

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Hradec Králové

Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Užší rada:

MUDr. Jan Rosa, Praha
MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň

Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha
Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha
Prof. MUDr. Rastislav Džurík, DrSc., Bratislava, SR
MUDr. Tomáš Hála, Pardubice
Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc
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. Ivana Žofková, DrSc., Praha

YDAVATEL:



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: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,
Mgr. Hedvíka Tvrdá

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Pod Děkanou 82, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Tisk: OMIKRON Praha, spol. s r. o.

Doudova 22, 147 00 Praha 4

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR
pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-3778

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

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

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



OBSAH

ÚVODNÍK

Poznámky o ženách, mužích a kostech

J. Jenšovský

3

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

**Kvantitativní a kvalitativní parametry mužského skeletu
ve vztahu k hormonální homeostáze**

I. Žofková

4

Tibolon v prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy

J. Vokrouhlická

12

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

**Je obezita u mužů jedním z rizikových faktorů pro vznik
osteoporotické fraktury?**

P. Řehořková, V. Palička, P. Živný

9

Kalibrace DXA přístrojů v ČR-pilotní projekt SMOS

Petr Kasalický

23

KAZUISTIKA

Chronická pankreatitida a metabolické osteopatie

H. Dujsíková, P. Dítě, J. Tomandl, A. Ševčíková,

M. Mišejková, M. Přecechtělová

17

ZPRÁVA

**IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry
Certification Luhačovice 27.–28. 10. 2007**

The NEW IOF One-Minute Osteoporosis Risk Test

26

28

INFORMACE

Osteocentrum Nemocnice České Budějovice, a. s.

I. Kučerová

30

**Zpráva z 29. výročního kongresu American Society for Bone
and Mineral Research (ASBMR), Honolulu, Hawaii, 16.–19. 9. 2007**

T. Hála, F. Šenk

31

Wod Report Slovakia

Ze světové literatury

32

34

Obrázek na titulní straně: Pigmentace na bérkách u Ehlers-Danlosova syndromu
VIII. typu (z archivu prof. MUDr. M. Bayera, CSc.)



OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:
Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Hradec Králové

Associate Editor:
Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Advisory Board:
MUDr. Jan Rosa, Praha
MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň

Editorial Board:
Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha
Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha
Prof. MUDr. Rastislav Dzurík, DrSc., Bratislava, SR
MUDr. Tomáš Hála, Pardubice
Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc
Prof. Roman S. Lorenc, M.D., PhD., 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. Ivana Žofková, DrSc., Praha

PUBLISHER:



Editorial office:
Trios Ltd.
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563
e-mail: redakce@trios.cz
Mgr. Sabina Janovicová, DiS., Mgr. Hedvika Tvrďá
Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.
Pod Děkankou 82, Praha 4
e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: OMIKRON Praha, spol. s r. o.
Doudova 22, 147 00 Praha 4

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

- Of women, men and bones** 3
J. Jenšovský

REVIEW

- Quantitative and qualitative parameters of the male skeleton in relation to hormonal homeostasis** 4
I. Žofková
- Tibolone in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis** 12
J. Vokrouhlická

SHORT COMMUNICATION

- Should male obesity be considered as one of risk factors of osteoporotic fracture?** 9
P. Řehořková, V. Palička, P. Živný
- Calibration of DXA machines in the Czech Republic – pilot project of SMOS** 23
Petr Kasalický

CASE REPORTS

- Chronic pancreatitis and metabolic osteopathies** 17
H. Dujsíková, P. Dítě, J. Tomandl, A. Ševčíková, M. Mišejková, M. Přecechtělová

NEWS

- IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry Certification Luhačovice 27.–28. 10. 2007** 26
- The NEW IOF One-Minute Osteoporosis Risk Test** 28

INFORMATIONS

- Osteology Centre České Budějovice** 30
I. Kučerová
- Report from the 29th ASBMR meeting, Honolulu, Hawaii, 16.–19. 9. 2007** 31
T. Hála, F. Šenk
- Wod Report Slovakia** 32
- News from around the world** 34

Cover page: Shank skin coloration in Ehlers-Danlos syndrome type VIII (file image prof. MUDr. M. Bayer, CSc.)

Poznámky o ženách, mužích a kostech

„Lišíme se jen tak velmi podobně,“ řekla na téma ženy a muži jedna známá polská básnířka, a vystihla tak docela dobře rozdíl mezi osteoporózou u ženy a osteoporózou u muže. To základní – zvýšená lomivost kostí, doprovázená často snížením kostní hmoty, je jistě stejné. Nemajíce jiná – specifická – používáme i pro muže denzitometrická kritéria vyvinutá pro populaci ženskou. A to, co je pro nás muže jako potenciální pacienty nejdůležitější, je fakt, že na „naši“ osteoporózu funguje osteologické panaceum – bisfosfonáty. Zisky kostní hmoty docilované při léčbě alendronátem jsou stejné u mužů jako u žen, jsou dokonce stejné u mužů s hypogonadizmem jako u mužů eugonadálních. Základní principy, diagnostické a terapeutické pilíře jsou tedy velmi podobné. O mužské osteoporóze – s výjimkou případů, kdy se podaří najít sekundární příčinu – toho ale zatím příliš nevíme. U skupiny „idiopatické“ osteoporózy u mužů se jedná jistě o heterogenní skupinu chorobných stavů s možným pozadím genetickým v nejširším slova smyslu.

V některých ohledech ženy pozvolna doháníme. Exponenciální nárůst fraktur proximálního femoru je stejný u mužů i u žen, jen muži se začínají lámat o nějakých 5–10 let později, 30 % těchto zlomenin se celosvětově vyskytuje u mužů. Dříve často deklarovaný významně nižší výskyt osteoporotických zlomenin u mužů se stává minulostí s tím, jak se dožíváme stále vyššího věku, jak se dožíváme svých zlomenin ... Existuje i celá řada dalších společných styčných bodů s osteoporózou u žen. Dysbalance obou pohlavních systémů mohou vést k řídnutí kostí – deficit estrogenu u žen i u mužů, stejně tak jako deficit androgenů u mužů i u žen. Androgeny mají jistě vlastní vliv na kostní vývoj a metabolismus cestou 5-alfa reduktázy, v kostní tkáni je ale obsažena i aromatáza odpovědná za tvorbu estrogenních metabolitů. Experimenty přírody popsané Smithem v roce 1994 (mladý muž s nulovou mutací pro estrogenní receptor), Morishimou a Caranim v letech 1995–97 (muži s homozygotními mutacemi pro aromatázu) nám ukázaly význam estrogenních substancí pro zdraví mužského skeletu. Ostatně hladiny estrogenu u starších mužů korelují velmi dobře s hodnotami kostní hmoty. Touto problematikou se zabývá původní práce Řehořkové a spol. a na toto téma odkazuje velmi přehledný a komplexní článek Žofkové a spol., uve-

řejněný v tomto čísle. Jako jeden z mála ukazuje i na roli somatopauzy v rozvoji osteoporózy u muže. Zdá se, že především mladší muži s idiopatickou osteoporózou mají více poruchu formace kosti než zvýšení resorpce a podíl poruchy osy růstový hormon – IGF-IGFBP na této poruše je zvažován. Pro muže platí ještě těsněji než pro ženy, že každá osteoporotická zlomenina zvyšuje násobně riziko zlomenin dalších, stejně tak platí i pro muže vazba mezi nízkou tělesnou hmotností a zvýšeným rizikem zlomenin. Zdá se, že specifickým rizikovým faktorem pro muže může být, jsou-li rozvedení nebo staří mládenci. Ve studiích NHANES a norské studii porovnávající výskyt fraktur u žen a mužů tomu tak bylo. Máme ale i jiná, mnohem snáze ověřitelná specifika. Na velikosti záleží a my máme jinak velké kosti! A velikost – rozměry kostí, jsou nezávislým faktorem ovlivňujícím riziko zlomeniny. Naše obratle rostou v průměru o 5 let déle. Naše kosti i odlišně morfometricky stárnou. Také ovšem muži v průběhu života častěji holdují alkoholu. Dobrou zprávou je, že již jen krátkodobá abstinence – pouhé dva týdny – vede k rychlé rekonvalescenci našich osteoblastů. Špatnou zprávou je, že ve studiích se to pochopitelně nikterak neprojevovalo na hodnotách kostní hmoty (hlavně proto, že pacienti nebyli schopni abstinovat déle ...). Nejen v důsledku konzumace alkoholu, ale především důsledku celé řady rizikových situací, do kterých se sami ochotně uvádíme, máme celoživotně větší expozici k traumatům, a tedy i zlomeninám.

Zájemce o studium mužské osteoporózy můžeme odkázat na téměř šestisetstránkovou publikaci Erica Orwolla „Osteoporosis in Men – The Effects of Gender on Skeletal Health“. Tento editorial jsme ale začali citátem v beletrii a podobně ho můžeme i zakončit. V oblíbené mužské četbě – „Kmotroví“ Maria Puza na mnoha místech téměř sympatičtí mafiáni konstatují, že někdo „made his bones“. Nemyslí tím, že vybudoval výbornou vrcholovou kostní hmotu nebo adekvátní velikost kostí, ale že se osvědčil na svém místě, že se vyzná v problematice své práce. Nám – osteologům – ještě potrvá asi delší čas, než se nám podaří make our bones v problematice osteoporózy u mužů.

J. Jenšovský

Kvantitativní a kvalitativní parametry mužského skeletu ve vztahu k hormonální homeostáze

I. ŽOFKOVÁ

Endokrinologický ústav, Praha

SOUHRN

Žofková I.: **Kvantitativní a kvalitativní parametry mužského skeletu ve vztahu k hormonální homeostáze**

Osteoporóza u mužů je stejně závažné onemocnění jako u žen. Z mnoha hledisek se však od osteoporózy ženské liší. Incidence onemocnění i riziko fraktur jsou u mužů nižší, ale mortalita na tyto fraktury je vyšší. Mužská osteoporóza častěji než u žen vzniká jako komplikace interního onemocnění. Jednou z častých příčin zrychlené ztráty kostní hmoty u mužů je manifestní hypogonadismus. Diskutován je patogenetický význam latentního hypogonadizmu, jenž je fyziologickým důsledkem stárnutí. Dominantním sexuálním steroidem regulujícím metabolismus mužského skeletu v období puberty i v dospělosti je vedle testosteronu estrogen. Diagnosticky významným ukazatelem gonadální funkce se jeví sex hormon-binding globulin (SHBG), který u mužů lépe než sexuální steroidy koreluje s markery kostní remodelace a s hodnotami kostní hmoty v krčku femoru i páteři. Klíčovým osteotropním systémem u mužů je také osa somatotropin/IGF-I. Tento systém v interakci se sexuálními steroidy působí na skelet přímo i prostřednictvím svalů. U chlapců indukuje nárůst pubertální kosti a má protektivní vliv na dospělý skelet. Mužská kost odpovídá méně citlivě na změny hladin PTH souvisejícími s deficitem vitamínu D než kost ženská. Významným mediátorem vlivu vitamínu D na mužský skelet je estrogen, jehož syntézu v kostní tkáni D-hormon aktivuje.

Klíčová slova: mužský skelet, androgeny, estrogeny, somatotropin-IGF-I, vitamín D, kostní denzita, fraktury

SUMMARY

Žofková I.: **Quantitative and qualitative parameters of the male skeleton in relation to hormonal homeostasis**

Hormonal homeostasis in relation to osteoporosis in men is similarly as in women a serious disease. However, it differs from female disorder in some epidemiological and clinical aspects. Incidence, as well as the risk of fractures in men are lower as compared to women, but mortality of men from fractures is markedly higher. Furthermore, osteoporosis in men develops more frequently as a complication of some internal diseases and endocrinopathies, first of all manifest hypogonadism. Pathogenetic importance of physiological age-related decline in production of sexual hormones is discussed. In addition to testosterone, the major sexual steroid regulating metabolism of the male skeleton in puberty and adulthood is estrogen. Diagnostically most important parameter of gonadal function correlating with bone remodeling and bone mass at the femoral neck and spine appears to be sex hormone binding globulin (SHBG). The next key osteotropic system in men is somatotropin/IGF-I axis. In interaction with sexual steroids, this system directly and via the muscles, induces pubertal increase in bone mass and protects adult male skeleton. As compared with women, sensitivity of the male skeleton to variations in serum PTH associated with vitamin D deficiency is lower. Important mediator of vitamin D action on the male skeleton is probably estrogen, synthesis of which is activated by D-hormone at the level of bone tissue.

Keywords: male skeleton, androgens, estrogens, somatotropin-IGF-I, vitamin D, bone density, fractures

Osteologický bulletin 2008;13(1):4-7

Adresa: Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, tel.: +420 224905412, e-mail: izofkova@endo.cz

Došlo do redakce: 7. 1. 2008

Přijato k tisku: 13. 2. 2008

Úvod

Primární osteoporóza u mužů je onemocněním postihujícím bez jakékoliv známé příčiny většinou jedince po 70. roce, i když ji lze prokázat i u mužů mladších. Až u 50 % osteoporotických mužů nelze etiologii onemocnění identifikovat, ale s věkem výskyt „idiopatických“ forem osteoporózy klesá. Diagnostika se, podobně jako u žen, opírá o průkaz nízké kostní denzity měřené pomocí DXA. Je však obtížná především proto, že u mužů nebylo definováno normální rozmezí hodnot kostní denzity a nebyla stanovena kritéria osteoporózy, takže se používá kritérií pro populaci ženskou (T-skóre < -2,5). Ukazuje se však, že fyziologie,

anatomie i patologie skeletu, ale také epidemiologie, diagnostika a léčba osteoporózy se u mužů a žen liší. Rozdíly spočívají nejen v odlišné geometrii skeletu, ale především v sexuálním dimorfismu rozložení tělesných tkání v průběhu růstu a puberty. Po narození je obsah tuku u chlapců i dívek srovnatelný, ale chlapci jsou již v této době delší a mají více svalové hmoty. Sexuální rozdíly (podmíněné prudkým vzestupem produkce sexuálních hormonů) lze pak pozorovat zvláště v pubertě, kdy růst u chlapců je výrazně rychlejší a také protražovanější. Dospělí muži mají proto vyšší hodnoty svalové i kostní hmoty (především v důsledku větších rozměrů kosti), ale méně tukové tkáně než ženy

[1]. Těsná závislost vývoje a integrity skeletu na hladinách estrogenů je příčinou větší predispozice žen k osteoporóze při náhle vzniklém menopauzálním hypoestrinismu. Sexuální rozdíly jsou také ve funkci osteoblastů a jejich odpovědi na estrogény, androgeny a somatotropin (jejichž receptory vlastní). Předpokládá se, že primární osteoporóza u mužů je důsledkem zatím ne přesně definovaného osteoblastického (pravděpodobně geneticky kódovaného) defektu [2].

Prevalence osteoporózy u mužů starších 50 let je 6 %, u stejně starých žen 16 % (poměr mužů k ženám 1 : 2,6). Ekvivalentní ztráta kostní hmoty je u mužů spojena s nižším rizikem fraktur než u žen. Incidence fraktur kyčle je u mužů nad 65 let 4–5, u žen 8–10/1 000 obyvatel za rok [3]. Vyhodnocení rizika fraktur podle hodnot kostní denzity a rychlosti jejího úbytku je však u mužů problematictější, především proto, že nejsou údaje o vztahu standardních parametrů kostní denzity mužské populace k frakturám [3].

Osteoporotické fraktury postihují v porovnání se ženami muže ve vyšším věku, a snad právě proto je mortalita u mužů vyšší (OR po věkové standardizaci – muži vs. ženy – pro frakturu proximálního femoru 3,17 vs. 2,18, pro vertebální fraktury 2,22 vs. 1,92) [4]. Zatímco u žen převažuje primární forma onemocnění, mužská osteoporóza se častěji vyvíjí druhotně na bázi alkoholismu a kouření, léčby glukokortikoidy nebo antikonzulzívy, chronických interních onemocnění (endokrinopatie, gastrointestinální choroby, malignita, transplantace orgánů, idiopatická hyperkalciurie, systémová mastocytóza) a faktorů genetických [5].

Význam hypogonadismu pro vznik osteoporózy u mužů

Deficit androgenů. Z endokrinopatií je u mužů nejčastější příčinou osteoporózy manifestní hypogonadismus při primárním selhávání funkce varlat nebo funkční nedostatečnosti osy hypothalamus – hypofýza. Zvláště rizikovou skupinou jsou kastrovaní muži, u nichž se ztráta kostní hmoty výrazně zrychluje a vyvíjí se osteoporóza [6]. Hypogonadismus u mužů bývá mimoto častým důsledkem léčby glukokortikoidy. Postižení muži mají útlum libida, erektilní dysfunkci, trpí depresí, nespavostí a snížením fyzické výkonnosti. Hladiny volného testosteronu bývají většinou nižší než 5 ng/dl. Histomorfometricky byly u mužů s kliniky i laboratorně prokázaným hypogonadismem a vertebálními frakturami zjištěny snížený počet a konektivita trabekul, jejich zvýšená separace a dezorganizace kostní struktury [7]. Substituce testosteronu u hypogonadálních mužů vedle zlepšení sexuálních funkcí zvýšila objem a kontraktilitu svalové hmoty, a zpomalila úbytek kostní hmoty [8].

