550 aktivních vystoupení. Součástí akce je jednodenní pre-kongresový kurz v genetice osteoporózy.
  - pracovní den v říjnu: výbor přijal návrh dr. Novosada a dr. Málka uspořádat jej místo v Praze ve Zlíně. Rozhodl o termínu 21. října 2006. Odborná náplň bude věnována doporučeným postupům a kazuistikám se zaměřením na praxi a bude upřesněna výběrem, který za ni odpovídá. Organizaci akce zajistí dr. Novosad ve spolupráci s agenturou p. Procházky. Informaci do plánu akcí ČLS (změna) zašle vědecký sekretář.
- Kategorizace léčiv:** doc. Bayer informoval o současné situaci a časovém plánu. Výbor dosud podal svá stanoviska k raloxifenu a teriparatidu; byl Kategorizační komisí k dnešnímu dni požádán o stanoviska k zoledronátu, ibandronátu p.o. a i.v. a Fosavance. Výbor dále rozhodl o tom, že podá návrh SMOS k úpravě kategorizace některých přípravků.
- Výbor žádá Představenstvo ČLS aby navrhlo ministerstvu zdravotnictví účast reprezentanta odpovídající odborné společnosti i na „uzavřených jednáních“ Kategorizační komise s hlasovacím právem. Návrh budou na jednání P-ČLS tlumočit prof. Blahoš a prof. Palička.
- Osteologický bulletin:** užší redakční rada (doc. Kutílek, Dr. Vyskočil, doc. Bayer) spolu s redaktorkou sl. Gebauerovou informovala o ukončení čtvrtém čísle OB, které bude během 14 dnů distribuováno a o stavu příprav prvního čísla ročníku 2006, které bude distribuováno do konce března. Výbor vzal na vědomí, že od počátku roku 2006 jsou odborné příspěvky do OB honorovány autorským honorářem. Po jednání výbor rozhodl, že od počátku roku 2006 bude předplatné OB součástí členského příspěvku SMOS a členové SMOS tedy nemusejí platit žádnou další částku. Každý člen SMOS dostane tištěnou verzi OB a možnost vstupu do elektronické databáze s plnými texty článků. Nečlenové SMOS si musí za tištěnou verzi časopisu zaplatit předplatné, na webové stránce SMOS jim bude k dispozici obsah OB a abstrakta. Informace o těchto změnách bude ve 4. čísle OB a bude součástí výroční zprávy výboru SMOS. Technickou stránku zajistí ve spolupráci s ing. Mrskočem a sl. Gebauerovou dr. Vyskočil.
- Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu osteoporózy:** vzhledem k tomu, že doporučené postupy pro dg a léčbu postmenopauzální osteoporózy byly zpracovány již před dvěma roky, schválil výbor zpracování nové verze. Nové postupy by měly být připraveny do konce prvního pololetí 2006 a měly by být zpracovány pro (a) postmenopauzální osteoporózu, (b) osteoporózu u mužů, (c) diagnostiku a léčbu m. Paget. Doporučení pro dg. a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy jsou aktuální. Výbor doporučuje novému výboru, aby s novými doporučenými postupy seznámil nejen odbornou veřejnost, ale i MZ, plátce, ČLK a další instituce.
- Stanovisko k požadavkům na přístrojovou techniku:** výbor projednal žádosti o novou techniku a o obnovu techniky stávající.
- Výbor projednal dopis předsedy ČLS, který na základě jednání s ministrem zdravotnictví** nabízí možnost navrhnout celospolečenský program. Rozhodl o předložení návrhu na prevenci, včasnou diagnostiku a kvalitní léčbu postmenopauzální osteoporózy a jako garanty programu určil doc. Bayera a dr. Vyskočila.
- Volby nového výboru:** předseda informoval, že dr. Fojtík souhlasí s návrhem na funkci předsedy volební komise (z dnešního jednání výboru se omluvil). Předseda výboru a vědecký sekretář připraví zprávu o činnosti výboru za uplynulé volební období, pokladník o ekonomice a předseda revizní komise zprávu revizní komise – vše do konce ledna 2006. Sekretářka připraví ostatní písemné podklady (informace o volbách, hlasovací lístky pro volby volební komise, nového výboru SMOS, revizní komise SMOS, seznam členů SMOS, předtištěnou odpovědní obálku a další potřebné doklady a po dohodě s předsedou volební komise je rozešle členům SMOS dle stavu členstva k 31. 12. 2005 v první polovině února. Termín pro hlasování bude do 10. března, hlasovací lístky budou zasílány na ČLS k rukám pí. Palečkové (obálka označená „volby SMOS“). Volby budou jednokolové, vyhlášení výsledků voleb a složení nového výboru se předpokládá na konferenci v Plzni dne 31. března.
- Výbor schválil přijetí nových členů:** Mgr. Kateřiny Hlaváčové (Pardubice), MUDr. Marka Slaměníka (Teplice).