Mužský skelet může být ohrožen i fyziologickým poklesem hladin testosteronu, které kolísají v závislosti na ročním období, přičemž nejvyšší hodnoty bývají zaznamenávány v dubnu a nejnižší v říjnu. Prevalence deficitu testosteronu je tedy ve všech věkových skupinách nejvyšší na podzim [9]. Nezávisle na sezónním kolísání sérové hladiny biologicky aktivního testosteronu fyziologicky klesají již od 3. dekády. Přestože pokles testosteronu je na rozdíl od menopauzálního poklesu hladin estrogenů pozvolný (zhruba 1 %/rok), může postupně snižovat kvalitu života, vést k sexuální dysfunkci, kardiovaskulárnímu postižení, negativně

ovlivnit složení tělesných tkání a urychlit ztrátu kostní hmoty. Zatímco prevalence laboratorně verifikované androgenní nedostatečnosti u mužů mezi 30 a 79 lety je zhruba 5,6 %, prevalence osteoporózy je jen 1 %, což lze vysvětlit tím, že zhruba 48 % mužů s nízkým testosteronem nemá výraznější klinické symptomy, a tak i postižení skeletu uniká pozornosti [10].

Patogenetický význam hypogonadismu pro vznik fraktur u mužů byl zkoumán jen na malých souborech a nebyl jednoznačně potvrzen. Stanley a spol. [11] zjistili, že snížený celkový testosteron v séru je asociován s vyšším rizikem fraktury kyčle. Jackson a spol. [12] u starších mužů s frakturou kyčle prokázali deficit testosteronu v 71 % případů, zatímco u kontrol pouze v 32 %. Fyziologická variace volného testosteronu byla mimoto nezávislým prediktorem denzity kortikální kosti i počtu předchozích fraktur [13]. Z jiné studie naopak vyplývá, že vztah hladin testosteronu k riziku fraktur obrátle je jen nevýznamný [14]. Vliv hypogonadismu na periferní skelet tedy může být u mužů překryt působením silnějších prediktorů (kouřením a alkoholismem, a pravděpodobně i estrogení aktivitou) (viz níže).

Jaká je kritická mez androgenní nedostatečnosti spojená s rizikem osteoporózy? Fink a spol. [15] u souboru 2 447 mužů starších 65 let prokázali častější výskyt osteoporózy v oblasti kyčle při hodnotách testosteronu nižších než 20 ng/dl (incidence 22,5 % proti 8,6 % u kontrol). Tito autoři u osteoporotických mužů zjistili i významně nižší hladiny celkového estradiolu (incidence 22,5 % proti 2,4 % u kontrol).

Androgeny i estrogény regulují metabolismus mužského skeletu v období pubertálního nárůstu kostní hmoty v dospělosti i v průběhu stárnutí. Projevem jejich anabolického efektu je vzestup osteoformačních markerů v séru [16]. Estrogen mimoto tlumí aktivaci osteoklastů. Nízká hladina sérového estradiolu u mužů významně zvyšuje resorpci kosti [17]. Naopak substituce estrogény remodelaci kosti tlumí, a to v závislosti na věku (významněji ve stáří) a na závažnosti hypogonadismu. Estrogen i testosteron tedy zajišťují kostní novotvorbu, anti-resorpční efekt má však pouze estrogen [18, 19]. Riziko osteoporózy u mužů zvyšuje nejen deficit androgenů, ale i estrogenů.

Deficit estrogenu. Asi 60 % hodnoty sérového estradiolu u mužů je produktem periferní konverze testosteronu (působením aromatázy) a 20 % vzniká konverzí estronu. Dalších 20 % estradiolu je v závislosti na hladinách LH secernováno z testes. Pro saturaci tkání estrogenem má tedy klíčový význam aromatáza. Enzym je kódován genem pro CYP19 lokalizovaným na lidském chromozomu 15q21.2 (exon 5 a 9). Deficit aromatázy u myších samců vede nejen k postižení mozku, kardiovaskulárního a imunitního systému, k adipozitě a inzulinové rezistenci, ale i ke zrychlení ztráty kostní hmoty. Orchidektomovaní mladí myši samci s knock-outovaným genem pro aromatázu mají závažnější postižení skeletu než zvířata pouze orchidektomovaná nebo pouze knock-outovaná. [20].

Význam estrogenu pro kostní metabolismus byl prokázán i v klinických studiích. Muži s deficitem aromatázy měli kromě větší tělesné výšky poruchy lipidového metabolismu, vyšší hladiny testosteronu a problémů reprodukčních, opož-

děné zrání skeletu a osteoporózu [21]. U mužů ve věku kolem 19 let, kdy dochází k vrcholu kostní hmoty byl pomocí pQCT nalezen vztah polymorfizmu v genu pro aromatázu (TTTA) k rozměrům kortikální kosti [22]. Význam estrogenu pro homeostázu skeletu podporuje i průkaz zrychlené remodelace a ztráty kostní hmoty u mužů s deficitem estrogenu indukovaným dlouhodobou léčbou karcinomu prostaty agonisty gonadotropin uvolňujícího hormonu (GnRH). Postižení skeletu u těchto mužů bylo možno předejít podáváním modulátorů estrogenních receptorů (raloxifen nebo toremifen) [23]. Také studie, v nichž byl měřen volný nebo biologicky dostupný estradiol vztažený na sex hormon vázající globulin (SHBG), vztah ke kosti jednoznačně potvrzují. Pokles biologicky dostupného estradiolu pod hodnotu 40 pmol/l významně zvýšil parametry kostní resorpce i u mužů s normální androgenní aktivitou. V experimentu na myších samcích bylo prokázáno, že podávání modulátoru esterogenních receptorů – raloxifenu zabrání ztrátě kostní hmoty indukované kastrací [24]. Klíčový význam estrogenu pro integritu skeletu u obou pohlaví dokládá i přehledná práce [25].

Negativní výsledky některých jiných autorů zabývajících se vztahem estrogenu k mužskému skeletu lze částečně vysvětlit tím, že sérové hladiny hormonu nekorespondovaly s koncentrací ve skeletu [26]. Přitom efekt estrogenu na mužský skelet zřejmě spočívá především v lokálním působením hormonu produkovaného aktivací aromatázy přímo v kostní tkáni [23]. Vztah cirkulujícího estrogenu ke kostnímu metabolismu může při nízkých hladinách hormonu zkreslovat i nízká citlivost komerčních kitů při měření v oblasti dolní hranice fyziologického rozmezí hladin estrogenu a také fakt, že řada prací se opírá pouze o měření estrogenu celkového. Mimoto referenční hodnoty estrogenu u mužů ve stáří ani hladina, při které se významně zvyšuje riziko osteoporózy, nebyly zatím stanoveny. Sporné jsou i výsledky asociačních studií, v nichž se nepodařilo prokázat vztah vrcholu kostní hmoty u mužů k polymorfizmům XbaI a PvuII v genu pro estrogenní receptor [28]. Estrogen i androgen tedy hrají v řízení kostního metabolismu rostoucího i dospělého mužského organismu každý svou nezastupitelnou roli a jejich efekt je zřejmě aditivní.

Z markerů sexuálních funkcí u mužů byl studován vztah kostních parametrů k sérovým hladinám SHBG. Tento parametr pozitivně koreloval s ukazateli kostní remodelace – telopeptidem kolagenu typu I (CTX) a deoxyypyridinolinem v moči. Významný byl i vztah SHBG k výskytu vertebrálních fraktur: pro vzestup sérové hladiny SHBG o 1 σ je OR 2,0 (95% CI 1,2–3,5) [29]. Lormeau a spol. [30], kteří podobně jako Legrand a spol. [29] nenalezli diferenci mezi hladinami estradiolu u mužů zdravých a osteoporotických ani významné vztahy mezi hladinami estradiolu a kostní denzitou v páteři nebo krčku femoru, prokázali významně vyšší sérové hladiny SHBG u osteoporotických mužů než u kontrol. Autoři mimoto našli negativní korelaci mezi SHBG a denzitou krčku femoru a lumbální páteře. U starších mužů polymorfismus v promotorové oblasti genu pro SHBG (TAAA) predikuje současně sérovou hladinu SHBG a také hodnotu kostní denzity v kyčli [31]. Vztah SHBG k ukazatelům kostní homeostázy u mužů byl prokázán i v období dosažení vrcholu kostní hmoty [17]. Ukazuje se

tedy, že sérový SHBG by mohl být využit jako citlivý ukazatel rizika fraktur u mužů staších 65 let (kde korelace mezi hladinami SHBG a parametry kostní remodelace a denzity bývá nejtěsnější) a u mladších mužů jako marker rizika pozdější osteoporózy.

Význam osy somatotropin/IGF-I pro mužský skelet

Druhým klíčovým systémem regulujícím metabolismus mužského skeletu je osa somatotropin/IGF-I. Somatotropin aktivuje osteoblasty, a tak zrychluje novotvorbu kosti přímo. Má však i nepřímý efekt zprostředkovaný nárůstem svalové hmoty a aktivací kostních mechanosenzorů. V interakci se systémem gonadotropním stimuluje nárůst kostní hmoty v pubertě a udržuje integritu skeletu ve stáří. Fyziologický pokles somatotropinu v průběhu stárnutí (somatopauza) zvyšuje nárůst tělesného tuku a kardiovaskulární riziko, ale snižuje i hodnotu svalové hmoty a její síly a zpomaluje novotvorbu kosti. Spolu s poklesem aktivity sexuálních hormonů vede k osteopenii. Nežádoucím zpomalením metabolického obratu kosti při somatopauze lze předejít podáváním rekombinantního somatotropinu [32].

Přímý osteotropní efekt má i produkt somatotropinu IGF-I. Patel a spol. [33] u mužů s nízkou kostní denzitou našli nízké sérové hladiny IGF-I, a to i při normální somatotropní funkci. Jev dokládá, že účinek IGF-I na skelet je na somatotropinu nezávislý. Produkce IGF-I je stimulována také sexuálními steroidy. V průběhu stárnutí hladiny IGF-I klesají souběžně s hladinami sexuálních steroidů. U seniorů byla mezi oběma parametry, nezávisle na věku a BMI, nalezena pozitivní korelace [34]. Estradiol (podobně jako testosteron) indukuje přímo ve skeletu produkci IGF i syntézu receptoru pro tento peptid. Testosteron mimoto tlumí produkci IGFBP-4 ve svalů, čímž zvyšuje biologickou dostupnost peptidu v této tkáni. IGF-I podobně jako somatotropin zrychluje nárůst svalové hmoty a stimuluje novotvorbu kosti i nepřímo prostřednictvím mechanosenzorů, a to významněji u mužů než u žen [35]. Sexuální hormony a osa somatotropin/IGF-I tedy pozitivně ovlivňují svalově-kostní jednotku ve vzájemné interakci.

Stanovení klíčových hladin somatotropinu nebo IGF-I nevypovídá dostatečně o sekreční rezervě osy somatotropin-IGF-I. V tomto směru přinášejí cenné informace dynamické hormonální testy. Kromě cvičení a glukagonového testu jsou preferovány testy se stimulací somatotropin uvolňujícím hormonem (GHRH) (eventuelně v kombinaci s argininem) před inzulinovým tolerančním testem, který má závažné kontraindikace [36].

Vliv PTH a homeostázy vitamínu D na mužský skelet

Také u mužů kostní homeostázu moduluje PTH. U zdravých jedinců nejsou změny produkce PTH v průběhu života tak výrazné jako u žen, avšak mírný fyziologický vzestup hladin PTH ve stáří s následnou aktivací remodelační aktivity mužského skeletu lze také zaznamenat. U mužů mezi 40 a 50 lety i starších 70 let byla kostní resorpce suprimovatelná náloží kalcia, ale vztah remodelačních markerů k hladinám PTH nebyl prokazatelný [37,38]. Sérové hladiny PTH jsou mimoto u mužů citlivější na zpětnovazebný útlum metabolity vitamínu D, takže mírnější deficit vitamínu D se u nich většinou závažnějším hyperparatyreózou neprojeví

[39]. Pravděpodobně proto kostní resorpce i denzita v průběhu roku kolísají u mužů méně výrazně než u žen, při čemž u mužů mladších 50 let je toto kolísání prakticky neměřitelné [40]. Zdá se tedy, že mužský skelet je méně citlivý na sezónní výkyvy homeostázy vitamínu D než skelet ženský. Přesto u mladých mužů byla prokázána pozitivní korelace mezi hodnotou vrcholu kostní hmoty a hladinami 25-OH vitamínu D [41]. Také u mužů starších 60 let byl subklinický deficit vitamínu D (hladiny 25OH-vitamínu D nižší než 50 nmo/l) silným prediktorem fraktury kyčle [42]. D-hormon však ovlivňuje skelet i prostřednictvím sexuálních hormonů. Aktivuje estrogenní receptory alfa a pravděpodobně stimuluje i syntézu estrogenu ve skeletu u obou pohlaví [43]. Zdá se tedy, že vitamín D spíše než útlumem PTH ovlivňuje mužský skelet lokální stimulací produkce a funkce estrogenu a má nepochybný význam pro vývoj vrcholu kostní hmoty i pro kvalitu kosti u stárnoucích mužů.

Závěrečné poznámky. Klinicky manifestní hypogonadismus u mužů vznikající na bázi primárního testikulárního poškození nebo hypothallické léze vede jednoznačně k osteoporóze. Negativní vliv na mužský skelet má i fyziologický hypogonadismus prokazatelný pouze laboratorně nižšími hladinami testosteronu. Mužský skelet ovlivňují i estrogény. Zatímco testosteron zvyšuje novotvorbu kosti, estradiol vedle anabolického efektu také tlumí kostní resorpci. Zdá se, že význam estrogenu pro vývoj a integritu mužského skeletu převyšuje význam androgenů.

Metabolismus mužského skeletu je také (v interakci se systémem adenohipofýza-gonády) pod kontrolou osy somatotropin/IGF. Měření funkce obou systémů může být využito při depistáži rizika osteoporózy u mužů. Hormonální léčba osteopenie je plně indikována u případů klinicky i biochemicky prokazatelného hypogonadismu nebo deficitu somatotropinu. U subklinických (biochemických) forem nedostatečnosti některého z hormonů nebyl pozitivní efekt hormonální léčby jednoznačně prokázán. Konečnou odpověď by měly přinést intervenční studie na velkých souborech osteoporotických mužů. Pozornost bude pravděpodobně směřována k léčebnému využití malých dávek estrogenu nebo modulátorů estrogenních a androgenních receptorů (SERM, SARM), eventuálně i v kombinaci s IGF-I.

Práce byla podpořena grantem MZD ČR NR/9055-4.