## Zápis ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 31. března 2006

1. **Kontrola zápisu:** výbor schválil zápis z minulé schůze bez připomínek.
2. **Volby SMOS:** zprávu volební komise přednesl její předseda dr. Fojtík.  
Volební komise vyhodnotila korespondenční volby do výboru SMOS. Rozesláno bylo 220 hlasovacích lístků. Volební komise obdržela 72 hlasovacích lístků, z nichž bylo 72 platných pro členy výboru a 63 platných pro volební komisi.  
Seznam členů nominovaných do výboru SMOS:  
prof. Palička (61 platných hlasů)  
prof. Blahoš (54 platných hlasů)  
prof. Broulík (52 platných hlasů)  
prof. Štěpán (52 platných hlasů)  
doc. Bayer (49 platných hlasů)  
dr. Kasalický (38 platných hlasů)  
dr. Rosa (31 platných hlasů)  
dr. Vyskočil (31 platných hlasů)  
doc. Horák (29 platných hlasů)  
(první náhradník – dr. Jenšovský (21 platných hlasů platných hlasů)).  
Do revizní komise:  
doc. Kutílek (31 platných hlasů)  
dr. Kuba (16 platných hlasů)  
dr. Kučerová (16 platných hlasů)  
(první náhradník – prof. Trnavský (14 platných hlasů)).  
Předseda volební komise poté řídil **volby nových funkcionářů výboru** tajným hlasováním.
3. Předseda informoval o **obnovení činnosti přístrojové komise MZ ČR**.
4. Výbor rozhodl **inovovat doporučení pro diagnostiku a terapii**

**postmenopauzální osteoporózy.** Koordinací pověřen prof. Broulík, předpokládaný termín do konce června. Dále výbor rozhodl vypracovat doporučené postupy pro diagnostiku a terapii M. Paget – koordinací pověřen dr. Jenšovský – termín konec června 2006.

5. Členové **užší redakční rady OB** přednesli zprávu o situaci s upřesněním na potřebu dalších kvalitních článků do bulletinu. Od počátku roku 2006 se vyplácí finanční odměna autorům publikovaných odborných článků.  
Nový výbor potvrdil předchozí rozhodnutí, že členové SMOS budou dostávat OB v rámci svých členských příspěvků a SMOS doplní platbu částkou Kč 100,- na člena. Ostatní odběratelé (nečlenové SMOS) si hradí předplatné v plné výši, technicky si zajišťuje nakladatelství TRIOS.
6. **9. Mezinárodní kongres slovenských a českých osteolůgův v Prešově** – první informace je rozeslána všem členům SMOS. Součástí programu je i sekce SZP, byla by žádoucí hojná účast z české strany i v této sekci.
7. Výbor doporučil **zveřejnit v OB krátké CV nových členů výboru**.
8. Věd. sekretář předá jmenný seznam žadatelů o autorizaci pro vstup na webové stránky SMOS ing. Mrskočovi. Další postup s ním projedná dr. Vyskočil (plné texty článků OB a další).
9. **Výbor schválil přijetí nových členů:** MUDr. Ladislava Pavlíková (Hradec Králové), MUDr. Alena Jebavá (Hradec Králové). O zrušení členství požádala MUDr. Iva Kovaříková (provedeno k 31. 3. 2006).
10. Výbor schválil proplacení faktury FN HK (přibližně Kč 5 000,-) za poštovné – volby SMOS a rozeslání informace 9. Kongresu SOMOK a SMOS.

### Vážení čtenáři,

představuje se Vám nový výbor Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP, zvolený 31. 3. 2006 na čtyřleté funkční období:

**Předseda:** prof. MUDr. V. Palička, CSc.

**Místopředseda:** doc. MUDr. M. Bayer, CSc.

**Vědecký sekretář:** MUDr. J. Rosa

**Pokladník:** MUDr. P. Kasalický, CSc.

**Členové:** prof. MUDr. J. Blahoš, DrSc.; prof. MUDr. P. Broulík, DrSc.; doc. MUDr. P. Horák, CSc.;  
MUDr. J. Jenšovský, CSc.; MUDr. V. Vyskočil, PhD.  
(prof. MUDr. J. Štěpán, DrSc., na členství ve výboru rezignoval)

**Revizní komise:** Předseda: doc. MUDr. Š. Kutílek, CSc.

Členové: MUDr. I. Kučerová; MUDr. V. Kuba

## Ze světové literatury

**Osteoporos Int.** 2006 Jan; 17(1):109–118

**Effect of impact exercise on bone mineral density in elderly women with low BMD: a population-based randomized controlled 30-month intervention.**

Korpelainen R, Keinanen-Kiukaanniemi S, Heikkinen J, Vaananen K, Korpelainen J.

Jedná se o populační, randomizovanou, kontrolovanou studii, zabývající se dlouhodobým účinkem cvičení na kostní hmotu u seniorek s nízkou densitou kostního minerálu (BMD) v oblasti kyčle a na radiu. Účastnice (n = 160) byly na 30 měsíců náhodně přiřazeny do cvičící nebo neaktivní skupiny. Primárním výstupem studie byla změna BMD v krčku femuru, trochanteru a celé kyčli; druhotným výstupem byla měření denzity na radiu a calcaneu. Měření proběhla na začátku studie, po roce a po 30 měsících, a to zaslazeně pro operátory. Střední hodnota BMD v krčku femuru a trochanteru se u kontrolní skupiny snížila o 1,1 % (95% interval spolehlivosti CI 0,1–2,1 %) a 1,6 % (CI = 0,4–2,7 %), zatímco u cvičící skupiny k poklesu nedošlo. Také množství kostního minerálu (BMC) více pokleslo u kontrolní skupiny (–7,7 %, CI = –9,7–5,6 %) oproti trénujícím (–2,9 %, CI = –5,3–0,9 %). V aktivní skupině došlo během 30 měsíců studie k šesti pádům s následnou zlomeninou, u kontrol se to stalo šestnáctkrát (p = 0,019). Na radiu i calcaneu významně ubylo kostní hmoty v obou skupinách. Za použití multivariační analýzy se ukázalo, že vzestup BMD a BMC na všech místech femuru je ve vztahu s nárůstem tělesné hmotnosti.

**Závěr:** cvičení nemělo významný vliv na BMD, ale zlepšilo BMC v oblasti trochanteru. Cvičení může u žen-seniorek s nízkou kostní hmotou zabránit frakturám při pádu.

**J Bone Miner Res.** 2005 Sep;20(9):1548–61

**Effects of Salmon Calcitonin on Trabecular Microarchitecture as Determined by Magnetic Resonance Imaging: Results From the QUEST Study\*.**

Chesnut CH 3<sup>rd</sup>, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E, Azria M, Kriegman A, Olson M, Eriksen EF, Mindeholm L.

Snížení rizika osteoporotické fraktury spíše závisí na kvalitě než množství kostní hmoty, zejména na mikroarchitektuře trámečků. Dvouleté studie QUEST se zúčastnilo 91 postmenopauzálních žen s osteoporózou, z nichž 46 užívalo nasálně lososí kalcitonin a 45 bylo na placebo. Všechny dostávaly 500 mg kalcia denně. Na začátku studie a vždy po roce byla měřena denzita kostního minerálu (BMD) metodou DXA v oblasti bederní páteře, kyčle, předloktí a patní kosti a také provedeno MRI vyšetření distálního radiu, kyčle a patní kosti. Současně se vyšetřovaly laboratorní ukazatele kostního obratu. Na začátku a na konci studie se sledované ženy navíc podrobily kostní biopsii (hřeben kosti kyčelní) s následným dvourozměrným histomorfometrickým vyšetřením vzorku a trojrozměrnou mikro CT vzorku.

**Výsledky:** u skupiny léčené kalcitoninem vykazovalo hodnocení trabekulární mikroarchitektoniky v oblasti distálního předloktí významné zlepšení nebo uchování stavu v porovnání s jasným zhoršením u skupiny kontrolní. Podobný nálezn byl u v oblasti kyčle. Naproti tomu změny na patní kosti významné nebyly. Kombinovaná mikro CT a histomorfometrická analýza bioptických vzorků neprokázala významné změny mezi nálezy u léčených a neléčených. Pokud se nebere v úvahu BMD, pak v léčené skupině byly uchovány parametry mikroarchitektoniky trámčů na všech sledovaných místech kromě patní kosti. Změny v BMD mezi skupinami významné nebyly. Sérový ukazatel kostní resorpce, C-telopeptid, po-

klesl během dvou let o 22,5 % (p = 0,056). Výsledky studie ukazují léčebný vliv nasálního lososího kalcitoninu na udržení kostní mikroarchitektoniky v různých místech skeletu. Nicméně též vyplývá, že lokální odpověď na terapii v jednotlivých místech skeletu se může lišit.