Literatura

- Wells JC: Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;21:415–430.
- Ebeling PR: Idiopathic or hypogonadal osteoporosis in men: current and future treatment options. *Treat Endocrinol* 2004;3:381–391.
- Rochira V, Balestrieri A, Madeo B, Zirilli L, Granata ARM, Carani C: Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho)physiology. *Eur J Endocrinol* 2006;154:175–185.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA: Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878–882.
- Compston J: Secondary causes of osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int* 2001;69:193–195.
- Štěpán JJ, Lachman M, Zvěřina J, Pacovský V, Bayling DJ: Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:523–527.
- Legrand E, Audran M, Guggenbuhl P, Levasseur R, Chales G, Baslé MF, Chappard D: Trabecular bone microarchitecture is related to the number of risk factors and etiology in osteoporotic men. *Microsc Res Tech* 2007; Jul 27 [Epub ahead of print].
- Lunenfeld B, Nieschlag E: Testosterone therapy in the aging male. *Aging Male* 2007;10:139–153.
- Trancredi A, Reginster JY, Luyckx F, Legros JJ: No major month to month variation in free testosterone levels in aging males. Minor impact on the biological diagnosis of 'andropause'. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:638–646.
- Araujo AB, Esce GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB: Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, Aug 14 [Roub ahead of print].
- Stanley HL, Schmidt BP, Poses RM, Deiss WP: Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatrics Soc* 1991;39:766–771.
- Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM: Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci* 1992;304:4–8.
- Mellström D, Johnell O, Ljunggren O, Ericsson AL, Lorentzon M, Mallmin H, Holmberg A, Redlund-Johnell I, Orwoll E, Ohlsson C: Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: *J Bone Miner Res* 2006;21:529–535.
- Scane AC, Francis RM, Sutcliffe AM, Francis MJ, Rawlings DJ, Chappell CL: Case-control study of the pathogenesis and sequelae of symptomatic vertebral fractures in men. *Osteoporosis Int* 1999;9:91–97.
- Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, Orwoll ES: Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3908–3915.
- Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S: Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000;106:1556–1560.
- Välimäki VV, Alftan H, Ivaska KK, Löyttyniemi E, Petteerson K, Stenman UH, Välimäki MJ: Serum estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin as regulators of peak bone mass and bone turnover rate on young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3785–3789.
- Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, Eastell R, Finkelstein JS: Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:204–210.
- Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL: Estrogens and bone health in men. *Calcif. Tissue Int* 2001;69:189–192.
- Matsumoto C, Inada M, Miyaura C: Estrogen and androgen play distinct roles in bone turnover in male mice before and after reaching sexual maturity. *Bone* 2006;38:220–226.
- Jones MEE, Boon WC, Proietto J, Simpson ER: Of mice and men: the evolving phenotype of aromatase deficiency. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:53–62.
- Lorentzon M, Swanson C, Ericsson AL, Mellstrom D, Ohlsson C: Polymorphisms in the aromatase gene predict areal BMD as a result of affected cortical bone size: the GOOD study. *J Bone Miner Res* 2006;21:332–339.
- Smith MR: Therapy insight: osteoporosis during hormone therapy for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:608–615.
- Broulík P, Broulíková K: Raloxifen prevents bone loss in castrated male mice. *Physiol Res* 2007;56:443–447.
- Deroo BJ, Korach KS: Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 2006;116:561–570.
- Sasano H, Uzuki M, Sawai T, Nagura H, Matsunaga G, Kashimoto O, Harada N: Aromatase in human bone tissue. *J Bone Miner Res* 1997;12:1416–1423.
- Vanderchuren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C: Androgens and bone. *Endocrine Rev* 2004;25:389–425.
- Välimäki VV, Piippo K, Välimäki S, Löyttyniemi E, Kontula K, Välimäki MJ: The relation of the XbaI and PvuII polymorphisms of the estrogen receptor gene and the CAG repeat polymorphism of the androgen receptor gene to peak bone mass and bone turnover rate among young healthy men. *Osteoporosis Int* 2005;16:1633–1640.
- Legrand E, Hedde C, Gallois Y, Degasne I, Boux de Casson F, Mathieu E, Baslé MF, Chappard D, Audran M: Osteoporosis in men: a potential role for sex hormone binding globulin. *Bone* 2001;29:90–95.
- Lormeau C, Soudan B, d'Herbomez M, Pigny P, Duquesnoy B, Cortet B: Sex hormone-binding globulin, estradiol, and bone turnover markers in male osteoporosis. *Bone* 2004;34:933–939.
- Ericsson AL, Lorentzon M, Mellstrom D, Vandenput L, Swanson C, Anderson N, Hammond GL, Jakobsson J, Rane A, Orwoll ES, Ljunggren O, Johnall O, Labrie F, Windahl SH, Ohlsson C: SHBG gene promoter polymorphisms in men are associated with serum sex hormone-binding globulin, androgen and androgen metabolite levels, and hip bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 5029–5037.
- Lombardi G, Tauchmanova L, Di Somma C, Musela T, Rota F, Savanelli MC, Colao A: Somatopause: dimetabolic and bone effects. *J Endocrinol Invest* 2005;28:36–42.
- Patel MB, Arden NK, Masterson LM, Phillips DI, Swaminathan R, Syddall HE, Byrne CD, Wood PJ, Cooper C, Holt RI, Hertfordshire Cohort Study Group: Investigating the role of the growth hormone-insulin-like growth factor (GH-IGF) axis as a determinant of male bone mineral density (BMD). *Bone* 2005;37: 833–841.
- Leifke E, Gorenou V, Wichers C, Von Zur Mühlen A, Von Büren E, Brabant G: Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:689–695.

35. Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Bowers CY. Somatotropin and gonadotropic axes linkages in infancy, childhood, and the puberty-adult transition. *Endocrine Rev* 2006;27:101–140.
36. Camanni F. Diagnosis of adult growth hormone deficiency: Still a matter of debate. *J Endocrinol Invest* 2006;29:190–194.
37. Kennel KA, Riggs BL, Achenbach SJ, Oberg AL, Khosla S. Role of parathyroid hormone in mediating age-related changes in bone resorption in men. *Osteoporosis Int* 2003;14:631–636.
38. Fatayerji D, Eastell R. Age-related changes in bone turnover in men. *J Bone Miner Res* 1999;14:1203–1210.
39. Meier C, Liu PY, Handelsman DJ, Seidel MJ. Endocrine regulation of bone turnover in men. *Clin Endocrinology* 2005;63:603–616.
40. Carnevale V, Modoni S, Pileri M, Di Giorgio A, Chiodini I, Minisola S, Vieth R, Scillitani A. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences. *Osteoporosis Int* 2001;12:1026–1030.
41. Välimäki VV, Alftan H, Lehmuskallio E, Löyttyniemi E, Sahi T, Stenman UH, Suominen H, Välimäki MJ. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:76–80.
42. Diamond T, Smerdely P, Kosmas N, Sekel R, Vu T, Day P. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Med J Aust* 1998;169:138–141.
43. Somjen D. Vitamin D modulation of the activity of estrogenic compounds in bone cells in vitro and in vivo. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2007;17:115–147.

Je obezita u mužů jedním z rizikových faktorů pro vznik osteoporotické fraktury?

Výsledky vyšetření vztahu hormonálních parametrů k celotělovému složení u nemocničního souboru mužů východočeského regionu

P. ŘEHOŘKOVÁ, V. PALIČKA, P. ŽIVNÝ

Osteocentrum, ÚKBD, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

SOUHRN

Řehořková P., Palička V., Živný P.: **Je obezita u mužů jedním z rizikových faktorů pro vznik osteoporotické fraktury?**

Měřením celotělového složení a hormonálních parametrů u nemocničního souboru 150 mužů východočeského regionu byly zjištěny signifikantně nižší hodnoty kostní denzity, vyšší podíl tukové tkáně a v podskupině s BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ vyšší hladina celkového estradiolu u mužů s prodělanou frakturou oproti kontrolám. Vyšší podíl tukové tkáně v celotělovém složení může být tak považován za jeden z možných rizikových faktorů pro vznik osteoporotické fraktury.

Klíčová slova: celotělové složení, tuková tkáň, estradiol, testosteron, fraktury

SUMMARY

Řehořková P., Palička V., Živný P.: **Should male obesity be considered as one of risk factors of osteoporotic fracture?**

The measurement of total body composition and hormonal parameters in 150 males from region of East Bohemia revealed significantly lower values of bone mineral density, higher content of fat tissue and in a subgroup with body mass index (BMI) $\geq 25\text{kg/m}^2$ higher value of total estradiol in males with prevalent fracture compared to controls. The higher fat content in total body composition can be considered as one of probable risk factors of osteoporotic fracture.

Keywords: total body composition, fat tissue, estradiol, testosterone, fractures

Osteologický bulletin 2008;13(1):9–11

Adresa: MUDr. Pavla Řehořková, PhD., Osteocentrum, ÚKBD, Lékařská fakulta UK a FN, Sokolská, 500 05 Hradec Králové, tel.: +420 495 833 810, e-mail:rehorkova@parendo.cz

Došlo do redakce: 11. 2. 2008

Přijato k tisku: 14. 2. 2008

Úvod

V České republice postihuje osteoporóza podle dostupných údajů 15 % mužů ve věku nad 50 let a 39 % mužů ve věku nad 70 let. Statisticky jsou zastoupeni každou třetí zlomeninou proximálního femuru, především ve věku nad 70 let [1]. Oproti ženám u mužů nacházíme vyšší podíl osteoporózy sekundární, až ve 2/3 případů jsou identifikovatelné příčiny, které ji působí [2]. Obdobně jako u žen, i u mužů byly zjištěny faktory zvyšující riziko vzniku osteoporotické fraktury. Patří mezi ně pozitivní rodinná anamnéza, snížená denzita kostního minerálu, věk nad 60 let, europoidní rasa, recentní nikotinismus, zvýšené riziko pádů, prevalentní fraktura (predevším proximálního femuru) po 40. roce života, úbytek tělesné hmotnosti po 50. roce života o více jak 10 %, body mass index a snížení tělesné výšky (negativně koreluje s rizikem fraktury krčku femuru), snížený příjem kalcia, nízká fyzická aktivita a svalová síla, přidružené choroby a podávání některých léků [3].

Metodika

Do vyšetřovaného souboru, v němž jsme chěli definovat i vztah mezi pohlavními hormony a celotělovým složením, bylo zařazeno celkem 150 mužů východočeského regionu ve věku 38–72 let (věkový průměr 54,6 let). K další analýze byli rozděleni do 3 skupin: **I. kontrolní** (n = 74) tvořili pacienti odeslaní k vyšetření pro podezření na osteoporózu bez anamnézy fraktury; **II.** s terapií **glukokortikoidy** (n = 24) pro nespecifický střevní zánět v **anamnéze** více jak 3 měsíce před vyšetřením a **III.** s **prodělanou traumatickou frakturou** (n = 50), dosud neléčenou.

Vyšetření laboratorní byla zaměřena kromě stanovení základních parametrů kostního metabolismu na hormonální hladiny – thyreoideu stimulujícího hormonu (TSH), inzulinu podobnému růstovému faktoru I (IGF-I), 17-OH progesteronu, androstendionu, dehydroepiandrosteronu sulfátu (DHEA-S) a především globulinu vázajícího pohlavní hormonu (SHBG) (stanovení imunoradiometrickou metodou,

rozmezí normy 20–70 nmol/l), vyšetření celkového testosteronu (elektroimunochemickou metodou, rozmezí normy 9,1–55,2 nmol/l) a celkového estradiolu (radioimunoanalytickou metodou, rozmezí normy do 180 pmol/l). **Denzitometrické vyšetření**, provedené v oblasti bederní páteře (L1–L4 v zadopřední projekci) a proximálního femuru (přístrojem Hologic QDR 4500), byla doplněna o celotělové měření denzity kostního minerálu – BMD [g/cm^2], obsahu kostního minerálu – BMC [g], množství tukové tkáně -fat mass [g] a netukové měkké tkáně – lean body mass (LBM) [g]. Doplnili jsme výpočet procentuálního zastoupení kostní tkáně v celotělovém složení. Výsledné hodnoty kostní denzity byly pak analyzovány jako T a Z-skóre. U všech pacientů byly vyšetřeny: hmotnost [kg], výška [cm] Carpente-

rovým stadiometrem a proveden výpočet BMI [kg/m^2]. **Statistickou analýzu** jsme provedli pomocí statistického softwaru NCSS a statistických funkcí z programu Microsoft Excel. Při nepotvrzení hypotézy o normalitě rozdělení základního souboru, ze kterého byly hodnoty jednotlivých proměnných pacientů vybrány, byl ve statistickém hodnocení použit místo t-testu shody průměrů Mannův-Whitneyův test shody dvou mediánů.

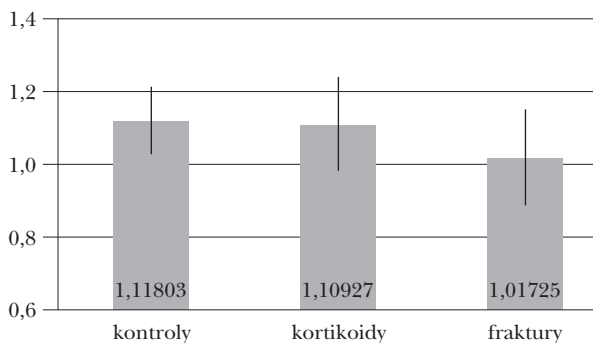
Výsledky

Celotělová kostní denzita byla u skupiny fraktur signifikantně nižší oproti kontrolám (1,017 g/cm^2 vs. 1,118 g/cm^2 ; $p < 0,009$) (graf 1), stejně jako podíl kostní tkáně v celotělovém složení (2,63 % vs. 3,15 %; $p < 0,002$) (graf 2). Naše výsledky však nepotvrdily korelaci mezi BMI a kostní denzitou. Hmotnostní medián u skupiny fraktur byl sice v pásmu nadváhy, ale signifikantně se nelišil od kontrol. Podíl tukové tkáně byl však v celotělovém složení u fraktur signifikantně vyšší (29,19 % vs. 24,11; $p < 0,016$) (graf 3). Při překvapivých výsledcích hodnot tukové tkáně u mužů s frakturami jsme u všech vyšetřených s BMI $> 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ porovnali hladiny celkového testosteronu, estradiolu a jejich poměru. Ve skupině fraktur jsme našli oproti kontrolám statisticky významný rozdíl v průměrných hodnotách především celkového estradiolu, který byl vyšší (149,98 nmol/l vs. 98,31 nmol/l; $p < 0,017$) (graf 4), a poměru testosteron/estradiol, jenž byl nižší (93,86 vs. 133,17; $p < 0,024$) oproti kontrolní skupině. V celotělovém složení jsme prokázali nejnižší hodnoty LBM u mužů s frakturami (graf 5).

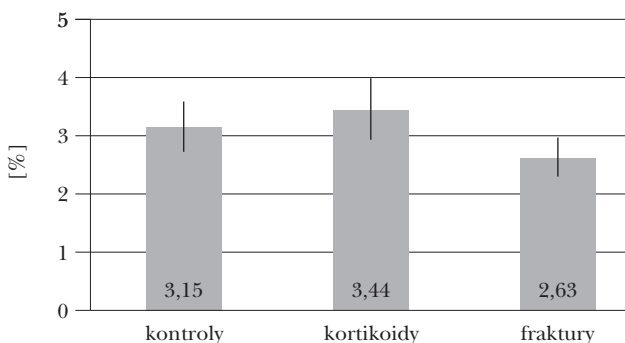
Diskuze

Podle literárních údajů je základní antropometrickou determinantou kostní denzity u mužů středního věku LBM [4,5,6]. V našem souboru jsme v celotělovém složení také prokázali nejnižší hodnoty LBM u mužů s frakturami. Z antropometrických údajů jsme se zaměřili na BMI, jež je obecně považován za faktor, ovlivňující kostní denzitu a riziko osteoporotické fraktury [7,8]. U žen byl jeho příznivý účinek opakovaně prokázán a obdobné závěry jsou spojovány i s mužskou populací. Naše výsledky však nepotvrdily korelaci mezi BMI a kostní denzitou. Procentuální zastoupení tukové tkáně podle písemnictví naopak kostní denzitu u mužů ovlivňovat nemá [9,10,11]. Muži s frakturami zde měli však vyšší podíl tukové tkáně v oblasti trupu i celotělově, opět signifikantně proti oběma zbývajícím skupinám. Tuto skutečnost nelze připsat jen snížené pohybové aktivitě po prodělané fraktuře. Mohli bychom tedy vyslovit hypotézu, podle které procento tukové tkáně kostní denzitu u mužů ovlivňuje negativně. V literatuře jsme objevili podobný závěr v práci čínských autorů, kteří považují vyšší procento tukové tkáně v celotělovém složení za nezávislý prediktor vzniku osteoporózy a osteoporotické fraktury [12] bez vazby na věk, fyzickou aktivitu nebo hmotnost. Vyšší podíl tukové tkáně může být u našeho souboru pacientů považován za jeden z možných rizikových faktorů pro vznik osteoporotické fraktury u mužů. Proč signifikantně vyšší hodnoty estradiolu ve skupině fraktur nepůsobí protektivně ve vztahu ke kostní denzitě a frakturám, se nám nepodařilo objasnit. K zodpovězení této otázky by bylo vhodné provést vyšetření většího souboru mužů s nadváhou a sledovat i ostatní

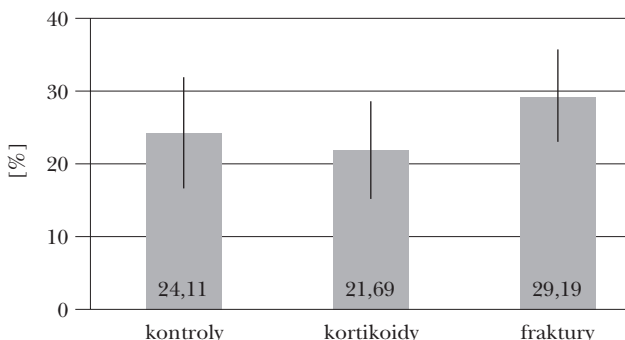
Graf 1
Vyšetření celotělové kostní denzity v g/cm^2



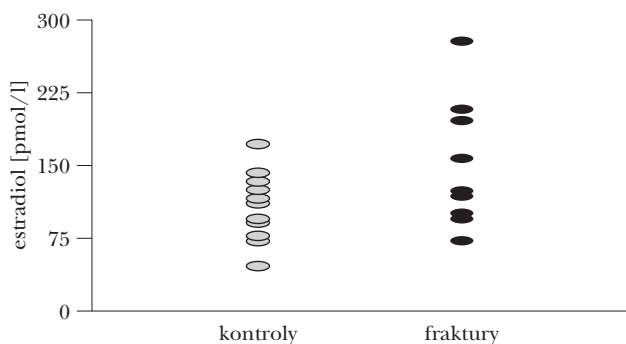
Graf 2
Procento kostní tkáně v celotělovém složení



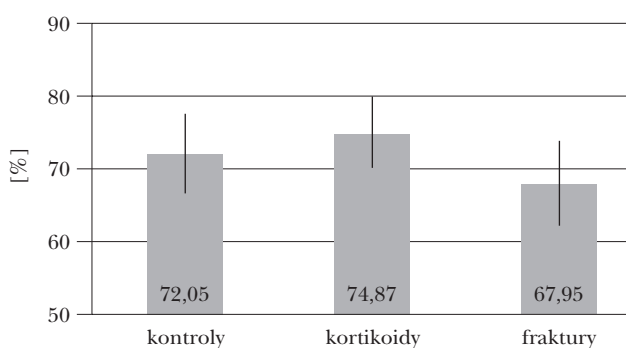
Graf 3
Procento tukové tkáně v celotělovém složení



Graf 4
Rozložení hodnot celkového estradiolu v podskupině mužů s BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$



Graf 5
Procento lean body mass



potenciální faktory, které mohou kostní densitu ovlivnit [13,14,15].