**J Clin Endocrinol Metab.** 2005 Sep;90(9):5127–5133

**Dietary Calcium Intake Protects Women Consuming Oral Contraceptives From Spine and Hip Bone Loss.**

Teegarden D, Legowski P, Gunther CW, McCabe GP, Peacock M, Lyle RM.

Asi 80 % všech žen někdy bralo perorální antikoncepci. To však u mladých žen může bránit dosažení „peak bone mass“ a zvyšovat tak riziko osteoporózy ve stáří. Autoři zamýšleli zjistit, zda zvýšený příjem kalcia může tuto situaci ovlivnit. Studie se zúčastnilo 154 zdravých mladých žen (18–30 let) s příjmem kalcia pod 800 mg/den. 135 z nich studii po roce dokončilo. Účastnice byly náhodně rozděleny do 1. skupiny se stávajícím příjmem kalcia (pod 800 mg/den); 2. skupiny se zvýšením příjmu kalcia mléčnými výrobky na 1 000–1 100 mg/den a do 3. skupiny s příjmem kalcia mléčnými výrobky 1 200–1 300 mg/den. Výběr byl rozvrstven podle užívání perorální antikoncepce. U všech se vyšetřovala denzita kostního minerálu (BMD) a obsah minerálu v kosti (BMC) v oblasti kyčle a bederní páteře.

**Výsledky:** Mléčné výrobky pozitivně ovlivnily celkovou BMD a BMC v oblasti kyčle a zabránily negativním změnám denzity u žen užívajících antikoncepci.

**Závěr:** Mléčné výrobky v dietě v množství odpovídajícím doporučené denní dávce kalcia jsou schopny zabránit poklesu BMD pozorovanému u mladých žen s nedostatečným příjmem kalcia, jež užívají perorální antikoncepci.

**J Bone Miner Res.** 2005 Jul;20(7):1235–43.

**Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome.**

Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH.

Výsledky dosavadních prací svědčí pro fakt, že děti s těžkou formou osteogenesis imperfecta (OI) mají užitek z cyklického podávání pamidronátu. Autoři zhodnotili stav 29 dětí s OI (typ I n = 3; typ III n = 14; typ IV n = 12), které zahájily léčbu pamidronátem před dosažením druhého roku věku (v průměrném věku 6 měsíců, rozpětí 2 týdny–23 měsíců) a které již završily tři roky léčby (celková roční dávka pamidronátu 9 mg/kg). Tato skupina byla porovnána s 29 dětmi s těžkou OI téhož typu, v témže věku a po třech letech bez terapie. Navíc byla u 24 léčených a 24 jim odpovídajících nemocných zhodnocena histomorfometrie tkáně z kostní biopsie.

**Výsledky:** Morfometrické hodnocení bederních obratlů ukázalo lepší tvar obratlů u skupiny léčené pamidronátem. Nálezy provázela významně vyšší plošná i objemová denzita kostního minerálu (+110 a 96 %) a větší objem obratlových těl (+26 %) u léčené skupiny. Hodnocení motorických funkcí bylo u léčených o 50 % vyšší (p < 0,001). Vyšetření bioptických vzorků kostní tkáně prokázalo u pamidronátem léčené skupiny o 61 % širší kortikalis a o 89 % vyšší objem trabekulární kosti. Poměr kostní formace vůči kostnímu povrchu dosáhl pouze 17 % hodnoty u neléčených nemocných.

**Závěr:** cyklická terapie pamidronátem u dětí s OI, zahájena před druhým rokem věku, zlepšuje pevnost kostí i hrubou motoriku nemocných. Významně však potlačuje kostní obrat. Je proto vhodné tuto léčbu vyhradit pro mírné až těžké formy nemoci.

**J Bone Miner Res. 2005 Jun;20(6):962–70.**

**Early Changes in Biochemical Markers of Bone Formation Predict BMD Response to Teriparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis.**

**Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, Wagman RB.**

Změny biochemických ukazatelů kostního obratu negativně korelují s následnou změnou denzity kostního minerálu (BMD). Ve Fracture Prevention Trial dostávalo 1 637 postmenopauzálních žen s osteoporózou denně subkutánní injekci placeb nebo 20 či 40 mug teriparatidu. U podskupiny z nich ( $n = 520$ ) se sledovaly změny dvou ukazatelů kostní formace (kostní frakce ALP; karboxyterminální peptid prokolagenu 1 PICP) v séru a močové koncentrace dvou ukazatelů kostní resorpce (volný deoxypyridinolin DPD; N-terminální telopeptid NTX). Vyšetření proběhlo v 1., 3., 6. a 12. měsíci. Současně byl u podskupiny 771 žen na začátku a ve třech měsících studie vyšetřen další ukazatel formace kosti (aminoterminální propeptid prokolagenu 1 PINP). BMD bederní páteře byla vyšetřena metodou DXA na začátku a v 18. měsíci studie, BMD krčku femuru na začátku a po 12 měsících.

**Výsledky:** Aktivita kostního obratu na začátku studie pozitivně významně korelovala se změnami BMD. Nejvyšší korelace dosáhla reakce BMD bederní páteře při podávání 20 mug teriparatidu denně. Mezi sledovanými faktory se vzestupem BMD bederní páteře po 18 měsících nejlépe koreloval vzestup PICP v 1. měsíci a PINP ve 3 měsících léčby (0,65 a 0,61;  $p < 0,05$ ). Vztah těchto dvou parametrů vůči změně BMD bederní páteře byl silnější než vůči změně BMD krčku femuru. Vzestup PICP po měsíci a PINP po třech měsících terapie je nejcitlivější a nejpřesnější předpovědní faktor očekávané změny BMD bederní páteře.

**JAMA. 2005 May 11;293(18):2257–64.**

**Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials.**

**Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B.**

Dosud nebyla zhodnocena úloha a vhodná dávka perorálního vitamínu D v prevenci nonvertebrálních zlomenin. Autoři provedli systematickou analýzu publikovaných prací za použití databáze MEDLINE a Cochrane Controlled Trials Register (1960–2005) a EMBASE (1991–2005), prošli i bibliografií ASBMR (1995–2004). K hodnocení byly zařazeny pouze randomizované, dvojité zaslepené a kontrolované studie s perorálním vitamínem D (cholecalciferol, ergokalciferol) se současnou suplementací kalcíem či placebem u starších jedinců ( $\geq 60$  let věku), u nichž byly sledovány nonvertebrální zlomeniny. Požadovaná kritéria splnilo pět studií zabývajících se frakturami kyčle ( $n = 9\ 294$ ) a sedm studií hodnotících riziko nonvertebrálních zlomenin ( $n = 9\ 820$ ). Všechny používaly cholecalciferol. Heterogenita mezi studii vymizela po jejich sdružení na studie s nízkým (400 IU/den) a vyšším (700–800 IU/den) dávkováním vitamínu D. Dávka vitamínu D 700–800 IU denně snížila relativní riziko (RR) fraktury kyčle o 26 % (tři studie s 5 572 osobami, sdružené RR 0,74; 95% interval spolehlivosti CI 0,61–0,88), pro jakoukoli nonvertebrální zlomeninu o 23 % (pět studií s 6 098 osobami, RR 0,77; CI 0,68–0,87) versus kalcium či placebo. U studií s dávkou 400 IU vitamínu D denně byly změny nevýznamné.

**Závěry:** perorální podávání cholecalciferolu v dávce 700–800 IU denně prokazatelně snižuje riziko nonvertebrálních fraktur u starších osob v domácnosti i ústavní péči. Dávka 400 IU denně pro prevenci zlomenin nestačí.

**Am J Psychiatry. 2005 Apr;162(4):683–90.**

**Effect of Raloxifene on Prevention of Dementia and Cognitive Impairment in Older Women: The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Randomized Trial.**

**Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, Blackwell T, Henderson VW, Sarkar S, Ensrud K, Grady D.**

Studie se zabývala možným vztahem mezi podáváním raloxifenu a rizikem Alzheimerovy choroby. Bylo využito účastnické studie MORE, které na počátku a vždy po roce podstoupily hodnocení kognitivních funkcí. Po třech letech se ženy, u nichž se objevily klinické příznaky demence nebo byly hodnoceny v kognitivním screeningu v oblasti méně než 10. percentilu, podrobily zaslepeně vyšetření specialistou, prodělaly zobrazovací vyšetření CNS a laboratorní vyšetření k určení příčiny demence.

**Výsledky:** Z 5 386 žen mělo normální nálezy 5 153 (95,7 %); lehké poškození kognitivních funkcí bylo zastiženo u 181 (3,4 %) žen; 51 (1,0 %) sledovaných mělo demenci, 36 z nich Alzheimerovu chorobu. Při srovnání s placebovou skupinou, ženy léčené raloxifenem v dávce 120 mg/den měly o 33 % nižší riziko vzniku mírného poškození kognitivních funkcí (RR 0,67; 95% interval spolehlivosti CI 0,46–0,98); poněkud nižší riziko Alzheimerovy choroby (RR 0,52; 95% CI 0,22–1,21) a jakéhokoli poškození kognitivních funkcí (RR 0,73; 95% CI 0,53–1,01). Ve skupině s denní dávkou raloxifenu 60 mg žádný ze sledovaných parametrů nedosáhl statistické významnosti.