V praxi budeme nadále užívat přepočtení absolutních hodnot získaných při standardním denzitometrickém vyšetření kostní a měkké netukové tkáně na jejich procentuální zastoupení, který jsme u pacientů s různou tělesnou konstitucí zavedli.

Závěr

Na základě výsledků denzitometrického vyšetření celotělového složení u nemocničního souboru mužů východočes-

kého regionu ve vztahu k hladině jejich pohlavních hormonů jsme vyslovili hypotézu, že u dospělých mužů mohou být rizikovým faktorem i některé parametry celotělového složení. Zda-li je jedním z těchto faktorů podíl kostní hmoty v oblasti trupu < 1,4 % nebo v oblasti těla < 2,5 % v celotělovém měření, bude nutno potvrdit dalšími výsledky. Obdobně se budeme muset přiblížit k zodpovězení otázky, proč vyšší podíl tělesné tukové tkáně (nad 29 %) a vyšší hodnota estradiolu nepůsobí na skelet mužů protektivně-pravděpodobně pomocí závěrů výsledků biologické dostupnosti tohoto hormonu.

Literatura

1. Štěpán JJ, Havelka S, Kamberská Z. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. *J Mineralstoffwechsel* 2002;9:7–13.
2. Bauer DC. Osteoporosis in men. Autorský text přednášky z konference The 1st joint meeting of the international bone and minerals society and the European calcified tissue society Madrid 2001;4.
3. Tomková S. Osteoporóza u mužů. In: Rovenský J, ed. Reumatologie v teorii a praxi VI. Martin: Osveta, 2004:1124.
4. Douchi T, Kuwahata R, Matsuo T, et al. Relative contribution of lean and fat mass component to bone mineral density in males. *J Bone Miner Metab* 2003;21:17–21.
5. Nuti R, Martini G, Gennari C. Age-related changes of whole skeleton and body composition in healthy men. *Calcif Tissue Int* 1995;57:336–339.
6. Van Langendonck L, Claessens AL, Lefevre J, et al. Association between bone mineral density (DXA), body structure, and body composition in middle-aged men. *Am J Human Biol* 2002;14:735–742.
7. Lim S, Joung H, Shin CS, et al. Body composition changes with age have gender-specific impacts on bone mineral density. *Bone* 2004;35:792–798.
8. Tóth E, Ferenc V, Mészáros S, et al. Effects of body mass index on bone mineral density in men. *Orv Hetil* 2005;146:1489–1493.
9. Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:779–782.
10. Visser M, Kiel DD, Langois J, et al. Muscle mass and fat mass in relation to bone mineral density in very old men and women: the Framingham Heart Study. *Appl Radiat Isot* 1998;49:745–747.
11. Crepaldi G, Romanato G, Tonin P, Maggi S. Osteoporosis and body composition. *J Endocrinol Invest* 2007;30(6 Suppl):42–47.
12. Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006;83:146–154.
13. Aydın T, Karacan I, Demir SE, Sahin Z. Bone loss in males ankylosing spondylitis: its relation to sex hormone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:467–469.
14. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, et al. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med* 2006;166:88–94.
15. Van Meurs JB, Dhonukshe-Ratten RA, Pluijm SM. Homocysteine levels and Risk of Osteoporotic Fracture. *N Engl J Med* 2004;350:2033–2041.

Tibolon v prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy

J. VOKROUHLICKÁ

Revmatologický ústav, Praha

SOUHRN

Vokrouhlická J.: **Tibolon v prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy**

Tibolon je přes 20 let používán jako přípravek k léčbě vazomotorických symptomů a k prevenci osteoporózy u žen po menopauze. Díky unikátnímu, tkáňově specifickému metabolismu byl zařazen do skupiny STEARs (selective tissue estrogenic activity regulators/selektivní regulátory tkáňové estrogení aktivity). Tibolon snižuje kostní obrát v obdobném rozsahu jako hormonální terapie a zvyšuje denzitu kostního minerálu u mladších i starších postmenopauzálních žen. Velká klinická studie tyto údaje potvrdila a přinesla informace o statisticky významném snížení rizika nových zlomenin obratlů u starších žen s osteoporózou, léčených tibolonom v denní dávce 1,25 mg. U této populace starších žen však bylo dlouhodobé užívání tibolonu spojeno se zvýšením rizika cévní mozkové příhody. Tibolon zůstává, díky vysoké účinnosti na zmírnění klimakterických obtíží a symptomů spojených s urogenitální atrofií, výhodnou alternativou prevence osteoporózy u pacientek s akutním klimakterickým syndromem a zvýšeným rizikem osteoporózy. Přes vynikající výsledek na snížení rizika zlomenin však tibolon další indikaci léčby osteoporózy nezískal.

Klíčová slova: tibolon, STEARs, osteoporóza, menopauza

SUMMARY

Vokrouhlická J.: **Tibolone in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis**

For over 20 years, tibolone has been used for the treatment of vasomotor symptoms and for the prevention of osteoporosis in postmenopausal women. Thanks to its unique, tissue-specific metabolism, it was included in the group of selective tissue estrogenic activity regulators (STEARs). Tibolone decreases bone turnover to an extent similar to that in hormonal therapy and increases bone mineral density in both younger and older postmenopausal women. This was confirmed by a large clinical study that informed about statistically significant reduction in the risk of new vertebral fractures in elderly osteoporotic women treated with a daily dose of 1.25 mg of tibolone. However, in this population of elderly women, prolonged use of tibolone was related to a higher risk of stroke. Because of its high effectiveness in reducing menopausal problems and symptoms connected with urogenital atrophy, tibolone remains a suitable alternative for preventing osteoporosis in patients with acute menopausal syndrome and an increased risk of osteoporosis. Despite excellent results in lowering the risk of fractures, tibolone has not been indicated for further use in the treatment of osteoporosis.

Keywords: tibolone, STEARs, osteoporosis, menopause

Osteologický bulletin 2008;13(1):12–16

Adresa: MUDr. Jitka Vokrouhlická, Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, tel.: 234 075 350, fax: 224 914 451

Došlo do redakce: 17. 1. 2008

Přijato k tisku: 14. 2. 2008

Charakteristika

Tibolon je jediným zástupcem skupiny STEARs (selective tissue estrogenic activity regulators/selektivní regulátory tkáňové estrogení aktivity). V České republice je registrován ve formě 2,5 mg tablet pod obchodním označením Livial (Organon), Ladybon (Zentiva), Tibolon-TEVA (Teva) a Tibolvivax (Intervet). Tibolon je registrován k léčbě příznaků nedostatku estrogenů u žen, které jsou alespoň jeden rok po menopauze, a k prevenci osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem budoucích fraktur a s intolerancí nebo kontraindikací jiných přípravků schválených pro prevenci osteoporózy.

Tibolon se v klinické praxi používá téměř 20 let. Dříve byl považován, díky svému odlišnému profilu, za podskupinu hormonální substituční terapie (hormone replacement therapy – HRT), nazývanou gonadomimetika nebo tkáňově specifická HRT.

Mechanismus účinku tibolonu

Tibolon (17-hydroxy-7 α -methyl-19-nor-17 α -pregn-5(10)-

en-20-yn-3-on se sumárním vzorcem C₂₁H₂₈O₂) je strukturně příbuzný progestinům odvozeným z 19-nortestosteronu (obrázek 1).

Podkladem selektivity hormonálních účinků tibolonu v různých tkáních je jeho unikátní, tkáňově specifický metabolismus [1]. Tibolon je po perorálním požití rychle metabolizován na tři biologicky aktivní metabolity: 3 α -hydroxy a 3 β -hydroxy metabolity, které se váží na estrogení receptory a jsou zodpovědné za estrogení účinky tibolonu a na $\Delta 4$ izomer, který se preferenčně váže na gestagení a androgení receptory (tabulka 1) [2].

Metabolity tibolonu působí přímo na hormonální receptory a ovlivňují aktivitu enzymatických procesů, které v cílových tkáních určují hladiny vlastních aktivních estrogenů. Tyto procesy jsou selektivní – v každé tkáni je upřednostňována tvorba jiného metabolitu.

Hydroxymetabolity, vzniklé konverzí tibolonu 3 α -hydroxysteroiddehydrogenázou (HSD) a 3 β -HSD/isomerázou v játrech a ve střevě, se díky přítomnosti 3-OH skupiny v kruhu A molekuly steroidu váží na estrogení receptory,

s preferencí k estrogenním receptorům α [3]. Hydroxymetabolity působí na akutní klimakterický syndrom, cévní systém, urogenitální systém a kost stejně jako estrogény. V cirkulaci lze navíc detekovat inaktivní sulfatované 3-OH-metabolity, které jsou v játrech konjugovány sulfotransferázou. Tento podíl 3-OH-metabolitů může být reaktivován v různých tkáních sulfatázami.

De Gooyer et al prokázal, že tibolon a jeho metabolity inhibují sulfatázy tkáňově specifickým způsobem. Tibolon inhibuje sulfatázu v prsní tkáni a buňkách endometria (což přispívá k antiestrogennímu účinku), nikoli však v kostních buňkách. V kosti tedy mohou sulfatované metabolity sloužit jako rezervoár estrogenní aktivity (umožňující silný estrogenní vliv). Přesto, že dva estrogenní metabolity tibolonu mají nižší estrogenní účinnost než estradiol, v cirkulaci se vyskytují v množstvích dostatečných pro plnohodnotný estrogenní účinek [4].

Tibolon a jeho metabolity nepodléhají aromatizaci enzymem aromatázou [5].

Primárním produktem selektivního metabolismu tibolonu v endometriu je třetí metabolit, $\Delta 4$ izomer. $\Delta 4$ izomer se váže na gestagenní receptory, a chrání tak endometrium před agonistickým vlivem dvou estrogenních metabolitů. Tkáňově selektivní účinek tibolonu na sulfatázu také redukuje estrogenní aktivitu v endometriu [6].

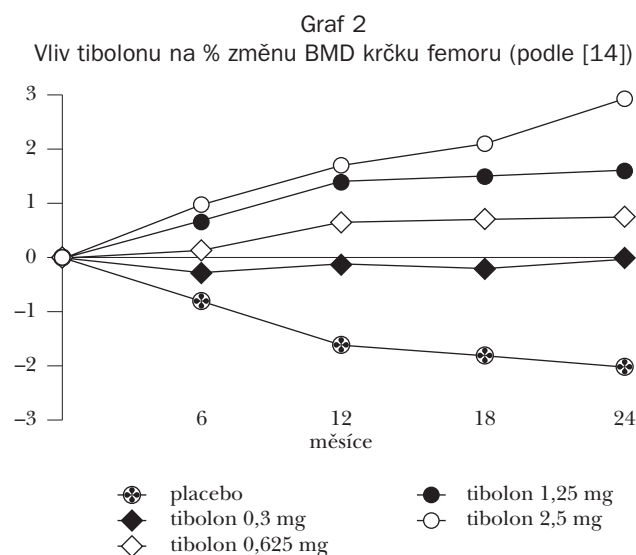
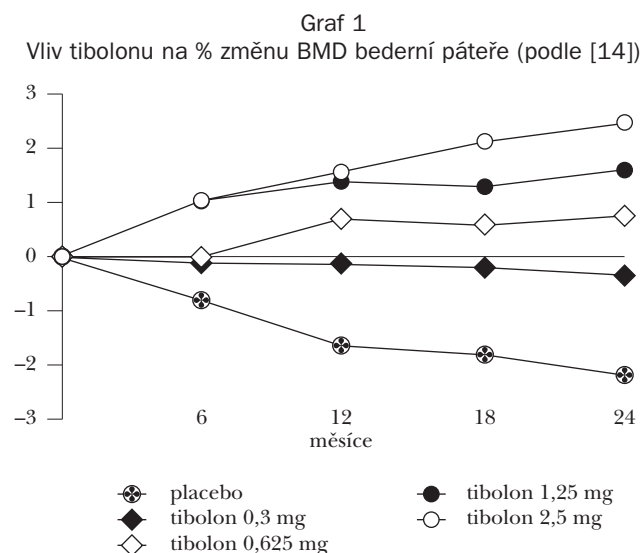
Účinek tibolonu na kost

Protektivní vliv tibolonu na kost je zprostředkován hydroxymetabolity, působícími na estrogenní receptory v kosti. Tento účinek lze totiž blokovat pouze antiestrogenem, ne však antiandrogenem nebo antigestagenem [7]. V experimentu na krysách tibolon zabránil úbytku kostní hmoty inhibicí osteoresorpce a v závislosti na dávce vedl k zachování kvality jak trámčité, tak kortikální kosti ve stejné míře jako estrogény [8,9].

Účinky tibolonu na kost byly rovněž hodnoceny v experimentu na opicích. Primárním cílem této studie bylo zhodnocení efektu tibolonu, ve srovnání s estrogenem a estrogen-gestagení kombinací, na koronární atherosklerózu. Ve skupině léčené tibolonem došlo k výraznějšímu nárůstu denzity kostního mineralu (BMD, bone mineral density) než v ostatních skupinách [10].

První klinický údaj o ochranném účinku tibolonu na kost u časně postmenopauzálních žen pochází ze studie Lindsaye a Harta [11]. Geussens et al. následně prokázal průměrné zvýšení BMD v bederní páteři o 12 % po 2 letech léčby tibolonem u starších žen s osteoporózou [12]. Cílem dvou dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií bylo najít nejnižší účinnou dávku tibolonu na zabránění úbytku kostní hmoty u žen časně po menopauze [13,14]. V obou studiích vykázaly dávky 1,25 mg a 2,5 mg obdobnou účinnost v prevenci kostních ztrát v oblasti páteře i kyčle. Studie Gallaghera byla dvouletá, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie účinnosti tibolonu v závislosti na jeho dávce (v rozmezí 0,3 mg až 2,5 mg denně) u 770 postmenopauzálních žen [14]. Dávky 0,625 mg, 1,25 mg a 2,5 mg denně vedly k progresivnímu nárůstu BMD v bederní páteři (*graf 1*) a celkovém proximálním femoru (*graf 2*). Rozdíly v průměrných procentuálních změnách BMD oproti vstupním hodnotám byly významné ($p < 0,05$) oproti place-

bu pro všechny dávky tibolonu. V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 88 postmenopauzálních žen s již prodělanou zlomeninou bylo zaznamenáno zvýšení kostní hmoty o 6,9 % v bederní páteři a o 4,5 % v krčku femoru u žen užívajících tibolon [15]. Dlouhodobá účinnost tibolonu na udržení BMD byla prokázána v otevřené, nerandomizované studii u 74 žen, kdy po desetiletém



Tabulka 1
Vazba tibolonu a jeho metabolitů na receptory, (podle [2])

	Estrogenní receptory	Gestagenní receptory	Androgenní receptory
TIBOLON	-	+	+
3 α -OH tibolon	+	-	-
3 β -OH tibolon	+	-	-
$\Delta 4$ -isomer	-	+	+

užívání tibolonu je kostní hmota v průměru o 12 % vyšší než u neléčených žen, a to jak v bederní páteři, tak kyčli (graf 3) [16]. Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, posuzující účinky tibolonu u 91 žen více než 10 let po menopauze prokázala stabilní zvyšování BMD v léčené skupině. Po 2 letech byl zaznamenán nárůst BMD v bederní páteři o 5,1 % a v distálním předloktí o 1,9 % [17].

V souladu s účinky tibolonu na zvýšení nebo udržení BMD je jeho efekt na biochemické markery kostní remodelace. Při léčbě tibolonom se snižují jak markery osteoresorpce, tak markery kostní novotvorby, což bylo prokázáno např. ve výše zmíněné rozsáhlé americké studii u 770 žen,

kdy během dvouleté léčby tibolonom došlo k dávkově závislému poklesu jak resorpčního markeru v moči (N-telopeptid kolagenu typu I), tak markerů kostní novotvorby v séru (osteokalcin a kostní izoenzym alkalické fosfatázy) (graf 4). Dávky 1,25 mg a 2,5 mg vedly ke konzistentnímu poklesu N-telopeptidu o 45–50 % [14]. Korelaci efektu tibolonu na BMD s účinkem na potlačení kostního obratu u starších postmenopauzálních žen rovněž prokázala placebem kontrolovaná studie, ve které byl zaznamenán 30% pokles osteokalcinu, klíčového markeru kostní novotvorby [18].