**Závěry:** Podávání raloxifenu v denní dávce 120 mg (nikoli 60 mg) vede u postmenopauzálních žen ke snížení rizika poklesu kognitivních funkcí.

**J Bone Miner Res. 2005 Jan;20(1):67–74.**

**Risk of wrist fracture in women is heritable and is influenced by genes that are largely independent of those influencing BMD.**

**Andrew T, Antoniadou L, Scurrah KJ, Macgregor AJ, Spector TD.**

Dosavadní výsledky studií zabývajících genetickými vlivy na výskyt osteoporotických fraktur jsou často protichůdné. Ačkoli se má za to, že zlomeniny a nízká denzita kostního minerálu (BMD) mohou mít společnou genetickou etologii, prokázáno to nebylo. Autoři zhodnotili 220 případů fraktur předloktí (wrist fractures WF) ve skupině 6 570 zdravých dvojčat ženského pohlaví ve věku 18–80let. Výsledky: prevalence WF je u žen 3,3 %; shoda u monozygotních dvojčat činí 0,28; u dizygotních 0,11. Doplnková polygenní dědičnost v náchylnosti k WF je přibližně 54% a analýzou fraktur byl zjištěn významný podíl genetických faktorů na výskytu WF. Když je do analytického modelu zařazena hodnota BMD jako variabilní parametr, vliv genetických faktorů na riziko vzniku WF to změnil jen velmi málo.

**Závěry:** Riziko výskytu zlomenin předloktí má významný genetický podklad, ale příslušné geny pravděpodobně nemají přímý vliv na rozvoj nízké BMD. Pokud toto platí i na ostatních místech skeletu, mají fraktury a nízká BMD své vlastní genetické rizikové faktory, jež nejsou sdíleny.

**Aliment Pharmacol Ther. 2005 Mar 1;21(5):599–607.**

**Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use. Cryer B, Miller P, Petruschke RA, Chen E, Geba GP, Papp AE.**

Jak perorální bisfosfonáty, tak nesteroidní protizánětlivé přípravky mohou dráždit sliznici horní části gastrointestinálního traktu. Přitom jsou tyto léky často užívány v těžce populaci nemocných. Cílem práce bylo zjistit, jak se mění výskyt vedlejších účinků v horní části gastrointestinálního traktu při současně léčbě týdnem alendronátem a nesteroidními antiflogistiky. Autoři provedli zpětnou analýzu stavu u 222 nemocných, kteří současně užívali oba typy preparátů během tříměsíční placebem kontrolované studie. Celkem bylo náhodně vybráno 450 postmenopauzálních žen a mužů (224 pro alendronát, 226 pro placebo). Za současně užívání byla považována kontinuální terapie nesteroidními antiflogistiky v délce  $\geq 7$  dní za použití látek inhibujících cyklooxygenázu 1 a 2; selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 nebo aspirin. Re-

gresní metoda určila vliv terapie na výskyt nežádoucích vedlejších účinků v oblasti horní části gastrointestinálního traktu.

**Výsledky:** Pravidelně užívalo nesteroidní antiflogistika obdobné procento nemocných na alendronátu (52,7 %) či placebo (46,0 %). Mezi těmito pacienty se vyskytly sledované nežádoucí účinky v 11 případech u alendronátu (9,3 %) a v 11 případech u placeba (10,8 %),  $p = 0,744$ . Regresní analýza nenalezla významnou interakci ( $p = 0,722$ ).

**Závěry:** Týdenní užívání alendronátu při současné terapii nesteroidními antiflogistiky v porovnání s placebem v průběhu tří měsíců výskyt nežádoucích účinků v oblasti horní části gastrointestinálního traktu nezvyšuje.

**J Clin Densitom.** 2005 Spring;8(1):7–13.

**A Systematic Review of the Effect of Alendronate on Bone Mineral Density in Men.**

Sawka AM, Thabane L, Papaioannou A, Gafni A, Hanley DA, Adachi JD.