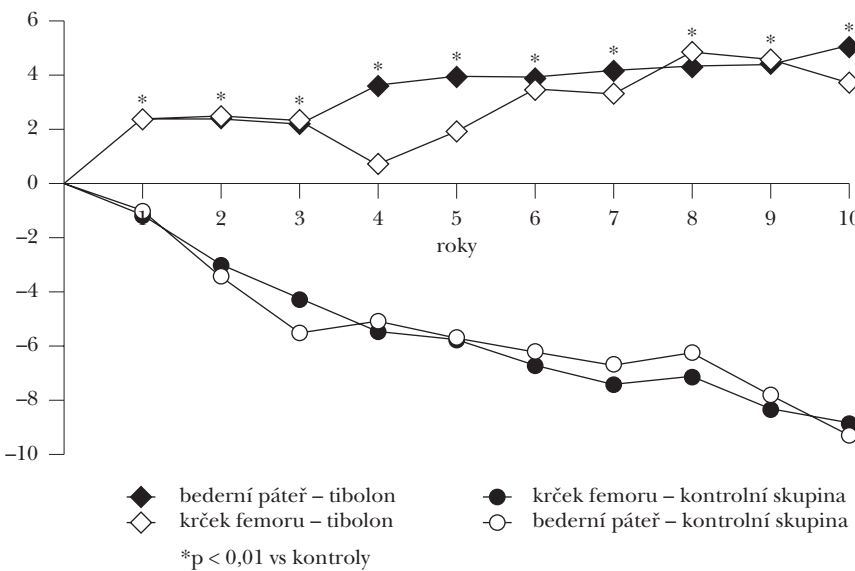
Tibolon účinně brání úbytku kostní hmoty, ke kterému dochází při léčbě agonisty GnRH [19]. Podávání tibolonu zároveň s agonistou GnRH zabrání jak úbytku kostní hmoty, tak vazomotorickým obtížím, navozeným podáváním tohoto analogu gonadoliberinů.

Tibolon a riziko zlomenin

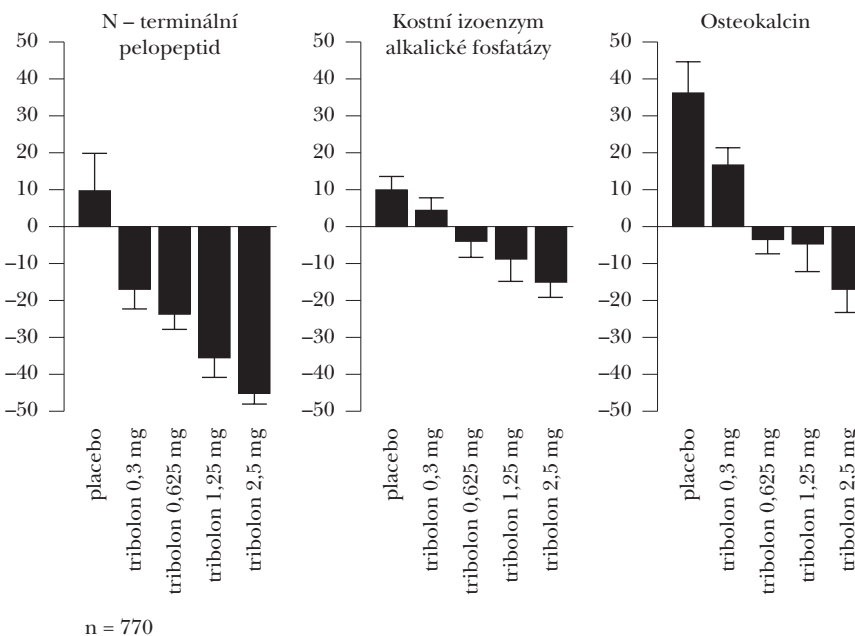
Cílem observační studie The Million Women's Study (MWS) bylo posoudit účinky různých forem hormonální substituční léčby a tibolonu u žen ve věku od 50 do 69 let. U žen užívajících čisté estrogény, estrogen-gestagenní HRT a tibolon byla prokázána velmi podobná míra redukce rizika zlomenin (36, 42, a 33%) ve srovnání se ženami, které žádnou hormonální léčbu neužívaly [20].

Primárním cílem studie LIFT (Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone) bylo zhodnotit vliv tibolonu v dávce 1,25 mg na incidenci nových zlomenin obratlů v souboru starších postmenopauzálních žen s osteoporózou [21]. Do studie bylo zařazeno celkem 4 538 postmenopauzálních žen ve věku 60 až 85 let (průměrný věk 68 let) s BMI ≤ 34 kg/m² a prokázanou osteoporózou (T-skóre $\leq 2,5$ SD bez přítomnosti asymptomatické fraktury, nebo T-skóre ≤ 2 SD s přítomností asymptomatické fraktury). Studie LIFT, zahájená v roce 2001, byla plánována na 36 měsíců, s následným prodloužením o dalších 24 měsíců. Z analýzy po 2,75 letech léčby vyšlo **statisticky významné snížení rizika zlomenin obratlových těl o 50 %** (hazard ratio 0,5; p = 0,0003) u pacientek užívajících tibolon (2,1 %) oproti pacientkám na placebo (4,1 %). Studie byla předčasně ukončena na základě doporučení Komise pro monitorování bezpečnosti (Data Safety Monitoring Board) ze dvou důvodů. Po téměř 3 letech sledování bylo zaznamenáno zvýšení rizika CMP u žen léčených tibo-

Graf 3
Vliv tibolonu na % změnu BMD krčku femoru a bederní páteře – 10letá studie (podle [14])



Graf 4
Vliv tibolonu na markery kostního metabolismu (podle [14])



lonem (1,1 %) v porovnání s placebem (0,5 %), relativní riziko 2,3; $p = 0,02$. Absolutní zvýšení rizika je 2,3 CMP na 1 000 léčených žen ročně. Druhým důvodem bylo dosažení primárního cíle studie, tedy jednoznačný průkaz účinku tibolonu v dávce 1,25 mg na snížení rizika nových zlomenin obratlů.

Analýza dalších ukazatelů účinnosti a bezpečnosti podávání tibolonu ve studii LIFT by měla přinést důležitá data, mimo jiné z oblasti kardiovaskulárního systému. Souhrnné výsledky studie LIFT zatím publikovány nebyly.

Tibolon a endometrium

Tibolon, díky selektivnímu lokálnímu metabolismu na $\Delta 4$ izomer s progestagenními vlastnostmi, nestimuluje růst endometria [22,23]. Tibolon má výrazně lepší klinickou snášenlivost ve smyslu nepravidelného krvácení než HRT, jak ukázaly i výsledky studie OPAL [24].

Studie THEBES (Tibolon Histology of the Endometrium and Breast Endpoints) sledovala histologii endometria u žen užívajících tibolon v dávce 2,5 mg a 1,25 mg a CEE/MPA u 3 240 postmenopauzálních žen. Pacientkám byla měřena výška endometria vaginálním ultrazvukem a každoročně prováděna biopsie endometria. Studie prokázala bezpečnost tibolonu pro endometrium. Účinek tibolonu na endometrium je obdobný jako klasická kombinovaná HRT s lepším profilem amenorei [25].

Tibolon a prs

Tibolon v prsní žláze inhibuje enzym sulfatázu, v důsledku toho tvorbu účinného estronu a estradiolu z neaktivního estronu sulfátu [4]. Užívání tibolonu je oproti klasické HRT spojeno s výrazně nižším výskytem napětí a bolestivosti prsů. Tibolon nezvyšuje mammografickou denzitu [26].

V rozporu s těmito prokázanými vlastnostmi tibolonu byl výsledek studie Million Women Study (MWS), kde bylo tibolonu přisouzeno RR pro karcinom prsu 1,45 [27]. MWS zahrnuje 1 084 110 žen, které podstoupily screeningovou mammografii, průměrná doba sledování pro incidenci byla 2,6 roku, pro úmrtí 4,1 roku. Ve studii bylo jen 6 % žen užívajících tibolon a hodnocení opomíjí skutečnost, že tibolon byl dosud předepisován právě ženám s vyšším rizikem karcinomu prsu.

Postavení tibolonu v prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy

Osteoporóza je typickou civilizační chorobou, která ve spojitosti s prodloužením průměrného věku postihuje stále větší procento populace a má důsledky nejen zdravotní, sociální, ale díky nákladům na léčbu zlomenin i ekonomické. Proto je velmi důležité klást důraz na prevenci.

U jedné třetiny žen lze v souvislosti s deficitem ovariálních hormonů zaznamenat akcelerovaný úbytek kostní hmoty, jemuž nelze zabránit samotnou suplementací vápníkem a vitamínem D [28]. U těchto časně postmenopauzálních žen je k potlačení estrogen-dependentního zvýšení osteoresorpce nutná účinná antiresorpční léčba s dobrým bezpečnostním profilem a fyziologickým účinkem na zachování kvality kosti. Prevenci se doporučuje zahájit co nejdříve po menopauze, aby se uchovalo co nejvíce kostní hmoty a aby případné poškození architektury kosti bylo co nejnižší.

V současné době lze k prevenci osteoporózy u rizikových žen po menopauze volit ze tří skupin přípravků, působících přes estrogenní receptory: HRT, tibolon (STEARs) a raloxifen (představitel selektivní modulatorů estrogenních receptorů, SERMs). Všechny tyto lékové skupiny mají prokázanou účinnost v prevenci zlomenin obratlů. Přestože výsledky velkých klinických studií rozpoutaly široké diskuze ohledně rizik při dlouhodobém podávání HRT a poměr přínos/riziko byl přehodnocen, zůstávají HRT a tibolon (pokud nejsou kontraindikace) metodou volby v prvních letech po menopauze u žen s akutním klimakterickým syndromem a zvýšeným rizikem osteoporózy. Raloxifen se pak jeví výhodnou volbou prevence osteoporózy u pacientek se zvýšeným rizikem tohoto onemocnění, avšak bez vegetativních obtíží klimakterického syndromu.

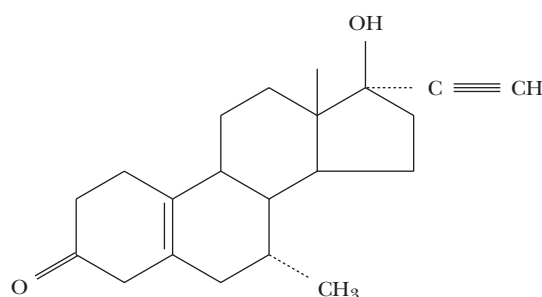
Ostatní přípravky, registrované pro léčbu osteoporózy, nemají pro prevenci dostatečná data a ověření bezpečnosti jejich dlouhodobého podávání v indikaci prevence osteoporózy je více než žádoucí.

Ochranný efekt HRT, tibolonu a raloxifenu na kost se uplatňuje pouze po dobu podávání, které by mělo být dlouhodobé. Dlouhodobou spoluprací pacientky usnadňuje individuální volba kvalitního a dobře tolerovaného preparátu.

Tibolon se pro své diferencované účinky v různých tkáních a přesvědčivě dokumentovaný efekt na zabránění úbytku kostní hmoty jeví jako výhodná volba v indikaci prevence osteoporózy u rizikových pacientek s vegetativními příznaky klimakterického syndromu v prvních letech po menopauze. Za pacientky rizikové pro vznik osteoporózy můžeme považovat ženy vstupující do menopauzy s již nízkou kostní hmotou, pacientky s již prodělanou osteoporotickou zlomeninou nebo pacientky s prokázaným zrychleným úbytkem kostní hmoty (zvýšením kostních markerů nad premenopauzální úroveň nebo významným poklesem BMD při kontrolní denzitometrii). Předepisování tibolonu z indikace prevence osteoporózy je samozřejmě podmíněno informovaným zájmem ženy o dlouhodobou léčbu, vyloučením kontraindikací léčby a možností pravidelných kontrol účinnosti a bezpečnosti léčby gynekologem.

Z dosud publikovaných dat jednoznačně vyplývá, že příznivé účinky HRT a tibolonu výrazně převyšují nad riziky, pokud je léčba zahájena u mladších žen (do 60 let), naopak s rostoucím věkem zahájení HRT začínají převažovat rizika [29]. Proto i na výsledky studie LIFT je nutné pohlížet z hlediska věku zařazených pacientek. Spektrum pacientek

Obr. 1
Strukturální vzorec tibolonu



ze studie LIFT (průměrný věk 68 let) bylo odlišné od populace mladších, postmenopauzálních žen, kterým je běžně tibolon nasazován k léčbě akutního klimakterického syndromu. Riziko CMP je v klinické databázi dokonce sníženo (0,99 případu/1 000 osoboroků roků vs 2,18 pro placebo). Při rozhodování o výběru léčby pro starší pacientku s již prokázanou osteoporózou tedy o tibolonu nelze na základě výsledků studie LIFT uvažovat.

Závěr

V prevenci úbytku kostní hmoty u rizikových, časně postmenopauzálních žen je účinnost tibolonu srovnatelná s konvenční HRT. Obdobnou účinnost jako HRT vykazuje tibolon i v léčbě akutního klimakterického syndromu a urogenitální atrofie. Tibolon na rozdíl od klasické HRT (a obdobně jako raloxifen) nezvyšuje prsní denzitu, nestimuluje endometrium a je obecně lépe snášen. Tibolon zůstává výhodnou alternativou **prevence osteoporózy u pacientek s akutním klimakterickým syndromem a zvýšeným rizikem osteoporózy**. Jak podávání HRT, tak léčba tibolonem by měla být vedena gynecologem. Zahájení obou těchto léčebných modalit by rovněž v indikaci prevence postmenopauzálního úbytku kostní hmoty mělo důsledně respektovat individualizaci léčby, volbu nejnižších účinných dávek a nutnost včasného nasazení na počátku menopauzy, kdy je jediné možné ochránit kost před irreverzibilními změnami a kdy výhody této léčby výrazně převažují nad riziky [29,30].

Přes vynikající výsledek na snížení rizika zlomenin ve studii LIFT tibolon další **indikaci léčby osteoporózy nezískal**. U starších pacientek, u nichž byla zahájena hormonální léčba později po menopauze, převažují rizika nad příznivými účinky terapie. V případě tibolonu 50% snížení rizika nových zlomenin obratlů nemůže vyvážit 2,3násobné zvýšení rizika cévních mozkových příhod u starších pacientek s osteoporózou.

Tato práce vznikla za podpory VZ MZ 0002372801.

Literatura

- Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:231–238.
- De Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WGEJ, Verheul HAM. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2002;68:21–30.
- Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustafsson J-J, Nilsson S. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 1998;54:105–112.
- De Gooyer ME, Overkluft Vaupel Kleyn GT, Smits KC, Ederveen AGH, Verheul AM, Kloosterboer HJ. Tibolone: a compound with tissue-specific inhibitory effects on sulfatase. *Mol Cell End* 2001;183:55–62.
- De Gooyer ME, Oppers-Tiemissen HM, Leysen D, Verheul HAM, Kloosterboer HJ: Tibolone is not converted by human aromatase to 7-methyl-17-ethynylestradiol (7-MEE), analysis with sensitive bioassays for estrogens and androgens and LC-MS/MS. *Steroids* 2003;68:233–241.
- Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gurpide E: Human endometrial 3-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD14). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45:345–351.
- Ederveen AGH, Kloosterboer HJ. Tibolone exerts its protective effect on trabecular bone loss through the estrogen receptor. *J Bone Miner Res* 2001;16:1651–1657.
- Ederveen AGH, Kloosterboer HJ. Tibolone, a steroid with tissuespecific hormone profile, completely prevents ovariectomy-induced bone loss in sexually mature rats. *J Bone Miner Res* 1999;14:1963–1970.
- Ederveen AGH, Spanjers CPM, Quaytaal JHM, Kloosterboer HJ: Effect of 16 months of treatment with tibolone on bone mass, turnover, and biomechanical quality in mature ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2001;16:1674–1681.
- Clarkson TB, Anthony MS, Wagner JD: A comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on coronary artery atherosclerosis and bone density of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5396–5404.
- Lindsay R., Hart DMcK, Kraszewski A. Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *Br Med J* 1980;280:1207–1209.
- Geusens P, Dequeker J, Gielen J, Schot LPC. Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org OD14) in women with established osteoporosis. *Maturitas* 13 (1991) 151–159.
- Berning B, Van Kuijk C, Kuiper JW, Coelingh Bennink HJT, Kicovic PM, Fauser BJCM. Effects two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a 2-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996;19:395–399.
- Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4717–4726.
- Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kröger H, Holland N. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998;92:574–579.
- Rymer J. 10 Years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women. *Climacteric* 2002;5:390–398.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Christiansen C. Tibolone: prevention of postmenopausal bone loss in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2419–2422.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Hassager C, Christiansen C. The response in spinal bone mass to tibolone treatment is related to bone turnover in elderly women. *Bone* 1997;20:151–155.
- Lindsay PC, Shaw RW, Coelingh Bennink HJ, Kovic P. The effect of addback treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the gonadotrophin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl). *Fertil Steril* 1996;65:342–348.
- Banks EE, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I, for the MillionWomen Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004;291:2212–2220.
- Cummings SR. LIFT study is discontinued. *BMJ* 2006; 332:667.
- Völker W, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001;4:203–8.
- Wender MC, Edelweiss MI, Campos LS, et al. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. *Menopause* 2004;11:423–9.
- Langer RD, Landgren BM, Rymer J, Helmond FA; OPAL Investigators: Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1320–7.
- Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, den Hollander W, Stathopoulos V, Helmond FA for the Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints (THEBES) Study Group, Endometrial Effects of Tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911–8.
- Colacurci N, Mele D, De Franciscis P, et al. Effects of tibolone on the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;1998;80:235–8.
- Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; August 9, Vol. 36:419–427.
- Štěpán JJ, Pospíchal J, Presl J et al. Prospective trial of ossein-hydroxyapatite compound (OHC) in surgically induced postmenopausal women. *Bone* 1989;10:179–185.
- Salpater SR, Walsh JME, Greyber E. Mortality Associated with Hormone Replacement Therapy in Younger and Older Women, A Metaanalysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804.
- Ettinger B. Tibolone for Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2007; 57:35–38.

Chronická pankreatitida a metabolické osteopatie

H. DUJSÍKOVÁ¹, P. DÍTĚ¹, J. TOMANDL², A. ŠEVČÍKOVÁ¹, M. MIŠEJKOVÁ¹,
M. PŘECEHTĚLOVÁ¹

¹Interní hepatogastroenterologická klinika FN Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

²Biochemický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně, Brno

SOUHRN

Dujšíková H., Dítě P., Tomandl J., Ševčíková A., Mišejková M., Přecechtělová M.: **Chronická pankreatitida a metabolické osteopatie**
Chronická pankreatitida je zánětlivé onemocnění slinivky břišní, které se projevuje maldigestí a v pokročilém stádiu také malabsorp-
cí. Cílem našeho sledování bylo zjistit výskyt metabolických osteopatií (osteopenie, osteoporózy a osteomalácie) u pacientů s chronic-
kou pankreatitidou. Soubor tvořilo 73 pacientů (17 žen a 56 mužů) v různém stadiu chronické pankreatitidy. U všech pacientů byla
stanovena kalcémie, fosfatémie, hladina 25-OH vitamínu D, 1,25 (OH)₂ vitamínu D, alkalická fosfatáza a její kostní izoenzym. Kostní
denzita byla měřena v oblasti lumbální páteře a proximálního femuru. V případě denzitometricky zjištěného snížení kostní denzity
pod -1 SD jsme doplnily odběry k vyloučení jiné příčiny sekundární osteopatie a odpady Ca a P za 24 hod. do moči. Osteopatie byla
zjištěna u 39,7 % pacientů, z toho osteopenie u 65,5 %, osteoporóza u 13,8 % a osteomalácie u 20,7 %. Na výskytu relativně vysokého
procenta metabolických osteopatií u pacientů s chronickou pankreatitidou se pravděpodobně podílí, zejm. v pokročilých stádiích cho-
roby, malabsorpce s narušením enterohepatálního oběhu vitamínu D, u lehčích forem pankreatitidy se na rozvoji osteopatií může po-
dílet změna střevní flóry s poruchou adice vitamínu D na střevní mukózu.

Klíčová slova: chronická pankreatitida, vitamín D, osteoporóza, osteopenie, osteomalácie

SUMMARY

Dujšíková H., Dítě P., Tomandl J., Ševčíková A., Mišejková M., Přecechtělová M.: **Chronic pancreatitis and metabolic osteopathies**
Chronic pancreatitis is an inflammatory disease manifested by maldigestion and in an advanced stage by malabsorption. The aim
of our research was monitoring the occurrence of metabolic osteopathies (osteopenia, osteoporosis and osteomalacia) in patients with
chronic pancreatitis. The group consisted of 73 patients (17 women and 56 men) in different stage of chronic pancreatitis. In all patients
were determined serum concentrations of Ca, P, 25-OH vitamin D, 1,25 (OH)₂ vitamin D, alkaline phosphatase and its bone isoen-
zym. Bone mineral density was measured by dual - energy X- ray absorptiometry (DXA) in lumbar spine (L1-L4) and in proximal
femur. In cases of low BMD below -1SD, further investigations, including urinary excretion of calcium and phosphate, were per-
formed in order to rule out another causes of secondary osteopathy. Osteopathy was found in 39.7 % of patients, in particular osteopenia
in 65.5 %, osteoporosis in 13.8 %, and osteomalacia in 20.7 %. The contributing factors to metabolic osteopathy in patients with chronic
pancreatitis seem to be malabsorption with impaired enterohepatic circulation of vitamin D, in cases of mild pancreatitis, changes
in intestinal flora and vitamin D malabsorption are likely candidates as well.

Keywords: chronic pancreatitis, vitamin D, osteoporosis, osteopeni, osteomalacia

Osteologický bulletin 2008;13(1):17-22

Adresa: MUDr. Hana Dujšíková, Interní hepatogastroenterologická klinika FN Brno a LF MU, Jihlavská 20, 625 00 Brno,
e-mail: hdujsikova@seznam.cz

Došlo do redakce: 7. 1. 2008

Přijato k tisku: 18. 2. 2008

Úvod

Onemocnění trávicího traktu patří mezi nejčastější příči-
ny sekundární osteoporózy a osteomalácie [1]. Charakter
metabolického postižení závisí na druhu, trvání a závažnosti
postižení gastrointestinálního traktu [2].

Trávicí trakt je hlavním místem resorpce kalcia a vitamí-
nu D. Onemocnění trávicího traktu, mezi které patří i chro-
nická pankreatitida jsou velmi častou příčinou výskytu kost-
ních metabolických osteopatií (osteopenie, osteoporózy
a osteomalácie).

Osteoporóza je progresivní systémové onemocnění skele-
tu charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchami
mikroarchitektury kostní tkáně s následným zvýšením fra-

gility kostí a tendencí ke zlomeninám. Jde o stav skeletu,
kdy je kostní denzita pod -2,5 standardní odchylky ve srovná-
ní s mladými jedinci.

Osteopenie je stav skeletu, kdy se kostní denzita pohybu-
je v rozmezí -1,0 až -2,5 standardní odchylky ve srovnání
s mladými jedinci.

U osteomalácie dominuje defekt v mineralizaci kostní
matrix, což vede k hromadění špatně nebo málo mineralizo-
vaného osteoidu na površích jak kortikálních, tak trabekulárních
kostí.

Chronická pankreatitida (CHP) je zánětlivé onemocnění
slinivky břišní, při kterém dochází k postupné náhradě
funkčního pankreatického parenchymu vazivem, a tím ke

snížení sekrece pankreatických enzymů s projevy maldigestce a v pokročilých stádiích také malabsorpce.

Již v polovině 20. století vznikaly snahy o vytvoření klasifikace chronické pankreatitidy. Již v roce 1963 byla přijata Marseillská klasifikace rozdělující pankreatitidu na akutní a chronickou.

V průběhu následujících desetiletí docházelo s rozvojem poznání patofyziologie nemoci a zdokonalování zobrazovacích metod k úpravám této a posléze i následných klasifikací. Poslední klasifikace TIGAR-O z roku 2001 [3] rozděluje chronickou pankreatitidu dle etiologie na:

T – toxickou,
I – idiopatickou,
G – genetickou, neboli hereditární,
A – autoimunní,
R – recidivující,
O – obstrukční.

Přestože stále nejpočetnější skupinu chronické pankreatitidy (50–70 %) tvoří pacienti s abusem alkoholu, nezanedbatelné procento (10–30 %) zaujímá idiopatická forma chronické pankreatitidy [4].

Nejčastějším příznakem chronické pankreatitidy je až u 80 % pacientů bolest, která je vázána na příjem potravy. Je lokalizována ve středním epigastriu a kolem pupku, nezřídka se propaguje do zad. Poměrně konstantním symptomem u pokročilé pankreatitidy je hubnutí.

Stolice bývá neformovaná, frekventní, objemná až kopiózní. Jen u asi 10 % pacientů probíhá onemocnění němě, nebo pod obrazem břišního dyskomfortu [5].

Zásadní význam v diagnostice onemocnění slinivky břišní má vyšetření sledující změny morfologie žlázy (endoskopická ultrasonografie – EUS, endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie – ERCP, výpočetní tomografie – CT, apod.) (viz obr. 1 a 2).

Chronická pankreatitida patří mezi onemocnění, která jsme schopni léčit, ale nikoliv vyléčit. Přednostně užívaná konzervativní terapie apeluje na úpravu životosprávy. Doporučuje se zejm. absolutní alkoholová abstinence, omezení příjmu živočišných tuků, zákaz kouření. U všech pacientů s prokázanou CHP je indikována trvalá pankreatická substituce, nejlépe v podobě kapslí s enterosolventními mikropeletami v individuální dávce, nejčastěji 900 mg pankreatinu na den, rozděleně ve 3 denních dávkách s jídlem.

Endoskopická léčba je využívána zejm. u obstrukční aligické formy CHP, kdy protěním Vaterovy papily dochází k uvolnění odtoku pankreatického sekretu a tím snížení bolesti.

Při selhání konzervativní terapie nastupuje léčba chirurgická. Provádí se radikální výkony, které spočívají v uvolnění toku pankreatické šťávy do tenkého střeva (drenážní výkon) anebo v odstranění změněné části slinivky břišní (resekční výkon). Preferovány jsou výkony zachovávající pylorus a duodenum.

Cílem našeho pozorování bylo zjistit výskyt metabolických osteopatií (osteopenie, osteoporózy a osteomalácie) u pacientů s chronickou pankreatitidou, jako jednoho z nejčastějších onemocnění trávicího traktu podílejícího se na vzniku kostních změn [2].

Materiál a metody

Od poloviny roku 2006 jsme na našem pracovišti vyšetřili 73 pacientů (17 žen a 56 mužů) s chronickou pankreatitidou, jež byla diagnostikována endoskopickou ultrasonografií (EUS) a tíže CHP hodnocena dle EUS kritérií pro CHP, jež sčítají duktální a parenchymové změny žlázy a umožňují rozdělení pacientů do skupin s lehkou, střední a těžkou CHP.

Lehká forma chronické pankreatitidy byla diagnostiková-

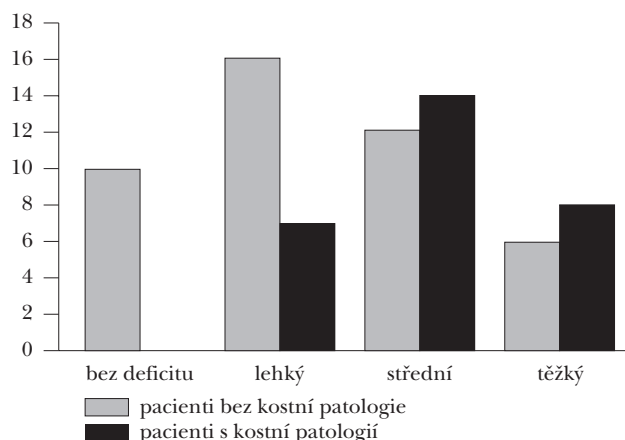
Obr. 1

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP): Obraz pokročilé chronické pankreatitidy se suprapapilární stenózou a prestenotickou dilatací pankreatického ductu na 5 mm. Patrný i dilatace bočních vývodů. (archív Hepatogastroenterologické kliniky)



Obr. 2

Endoskopická ultrasonografie (EUS): Obraz lehké, nepokročilé chronické pankreatitidy. Zvýrazněná (hyperechogenní) interlobulární septa, nerovná vnější kontura žlázy. (archív Hepatogastroenterologické kliniky)



na u 41 pacientů (56,2 %), střední u 12 pacientů (16,4 %) a těžká u 20 pacientů (27,4 %).

Abusus alkoholu byl anamnesticky zjištěn u 8 pacientů (11 %), u ostatních pacientů, tedy u 65 pacientů (89 %) byla vyloučena jiná etiologie CHP. Tuto skupinu lze tedy označit jako idiopatickou CHP.

U všech pacientů byla stanovena sérová koncentrace Ca, P, 25-OH vitamínu D, 1,25 (OH)₂ vitamínu D, alkalické fosfatázy (ALP) a kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (B-ALP), u pacientů s kostní demineralizací doplněny odpady Ca a P do moči za 24 hodin. Fyziologické hodnoty užívané v naší laboratoři jsou pro 25-OH vitamín D 50–300 nmol/l v letním období a 25–150 nmol/l pro zimní období, pro 1,25 (OH)₂ vitamín D 39–193 pmol/l. Vitamín D byl hodnocen s ohledem na roční období. Za lehký deficit 25-OH vitamínu D byly považovány hodnoty 75–50 nmol/l, střední deficit 50–25 nmol/l a těžký pod 25 nmol/l. Fyziologické hodnoty sérového kalcia 2,15–2,55 mmol/l, sérového fosforu 0,87–1,45 mmol/l.

Všichni pacienti podstoupili denzitometrické vyšetření na přístroji LUNAR Prodigy. Byl hodnocen počet směrodatných odchylek T-skóre v oblasti lumbální páteře L1–L4 a celkového proximálního femuru. Průměrný věk pacientů v době provedení denzitometrie byl 46,61 ± 13,23 let.

Všichni pacienti užívali dlouhodobou pankreatickou substituci, dávky pankreatinu zohledňovaly subjektivní obtíže pacienta.

Z technických důvodů naší laboratoře nemohl být t. č. proveden test zevní sekretorické funkce pankreatu stanovením elastázy 1 ve stolici.

Ve sledovaném souboru nebyli zařazeni pacienti s možnou postmenopauzální a senilní osteoporózou a také pacienti, jejichž další diagnóza byla spojena s dlouhodobým užíváním kortikosteroidů či jiným malabsorpčním syndromem, a mohla tak ovlivnit hodnoty kalciofosfátového metabolismu. Do sledování nebyly zařazeni pacienti s jinou možnou příčinou sekundární osteopatie (hepatopatie, nefropatie, malnutrice se snížením vazby vápníku i vitamínu D, Cushingův sy, hypertyreóza, hypogonadismus u mužů a mnohočetný myelom).

Výsledky

Kostní demineralizace byla zjištěna u 29 pacientů (39 % celého souboru), z toho osteopenie u 19 (26 % celého souboru; 65,5 % pacientů s osteopatiemi) (nejsou zde zahrnuti pacienti, kdy mohla být osteopenie skeletu projevem osteomalácie), osteoporóza u 4 (5,5 % celého souboru; 13,8 % pacientů s osteopatiemi) a osteomalácie u 6 (8,2 % celého souboru; 20,7 % pacientů s osteopatiemi) pacientů (viz graf 1). 1 pacient utrpěl osteoporotickou frakturu krčku levého femuru.

Skupinu bez kostní patologie tvořilo 27 pacientů (61,4 %) s lehkou CHP, 8 pacientů (18,1 %) se střední a 9 pacientů (20,5 %) s těžkou CHP. Mírnou hypokalcémií jsme detekovali u 1 pacienta (2,3 %), hyperkalcémií se nevyskytla. Hyperfosfatémie byla zjištěna u 2 pacientů (4,5), hypofosfatémie u 1 (2,3).

Deficit 25-OH vitamínu D byl zaznamenán u 34 pacientů (77,4 %), z toho lehký u 16 pacientů (47 %), střední u 12

(35 %) a těžký u 6 (18 %) pacientů (viz graf 2).

Hodnoty 1, 25 (OH)₂ vitamínu D, ALP i B-ALP byly u všech pacientů v mezích fyziologických.

Skupina se zjištěnou kostní patologií byla tvořena 14 pacienty (48 %) s lehkou, 4 (14 %) se střední a 11 (38 %) pacienty s těžkou CHP.

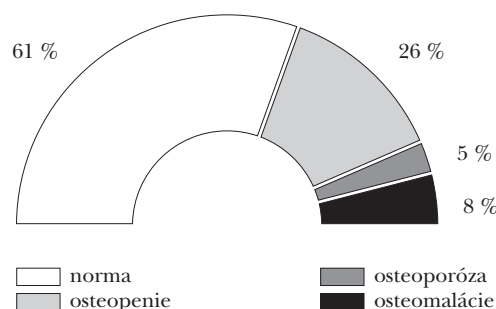
Mírná hypokalcémie byla zjištěna u 1 pacienta (3,7 %), mírná hyperkalcémie taktéž u 1 pacienta (3,7 %). Mírnou hyperfosfatémií jsme detekovali u 2 pacientů (8 %) a hypofosfatémie se vyskytla u 1 pacienta (4 %). ALP i její kostní izoenzym byl u všech pacientů v normě.

Deficit 25-OH vitamínu D byl zaznamenán u všech pacientů, u 7 pacientů (24 %) lehký, u 14 (48 %) střední a u 8 (28 %) pacientů těžký (viz graf 2).

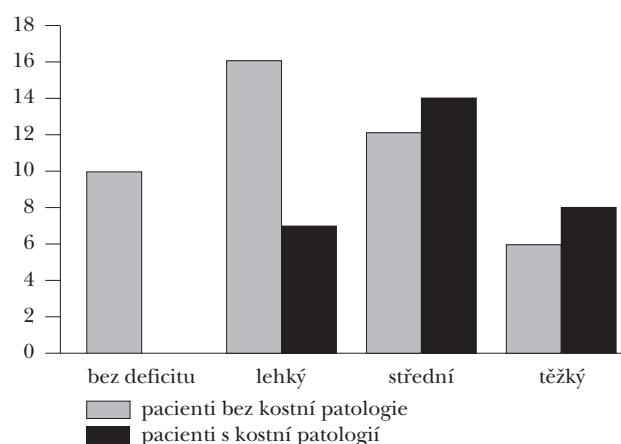
Hodnota 1, 25 (OH)₂ vitamínu D byla snížena u 1 pacienta (5,5 %) s přetrvávajícím abusem alkoholu. Hyperkalcémie s normokalcémií se vyskytla u 4 pacientů (19 %). Hypofosfatémie byla zjištěna u 1 pacienta (4,8 %), hyperfosfatémie u 2 pacientů (9,5 %).

Diagnózu osteomalácie lze připustit u 6 pacientů (20,7 %) z celkového souboru, přestože sérová koncentrace vápníku i fosforu byla u všech pacientů v normě, stejně jako kostní izoenzym ALP.