Alendronát zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) u žen v oblasti kyčle i bederní páteře, ale o mužích je v tomto smyslu jen omezené množství údajů. Autoři shromáždili tři kontrolované studie s náhodným výběrem, aby prokázali, zda alendronát zlepšuje BMD v oblasti kyčle a bederní páteře u mužů se snížením kostní hmoty nebo předchozími zlomeninami, v porovnání s muži léčenými placebem, kalcie nebo vitamínem D. Zjistili, že u mužů léčených alendronátem stoupalo během 2–3 let BMD (měřené metodou DXA, rozdíl vůči výchozím hodnotám) v bederních obratlech i v krčku femuru při porovnání s kontrolní skupinou. V bederní páteři se zvýšilo BMD o 7,8 % (95% interval spolehlivosti CI = 4,8–10,8), v krčku femuru o 3,8 % (95% CI = 2,3–5,3). Výsledky jsou statisticky významné –  $p < 0,001$  pro léčebný účinek v každé analýze. V jednotlivých studiích byl účinek terapie statisticky významně různorodý. Lze uzavřít, že perorální alendronát v perorální dávce odpovídající 10 mg denně u mužů během 2–3 let významně zvyšuje BMD v bederní páteři i kyčli a že tyto změny jsou obdobné jako u postmenopauzálních žen.

## European Union Osteoporosis Consultation Panel Meeting Brusel, 19. dubna 2006

Setkání proběhlo v prostorách Bavarian Representation, přiléhajících ke komplexu budov Evropského parlamentu. Sešlo se zde přes třicet účastníků z více než dvaceti zemí. Moderování schůze se ujal pan Roland Androwitz z Rakouského rozhlasu. V úvodu jsme vyslechli několik pozdravů. Vystoupila Emilia Müller, bavorská ministryně pro evropské a federální záležitosti, Angelika Niebler, členka Evropského parlamentu a spolupředsdkyně European Parliament Osteoporosis Interest Group a Åse Fulke z Evropské komise.

Poté slovo převzala prof. Juliet Compston, předsdkyně EU Osteoporosis Consultation Panel a členka vedení International Osteoporosis Foundation (IOF). Připomněla účastníkům, že měření denzity kostního minerálu (BMD) odhalí jen část nemocných, takže kalkulace s rizikovými faktory je potřebná. Prosazení problematiky osteoporózy mezi zdravotní priority vlád států EU považuje za zcela nezbytné. V témže duchu hovořila i Donna Spafford, koordinátorka akcí IOF. Prof. Olof Johnell z Malmö dokumentoval vzrůstající incidenci osteoporózy ve Švédsku a předložil modely desetileté předpovědi rizika fraktury pro švédské postmenopauzální ženy. Nejzajímavější sdělení přednesl prof. John Kanis z WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. Na velkých souborech (takřka 60 000 osob) doložil, že maximum výskytu zlomenin postihne ženy, které podle T-skóre ještě osteoporózu nemají. Významnou úlohu tedy hrají další rizikové faktory. Predikce rizika fraktury s korekcí na BMD je nejvýznamnější pro věkovou skupinu žen okolo 50 let, stejně jako vliv předchozí zlomeniny. Pokud budeme uvažovat další faktor – nízký body mass index (BMI) – nejmenší riziko fraktury mají ženy s BMI dosahujícím hodnoty 25. S dalším nárůstem BMI již riziko zlomenin nijak významně neklesá. Ostatní signifikantní rizikové faktory představuje léčba steroidy, nikotín, alkohol a onemocnění revmatoidní artritidou. Riziko fraktur u žen stoupá s věkem. Vrcholu dosahuje mezi 80–85 rokem a posléze opět klesá, protože pravděpo-

dobnost úmrtí nad tuto věkovou kategorii začíná nad ostatními riziky převažovat. Nelze vytvořit univerzální doporučené postupy, protože každá populace musí vliv jednotlivých rizikových faktorů modifikovat podle svých vlastních životních podmínek.