Graf. 1
Výskyt osteopatií u pacientů s chronickou pankreatitidou



Graf. 2
Deficit vitamínu D u pacientů s chronickou pankreatitidou



Diskuze

Zažívací trakt je hlavním místem vstřebávání živin, minerálních látek, stopových prvků a vitamínů, a není tedy velkým překvapením, že jeho poruchy jsou hlavní příčinou kostního onemocnění. Výskyt a typ metabolického kostního onemocnění závisí na závažnosti, trvání a typu malabsorpce. Zatímco zánětlivá onemocnění trávicího traktu, zejména Crohnova choroba jsou typicky spojena s poruchou metabolismu kostí [6], výskytem kostních změn u pacientů s chronickou pankreatitidou se doposud zabývalo jen velmi málo studií, přestože chronická pankreatitida patří mezi nejčastější onemocnění způsobující kostní změny [2].

Z metabolických osteopatií je nejčastěji s chronickou pankreatitidou v literatuře spojována osteomalacie. Při exokrinní insuficienci pankreatu dochází k malabsorpci, zejména triglyceridů s následnou steatoreou a tím k porušení enterohepatální cirkulace vitamínu D s rozvojem osteomalacie. Steatorea se však vyskytuje v pokročilém stádiu onemocnění, kdy deficit sekrece pankreatické lipázy dosáhne 90 % [7].

Více než polovina pacientů v našem souboru je sledována s lehkou formou chronické pankreatitidy, steatoreu jsme nepředpokládali a žádný pacient ji neudával. Přesto výskyt metabolických osteopatií (39 %) lze srovnat s výskytem osteopatií u pacientů s idiopatickými střevními záněty.

Výsledky našeho pozorování se poněkud liší od jiných studií [8,9] a to zejména v hodnotách $1,25(\text{OH})_2$ vitamínu D, které jsme kromě 1 pacienta nezaznamenali mimo fyziologické rozmezí. Tato diskrepance může být způsobena převahou idiopatické formy CHP (89 %) v našem souboru a tím jinými patofyziologickými mechanismy, jež se podílejí na vzniku osteopatií.

Resorpce vitamínu D ve střevě probíhá ve dvou fázích. První fáze je rychlá, dochází k adici vitamínu D na mukózu v proximální části tenkého střeva a pak následuje pomalý přenos do lymfatických cév [10]. Porucha vstřebávání vita-

mínu D a kalcia může být způsobena u idiopatických forem CHP změnou střevní flóry v důsledku bakteriálního rozkladu nenatrávených bílkovin a sacharidů s následným omezením adice vitamínu D na střevní mukózu [11]. Tuto variantu by však bylo potřeba ještě dále podrobněji zkoumat.

Závěr

Relativně vysoké procento (39 %) výskytu metabolických kostních osteopatií v našem souboru nás nutí k zamyšlení nad dispenzární péčí pacientů s chronickou pankreatitidou.

V pravidelném dispenzárním programu by tak kromě klinického, laboratorního a endosonografického vyšetření pacienta, mělo být pomýšleno na možnou kostní patologii.

V případech zjištění kostní patologie ji začít adekvátně léčit a zlepšit tak kvalitu života pacientů s chronickou pankreatitidou.

Literatura

1. Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia-New York, Lippencott-Raven Publisher, 1996:477.
2. Payer J, Killinger Z, Ďuriš I. Kostné zmeny pri gastrointestinálnych ochoreniach. Bratisl. lek. listy 1998;99:20–22.
3. Entemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682–707
4. Ševčíková A, Dítě P, Novotný I, Valášková I, Gailyová R, Prečechtěllová M. Idiopatická chronická pankreatitida – výsledky prospektivní studie. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie* 2006;60:119–122
5. Manes G, Kahl S, Glasbrenner B, Malfërtheiner P. Chronic pancreatitis: diagnosis and staging. *Ann Ital Chir.* 2000;71:145–146
6. Palička V. Sekundární osteoporóza. *Medicína po promoci* 2006;7:20–25
7. Dítě P. et al. Chronická pankreatitida. Praha, Galen 2002:135–137
8. Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S. Bone Mineral Metabolism, Bone Mineral Density and Body Composition in Patients with Chronic Pancreatitis and Pancreatic exocrine Insufficiency. *International Journal of Pancreatology* 2000;27: 21–26
9. Payer J, Killinger Z, Aleryany S, Kratochvílová M, Ondrejka P. Nedostatek vitamínu D ako jedna z príčin kostných zmen pri chronickej pankreatitide. *Vnitřní lékařství* 1999;45:281–283
10. Broulík P. Osteoporóza. Praha, Maxdorf 1999:112
11. Kocián J. Resorpce vápníku u poruch zevní sekrece pankreatu. *Československá gastroenterologie* 1971;25:289–293

Kalibrace DXA přístrojů v ČR-pilotní projekt SMOS

P. KASALICKÝ

DC MEDISCAN-Euromedic Praha

Úvod

Kontroly přístrojů jsou dnes běžné a standardní u všech typů lékařské techniky. V rámci těchto procedur musí být zajištěno, že provoz přístroje je bezpečný a hodnocení vyšetření je založeno na správných údajích.

V případě, že se jedná o přístroj, který hodnotí kvantitativní parametry, je nutná kalibrace přístroje (bývá na počátku a pak v pravidelných intervalech).

Denzitometry, pracující metodou DXA (dual energy X-ray absorptiometry), patří mezi přístroje, kde je ověření správnosti kvantitativních parametrů zásadní pro použitelnost metodiky. Je nutné sledovat a kontrolovat, zda hodnocení daného přístroje je správné a přesné

U denzitometrických přístrojů je problematický další fakt, že pro hodnocení nálezu a terapii není podstatná jen vlastní numerická hodnota měřeného parametru (v tomto případě denzity kostního minerálu – BMD), ale vztah k normě (vlastní T-skóre). Protože žádné pracoviště není schopno si vytvořit vlastní normu, používají se normativy dodané výrobcem a ty se mohou odlišovat. Použití nevěrohodných referenčních hodnot pak může být velkým problémem.

Součástí každého přístroje typu DXA je vlastní kalibrační fantom a kalibrační procedura, kterou je nutno pravidelně provádět (požadavky výrobce jsou nastaveny u každého přístroje různě). Obecně ale bez provedené kontroly kvality přístroje pomocí fantomu či kalibračního bloku (pokud není provedeno v náležitém intervalu – záleží na typu přístroje), není možné přístrojem měřit.

Další otázkou je přesnost přístroje – tj. rozptyl hodnot, které se objeví při měření stejného subjektu při opakovaných bezprostředně na sebe následujících měřeních (a tedy měřeních, které by teoreticky měly numericky vyjít totožně). V praxi se užívá stanovení LSC (least significant change) – tj. změna, která je vzhledem k chybě přístroje již významná. Pro každou lokalitu je uvedena v g/cm^2 .

Tato hodnota, kterou by měla mít stanovena všechna pracoviště pro každý přístroj a měřené lokality (ideálně též pro každého laboranta), určuje, kdy je změna parametrů BMD signifikantní a kdy tedy došlo ke skutečné změně BMD (ať už k poklesu parametrů, či jejich vzestupu důsledku léčby či dalších okolností).

Hodnoty LSC se většinou pohybují kolem $0,020 \text{ g}/\text{cm}^2$ (rozmezí $0,015\text{--}0,030 \text{ g}/\text{cm}^2$).

Pro úhradu antiresorpční léčby z prostředků veřejného zdravotního pojištění existuje podle vyhlášek prahová hodnota, jež závisí na T-skóre. Může tak dojít k situaci, kdy se u téhož pacienta díky odlišné hodnotě BMD měřené na

různých typech přístrojů a odlišné referenční populaci může nález dostat pod či nad intervenční práh. Úlohou SMOS jakožto garanta péče o osteoporosu je nepochybně snaha sjednotit kriteria a zabezpečit jednotný postup v ČR, nezávisle na použitém přístroji a referenční populaci.

Proto se výbor SMOS rozhodl realizovat projekt kontroly kalibrace přístrojů DXA v ČR tak, aby byla sjednocena prahová hodnota pro diagnosu osteoporózy a intervenční práh pro zahájení léčby. V rámci tohoto projektu byla rovněž hodnocena použitá referenční populace u uvedeného přístroje a zavedena jednotná databáze denzitometrických přístrojů.

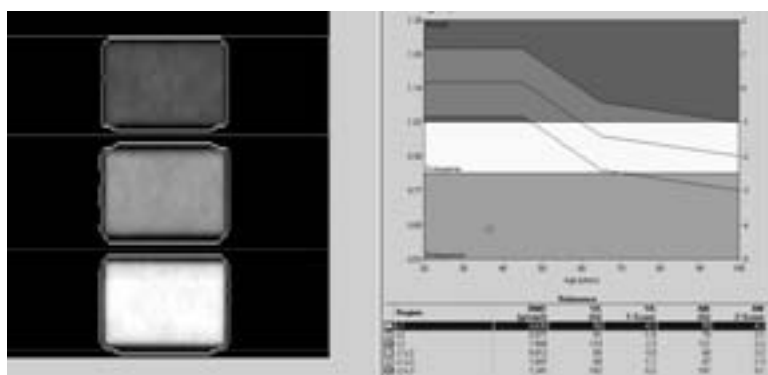
Kontrola kalibrace přístrojů DXA je standardním postupem u všech multicentrických klinických hodnocení, která zajišťuje, že výsledky hodnocení na všech DXA přístrojích jsou porovnatelné. Všechna pracoviště, která se takových multicentrických hodnocení účastní, jsou s kalibracemi seznámena a provádějí je.

Druhy fantomů

Pro kalibrační procedury jsou nejčastěji používány fantomy BFP (Bone Fide Phantom firmy BioImaging), dále vlastní antropomorfometrický fantom firmy Hologic a blokové fantomy. Dříve byly používány fantomy ESP (European Spine Phantom), ale v současné době je jejich užití prakticky omezeno na cross-calibraci qCT přístrojů.

Vzhledem k tomu, že standardními lokalitami hodnocení skeletu je páteř a kyčel, jsou ke kalibraci používány prakticky výlučně fantomy pro obratle. Fantomy umožňující hodnocení proximálního femoru nejsou k dispozici. Existují také fantomy k hodnocení kostí předloktí, ale v praxi se nepoužívají, protože v současné době hodnocení BMD předloktí představuje jen určitou náhražku měření oblasti

Obr. 1
Blok



bederní páteře a proximálního femoru realizovanou jen ve speciálně indikovaných případech.

Ukázky – viz obr. 1–4.

Po vyhodnocení možností (včetně ekonomických) se rozhodl výbor SMOS pořídit jako základní fantom pro kontrolu kalibrace antropomorfometrický fantom firmy Hologic.

Protože pro hodnocení existence a závažnosti osteoporózy je potřebné nejen zjištění absolutní hodnoty BMD, ale i její vztah k použité referenční populaci, byla posuzována nejen hodnota BMD (v g/cm²), ale i vlastní T-skóre uvedeného přístrojem. K ozřejmění vlivu věku a referenční křivky k věku byly zjišťovány i hodnoty Z-skóre, i když podle něj není osteoporóza běžně definována.

V souhrnu byla zaznamenána použitá referenční populace (která může mít vliv na výsledek vlastního vyšetření a stanovení hodnoty T-skóre).

Metodický postup

Byl zakoupen fantom Hologic Spine s.n. 2522 (BMD 1,002 g/cm²).

Po předchozí domluvě s vedoucím Osteocentra byl fantom doručen na pracoviště. Zde bylo na každém z denzitometrických přístrojů v centru provedeno 16 měření.

Pro každé měření fantomu bylo použito odlišné nastavení: Muži 45let, 50 let, 55let, 60 let, 65 let, 70 let, 75 let, 80 let Ženy 45 let, 50 let, 55 let, 60 let, 65 let, 70 let, 75 let, 80 let.

U každého nastavení byla udána jednotná hmotnost 70 kg a 170 cm (obvykle používaná při kontrole kalibrací při klinických hodnoceních).

Ke zjištění výsledku sloužila standardizovaná referenční populace na uvedeném typu přístroje.

Výsledky těchto 16 měření byly vytištěny a zaslány k dalšímu zpracování.

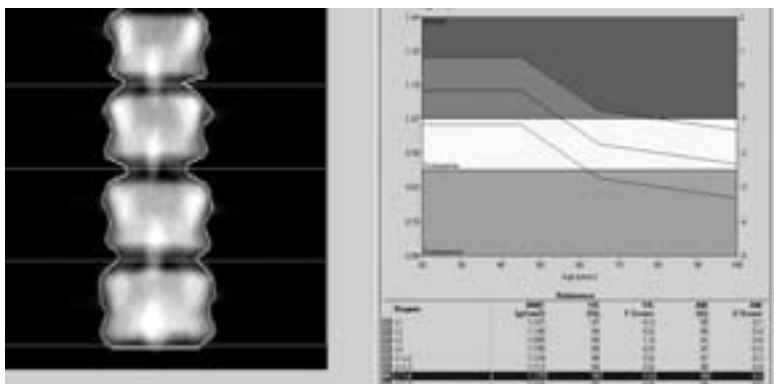
Výsledky

Do konce roku 2007 byl fantom podle uvedené jednotné zasláné metodiky změřen 13 Osteocentry na celkem 15 přístrojích. Jedno pracoviště nedodrželo metodiku (změřilo fantom 1x, ale analyzovalo 16x), a proto bylo z dalšího hodnocení vyřazeno.

Na uvedených pracovištích jsou umístěny vesměs přístroje GE Lunar (celkem pět přístrojů – 4x Prodigy, 1x iDXA) a Hologic (celkem devět přístrojů – 5x Discovery, 3x Delphi, 1x QDR 4500A). Standardně se hodnotila oblast L1–4.

Při měření přístroji typu GE Lunar byly průměrné hodnoty BMD v jednotlivých centrech 1,128 g/cm² (s kolísáním od 1,126 do 1,134).

Obr. 2
Hologic Spine



Tabulka 1

přístroj	sw verse	průměr BMD	min. BMD	max. BMD	T-skóre ženy min.	T-skóre ženy max.	T-skóre muži min.	T-skóre muži max.
Lunar Prodigy	8,60	1,126	1,119	1,137	-0,5	-0,4	-0,8	-0,8
Lunar Prodigy	7,53	1,126	1,119	1,131	-0,5	-0,4	-0,8	-0,7
Lunar Prodigy	7,51	1,128	1,12	1,138	-0,5	-0,4	-0,8	-0,7
Lunar Prodigy	9,3	1,134	1,124	1,143	-0,4	-0,3	-0,8	-0,7
Lunar iDXA	11,1	1,126	1,121	1,133	-0,5	-0,4	-0,8	-0,7
Hologic QDR4500	12,4	0,993	0,985	1,008	-0,6	-0,5	-0,9	-0,8
Hologic DelphiW	12,4	1	0,995	1,005	-0,5	-0,4	-0,8	-0,8
Hologic DelphiA	11,2	0,989	0,98	0,995	-0,6	-0,5	-1	-0,9
Hologic DelphiW	12,4	0,996	0,983	1,011	-0,5	-0,3	-1	-0,9
Hologic Discovery A	12,4	0,991	0,986	0,996	-0,5	-0,5	-1	-0,9
Hologic Discovery Wi	12,4	0,985	0,98	0,989	-0,6	-0,5	-1	-0,9
Hologic Discovery Wi	12,5	0,995	0,989	1	-0,5	-0,4	-0,9	-0,8
Hologic Discovery W	12,6	0,997	0,989	1,011	-0,5	-0,3	-0,9	-0,8
Hologic Discovery Wi	12,4	1,002	0,997	1,006	-0,5	-0,4	-0,8	-0,7

Při měření přístroji typu Hologic byly průměrné hodnoty BMD 0,994 g/cm² (s kolísáním od 0,985 do 1,00).

Tyto odchylky v absolutních hodnotách BMD jsou dobře známy a pro tyto účely byly připraveny přepočítávací rovnice na standardizované BMD (sBMD) – hodnoty v mg/cm², které se ale v praxi nepoužívají.

Viz *Tabulka 1*

U všech přístrojů byly hodnoceny absolutní hodnoty BMD, jejich minimální a maximální hodnoty a hodnoty T-skóre (rovněž minimální a maximální pro muže i ženy). V tomto případě, protože se jedná o standardizované T-skóre a použití referenčních populací dvou nejrozšířenějších typů DXA přístrojů s dostatečnými referenčními populacemi, se T-skóre jako hlavní hodnocené parametry pro praxi de facto nelišily.

U přístrojů typu GE Lunar se T-skóre pohybovalo v rozmezí -0,7 až -0,8 pro muže a -0,3 až -0,4 pro ženy.

U přístrojů typu Hologic bylo T-skóre v rozmezí -0,7 až -0,1 pro muže a -0,3 až -0,6 pro ženy.