Po poledním občerstvení nás pozdravila Maria Rauch-Kallat, rakouská ministryně zdravotnictví. Pod předsednictvím prof. Juliet Compston pak následovalo několik příspěvků z jednotlivých zemí. Prof. David Marsh z Velké Británie přinesl zprávu o práci Fracture Working Group. Tato skupina se snaží o zlepšení péče o nemocné se zlomeninou a o zvýšení informovanosti ortopedů a traumatologů o osteoporóze. Dr. Dusa Hlade Zore ze Slovinska představila národní pacientskou organizaci. Možnosti její práce jsou zatím omezené vzhledem k ekonomické situaci státu. Prof. Gerold Holzer uvedl pokroky, jichž bylo dosaženo v Rakousku. Nemocným osteoporózou je zde věnována velká péče. Počet celotělových denzitometrů v Rakousku dosáhl dvaceti přístrojů na milion obyvatel a vyšetření je plně hrazeno pojišťovnou. Probíhají studie týkající se postmenopauzální i mužské osteoporózy. V posledním dubnovém týdnu se ve Vídni koná neformální schůzka ministrů zdravotnictví států EU, kde bude osteoporóza jedním ze sěžnějších témat diskuse. Karen Ormerod, prezidentka společnosti Osteoporosis Canada seznámila posluchače s aktivitami Ontario Osteoporosis Strategy. V Kanadě trpí osteoporózou nejméně 1,4 milionu z více než 30 milionů obyvatel. Zlomenina proximálního femuru stojí v prvním roce péče více než 21 000 kanadských dolarů (CD) a vyžaduje-li stav nemocného ústavní péči, částka překračuje sumu 44 000 CD. Společnost na svou činnost v roce 2005 mohla vynaložit již pět milionů CD a její projekty jsou velmi široké od působení na veřejnost až po podporu bazálního vědeckého výzkumu. Zvláštní pozornost zasluhují vzdělávací programy pro osoby nad čtyřicet let věku, informační kampaň pro dospívající, programy pro nemocné po fraktuře (od rehabilitace po optimální životní styl). V rámci kontinuálního vzdělávání pořádá společnost

kurzy pro odborné i praktické lékaře. Prof Heinrich Resch nakonec přítomné pozval na připravovanou konferenci o prevenci a léčbě osteoporózy, která se bude konat 10.–11. června 2006 ve Vídni. Jedním z hlavních námětů je situace v zemích nových členů EU.

Z celého setkání bylo vidět, že pohled na problematiku osteoporózy je optimističtější ze strany států, které na zdravotní péči vynakládají nepoměrně vyšší finanční prostředky. Nízká cena lidské práce u nás činí léčbu osteoporotických zlomenin výrazně levněj-

ší než v okolních rozvinutých státech EU, takže z čistě ekonomického hlediska význam preventivní péče poněkud klesá. Avšak i u našich nemocných znamená osteoporotická fraktura leckdy významný pokles kvality dalšího života a u některých postižených přímo jeho ohrožení. Z hlediska odborného a především etického se tedy od ostatní Evropy nijak nelišíme.

19. 4. 2006

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc.

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

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

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

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

### Purpose

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

### Eligibility

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

### Review

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

- The number and quality of research projects completed or currently engaged in, and the extent of the applicant's personal contribution to such research;
- Evidence of innovation or leadership in the applicant's research career to the present time;
- Evidence in the application of particular novelty or initiative on the part of the applicant. For example preference may be given to an applicant who is either moving to a new laboratory or proposing a period of research in another laboratory, either to achieve progress in a specific project or to learn a technique;
- Success in competitive scholarship or fellowship applications and in competitive peer-reviewed grant applications;
- Evidence of communication skills in oral presentations.

### Application Format

Applications may be submitted by email, fax or sent to IBMS Headquarters directly. Applicants should submit a description of the research proposal on which the award would be spent, and the benefits to be obtained from the year's independent postdoctoral salary. This should be no more than four pages, excluding references. The candidate's curriculum vitae must be also included, as well as a supporting letter from a mentor. More information can be found at on the **IBMS website**.

### Rating Process

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

### Award and Funding Process

The 2006 Fellowship will be presented at the 28th Annual Meeting of the ASBMR in historic Philadelphia, Pennsylvania, USA, September, 2006.

### Deadline

Application deadline for 2006 Fellowship – **10 July, 2006**.

**Funding is made possible through the generous support of Merck & Co., Inc.**



evropský sociální fond v ČR



## LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLMOUCI

**nabízí kurzy pro studenty doktorských studijních programů:**

- Vyhledávání odborných informací, Evidence Based Medicine
- Výzkumný projekt a jeho financování, správná klinická praxe
- Obecné principy lékařské etiky, etické normy ve vědě a výzkumu
- Metody molekulární biologie v biomedicině (molekulární imunologie, mikrobiologie, onkologie, patologie)
- Buněčné technologie, kmenové buňky
- Molekulární podstata chorob, genová terapie
- Experimentální toxikologie a farmakologie
- Epidemiologie, statistika, prezentace a publikace výsledků

Kurzy jsou nabízeny v rámci projektu  
*„Zvýšení kvalifikace a flexibility absolventů doktorského studijního programu na LF UP“*  
 který je spolufinancován Evropským sociálním fondem  
 a státním rozpočtem České republiky



Více informací na  
**[www.biomed.upol.cz](http://www.biomed.upol.cz)**  
 e-mail: [info@biomed.upol.cz](mailto:info@biomed.upol.cz), tel.: 58 563 2314, 2312