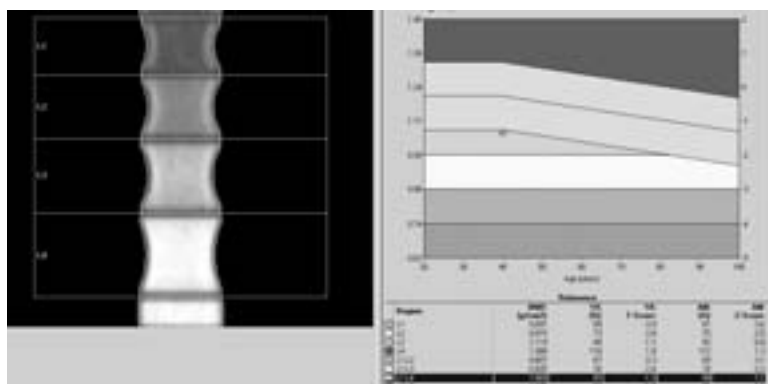
Závěr

Při porovnání denzitometrických přístrojů na zúčastněných osteologických pracovištích byly hodnoty BMD měřeného fantomu prakticky identické. Malé kolísání nepřekročilo rámec obvyklé LSC, proto lze hodnoty BMD změřené na jednotlivých přístrojích i u vlastních pacientů považovat za porovnatelné.

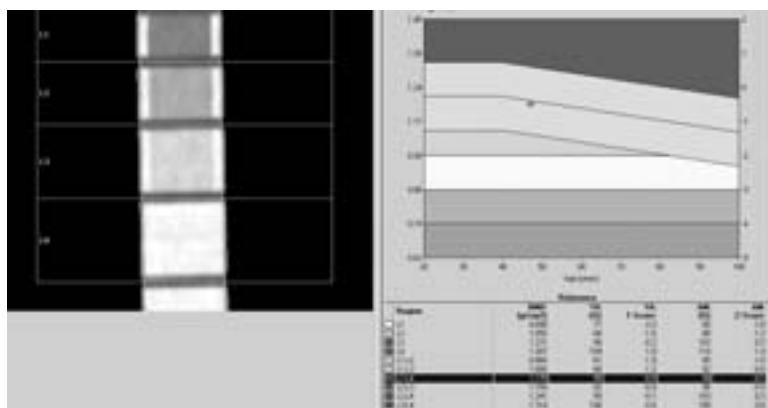
Toto se ovšem týká jen přístrojů typu GE Lunar a Hologic, které jsou dlouhodobě používané a mají rozsáhlejší referenční databáze. Jiné denzitometry, které se v ČR vyskytují (OsteoCore III), nejsou ve výbavě žádného pracoviště typu Osteocentra, a proto hodnoceny zatím nebyly.

Při použití fantomu pro páteř nelze pochopitelně porovnat hodnocení nálezů na proximálním femoru, včetně referenčních databází. Měření se také týkalo obvyklých hodnot

Obr. 3
BFP Phantom



Obr. 4
Lunar Aluminium Phantom



BMD (tj. při použití fantomu není možnost posoudit výsledky při velmi nízké či velmi vysoké hodnotě BMD. Takové hodnocení by mohlo být možné jen se speciálním fantomem s velmi nízkými hodnotami BMD).

Rozbor průběhu pilotního programu a analýza získaných výsledků bude podkladem pro další rozhodnutí týkající se tohoto programu, metodiky hodnocení a používaného fantomu.

IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry Certification Luhačovice 27.–28. 10. 2007

S potěšením uvádíme seznam absolventů mezinárodního densitometrického kurzu, kteří úspěšně prošli závěrečným testem, a získali tak příslušný certifikát.

Blahopřejeme!

Redakce Osteologického bulletinu

Surname	First name	Titul
Baqi	Lahim	MUDr. PhD.
Bis	Marek	MUDr.
Čamborová	Petra	MUDr.
Čierny	Daniel	MUDr.
Dohnal	Jan	MUDr.
Dokoupilová	Eva	MUDr.
Dolinská	Dušana	MUDr.
Ďurišová	Elena	MUDr.
Fabian	Martin	MUDr.
Feníková	Jana	MUDr.
Franeková	Lenka	MUDr.
Gáfrik	Maroš	MUDr.
Gorgol	Jakub	MUDr.
Harčárová	Marta	Bc.
Horák	Pavel	doc. MUDr. CSc.
Hrdý	Petr	MUDr.
Chvojková	Eva	Mgr.
Jebavá	Alena	MUDr.
Jiruš	Jaromír	MUDr.
Kasalický	Petr	MUDr. CSc.
Killinger	Zdenko	MUDr. PhD.
Klein	Peter	MUDr.
Křoc	Ján	MUDr.
Kmečová	Zlata	MUDr.
Kmetyová	Eva	MUDr.
Kocman	Pavel	MUDr.
Kruř	Peter	MUDr.
Kuba	Vít	MUDr.
Kučerová	Irena	MUDr.
Ládová	Marie	MUDr.
Letkovská	Alexandra	MUDr. PhD.
Lukáč	Martin	MUDr.
Macháčová	Jela	MUDr.
Málek	Zdenek	MUDr.
Marcinko	Ján	MUDr.
Marešová	Kristýna	MUDr.
Mareth	Tomáš	MUDr.

Masaryk	Pavol	MUDr. PhD.	Schablik	Jozef	MUDr.
Michalská	Dana	MUDr.	Skácelová	Simona	MUDr.
Minařík	Jiří	MUDr.	Slameňová	Karin	MUDr.
Myslivec	Radek	MUDr.	Slovík	Peter	MUDr.
Novotná	Hana	MUDr.	Šimková	Gabriela	MUDr.
Nývtová	Olga	MUDr.	Šmajstrla	Vít	MUDr.
Ochodnický	Milan	doc. MUDr. PhD.	Špániková	Beata	MUDr.
Ondřejková	Judita	MUDr.	Štekláč	Juraj	MUDr.
Oniščenko	Dimitrij	MUDr.	Šteňová	Emoke	MUDr. PhD.
Ožanová	Šárka	MUDr.	Šugárek	Mojmír	MUDr.
Parobková	Hana	MUDr.	Švecová	Romana	MUDr.
Pika	Tomáš	MUDr.	Telepková	Danica	MUDr.
Průšová	Jitka	Bc.	Tomková	Soňa	MUDr. PhD.
Raška	Ivan	MUDr.	Uhlář	Rudolf	MUDr.
Rexa	Peter	MUDr.	Vavrdová	Věra	MUDr.
Rexová	Elena	MUDr.	Vlkolinský	Peter	MUDr.
Rosa	Jan	MUDr.	Vojtaššák	Jozef	prof. MUDr. PhD.
Rusnáková	Dagmar	MUDr.	Vokrouhlická	Jitka	MUDr.
Růžičková	Olga	MUDr.	Weichetová	Markéta	MUDr. PhD.
Rýznarová	Ingrid	MUDr.	Wendl	Juraj	MUDr. CSc.
Řihošková	Míroslava	MUDr.	Zimanová	Jana	MUDr.
Sedláčková	Marie	MUDr.	Živný	Pavel	doc. MUDr. CSc.
Senčarová	Marieta	MUDr.	Žurek	Martin	MUDr.

The NEW IOF One-Minute Osteoporosis Risk Test

19 jednoduchých otázek, které vám pomohou posoudit stav vašeho skeletu

Co nelze změnit – údaje o vašich rodičích

1. Byla u některého z vašich rodičů stanovena diagnóza osteoporózy nebo utrpěl některý z nich zlomeninu v důsledku pádu (ze stoje nebo nižší výšky)?
ANO NE
2. Měl některý z vašich rodičů významně nahrbená záda?
ANO NE

Údaje o vás

Některé trvalé rizikové faktory nelze změnit. To však neznamená, že bychom je měli ignorovat. Je třeba věst je v pozornosti, neboť lze podniknout opatření, která brání ztrátě kostní hmoty.

3. Je vám více než 40 let?
ANO NE
4. Utrpěl/a jste v dospělosti zlomeninu po pádu (ze stoje nebo nižší výšky)?
ANO NE
5. Upadl/a jste v posledním roce více než jednou nebo máte strach z pádu, protože se cítíte slabý/á?
ANO NE
6. Snížila se po 40. roce věku vaše tělesná výška o více než tři centimetry?
ANO NE
7. Máte nízkou hmotnost vůči své výšce postavy, tj. BMI pod 19 kg/m²?
[BMI = „Body Mass Index“ zjistíte, když vydělíte svoji tělesnou hmotnost (kg) druhou mocninou své tělesné výšky (m)]
ANO NE
8. Užíval/a jste někdy kortikosteroidy (kortison, prednison apod.) po dobu delší než tři měsíce?
ANO NE
9. Stanovil u vás někdy lékař diagnózu revmatoidní artritidy?
ANO NE
10. Stanovil u vás někdy lékař diagnózu zvýšené činnosti štítné žlázy nebo příštítných tělísek?
ANO NE

Pro ženy:

11. Nastala u vás menopauza (přechod) před 45. rokem věku?
ANO NE

12. Přestala jste někdy menstruat na dobu delší než 12 měsíců z jiného důvodu než je těhotenství, menopauza nebo hysterektomie (odnětí dělohy)?
ANO NE

13. Byly vám odstraněny vaječníky před padesátým rokem věku, aniž byste po zákroku dostávala hormonální substituční léčbu?
ANO NE

Pro muže:

14. Trpěl jste někdy impotencí, ztrátou libida nebo jinými příznaky snížené hladiny testosteronu?
ANO NE

Co můžete ovlivnit – váš životní styl

Rizikové faktory, měnící se podle způsobu života jedince.

15. Pijete často přes míru?
(0,5 litru piva či 2 dcl vína nebo 50 ml tvrdého alkoholu denně lze ve vztahu ke skeletu považovat za ještě únosné množství)
ANO NE
16. Kouříte nebo jste byl/a někdy kuřákem?
ANO NE
17. Máte denně méně než třicet minut pohybu (práce v domácnosti, na zahradě, chůze, běh)?
ANO NE
18. Vyhýbáte se z nějakého důvodu mléku a mléčným výrobkům a přitom neužíváte farmaka ani potravinové doplňky s vápníkem?
ANO NE
19. Nepřekročí doba, kterou denně strávíte venku s nějakou částí těla vystavenou slunečnímu záření, deset minut, a přesto neužíváte žádný z přípravků s vitamínem D?
ANO NE

Hodnocení:

Odpověď „ANO“ na některou z otázek rozhodně neznamená, že máte osteoporózu. Představuje však existenci klinicky prokazaného rizikového faktoru, jenž k osteoporóze a následným zlomeninám mohou vést.

Doporučujeme vám, abyste se s výsledkem tohoto testu poradili se svým lékařem, který rozhodne, zda je nutné nějaké další vyšetření.

Pokud se vás nyní žádný z rizikových faktorů netýká, stejně se o osteoporóze informujte a hlídejte svá rizika do budoucna.

Osteocentrum Nemocnice České Budějovice, a. s.

Osteocentrum Nemocnice České Budějovice, a. s. je v provozu od roku 2003 a je součástí interního odd. nemocnice. Zajišťuje kvalifikovanou odbornou péči pro jihočeský region. Osteocentrum je rozděleno na denzitometrickou a osteologickou ambulanci. Pracoviště je vybaveno celotělovým kostním denzitometrem a splňuje v souladu s koncepcí Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu podmínky pro zajištění péče o nemocné po stránce diagnostické i terapeutické včetně komplikovaných stavů. Denzitometr Hologic Delphi W je vybaven kompletním softwarem a možností kromě základních oblastí zájmu vyšetřovat kyčelní klouby s endoprotézami, morfometrická vyšetření páteře (IVA) a vyšetřování dětské populace. Vyšetření jsou prováděna denně vždy zkušenou sestrou s certifikací od Synarcu, se způsobilostí kvalitního měření i pro mezinárodní studie.



Vedoucím osteologické ambulance je MUDr. Irena Kučerová (vnitřní lékařství I, II), na práci se spolupodílí MUDr. Helena Bednářová (vnitřní lékařství a endokrinologie),

MUDr. Martin Hrbek (vnitřní lékařství), MUDr. Alena Krubnerová (vnitřní lékařství a endokrinologie). Databáze pacientů osteocentra obsahuje kolem 2 000 pacientů. Pracoviště pečuje o nemocné s nejtěžšími formami osteoporózy a zajišťuje léčbu parathormonem pro Jihočeský region. Oblastí zájmu kromě běžné postmenopauzální a kortikoidní osteoporózy jsou další metabolické osteopatie v rámci spolupráce s nefrologickou a potransplantační ambulancí, spolupráce s endokrinologickou a revmatologickou ambulancí. Pracoviště dispenzarizuje nemocné s geneticky vázanými osteopathiemi, nemocné s Pagetovou chorobou. Úzce spolupracuje s traumatologickým oddělením v péči o algoneurodystrofické syndromy.

Osteocentrum má k dispozici kompletní laboratorních vyšetření. Z markerů kostního metabolismu jsou prováděna tato vyšetření: v seru Ca, ionizované Ca, ALP, kALP, osteokalcin, Beta CrossLapS, P1CP, intaktní PTH, 25-hydroxy vitamín D, kalcitonin. Laboratorní spektrum zahrnuje i specializovaná laboratorní gastroenterologická vyšetření při potravinových intolerancích, vyšetření hladiny hormonů. Z náročnější rtg diagnostiky je k dispozici computerová tomografie a magnetická rezonance. Indikujeme vertebroplastiky, které jsou prováděny na rentgenovém a neurochirurgickém oddělení naší nemocnice. Využíváme scintigrafická vyšetření včetně třífázové scintigrafie na oddělení nukleární medicíny.

Léčebná péče o nemocné s osteoporózou je zajištěna i spoluprací s rehabilitačním oddělením. Je k dispozici kompletní fyzioterapie, možnost edukačního cvičebního programu pro nemocné s osteoporózou. Nemocní mají možnost se dále vzdělávat ve sdružení Ligy proti osteoporóze. Pobočka Ligy proti osteoporóze byla založena v Českých Budějovicích v roce 2003 a těší se velkému zájmu. Na pravidelná setkání jsou zváni odborní lékaři, je využívána spolupráce se Zdravotně sociální fakultou v Českých Budějovicích. Pravidelné každotýdenní cvičení v rámci Ligy zajišťují kvalifikované rehabilitační pracovnice.

MUDr. Irena Kučerová

Zpráva z 29. výročního kongresu American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Honolulu, Hawaii, 16.–19. 9. 2007

Kongres se konal v Hawaii Convention Center v Honolulu, účastnilo se 4 800 lékařů a vědeckých pracovníků. Dne 16. 9. 2007 proběhla témata týkající se genetických aspektů kostního metabolismu, zobrazovacích metod a biologie osteocytů, 17. 9. 2007 byly diskutovány otázky kostní kvality, nádorových onemocnění jejich vztahu ke kostnímu metabolismu, léčby osteoporózy a biologie osteocytů a osteoklastů. Den 18. 9. 2007 patřil zvláště posterové sekci, dále odezněly přednášky o léčbě osteoporózy, regulaci osteoblastů, osteonekróze čelisti a renální osteodystrofií. 19. 9. 2007 pokračovala posterová sekce, diskutovalo se o nových perspektivách léčby osteoporózy, hormonech a kosti, genetických aspektech metabolických onemocnění skeletu a dětské osteologii. Další práce se týkaly epidemiologie osteoporózy.

Autory zprávy zaujalo několik sdělení. Velice zajímavou byla prezentace V. Bodina týkající se ovlivnění Wnt signální cesty, což vede ke stimulaci kostní formace. Prezentace H. M. McDonalda se zabývala pozitivním efektem cvičení na základních školách na kostní tkáň, denzita kostního minerálu byla měřena pomocí pQCT. Další práce od T. Chevalleye, týkající se prepubertálních chlapců, dokazuje efekt fyzické aktivity, který je umocněn zvýšeným příjmem proteinů ve stravě. P. Vestergaard prezentoval výsledky týkající se zvýšení mortality po zlomenině krčku femuru. Důležitým rizikovým momentem pro zvýšení mortality se ukazuje být samotná zlomenina a nikoliv preexistující komorbidita. Dle U. Bergstroma vykazují zlomeniny krčku výrazný nárůst u pacientů starších 90. let. Výsledky K. A. Faulknera prokazují, že antiepileptika a antidepresiva podstatně zvyšují tendenci k pádům u starších žen. A. Moayeri upozornil na vztah výšky a výskyt zlomenin. Bylo prokázáno, že snížení výšky o 0,5 cm ročně zvyšuje riziko zlomenin včetně fraktur krčku femuru. Z toho vyplývá nutnost zavedení pravidelných měření výšky v praxi. Vztahem markerů kostního metabolismu a rizika zlomenin se zabývala práce K. K. Ivasky. Výsledkem 9letého sledování je průkaz, že zvýšení ukazatelů kostní resorbce zvyšuje riziko zlomenin.

Zajímavou část představují též nové perspektivy v léčbě osteoporózy, kde byly zvláště diskutovány glucagon like peptid 2 (GLP2), inhibitor katepsinu K a teriparatid v nové indikaci. Dle D. Henriksena 120denní subkutánní podávání GLP2 signifikantně zvyšuje BMD v oblasti krčku stehenní kosti. H. G. Bone prezentoval účinnost inhibitoru katepsinu K, kdy po 12měsíční léčbě byl patrný nárůst BMD v oblasti bederní páteře a krčku. Z práce J. D. Ringeho vyplynulo, že použití teriparitudu v léčbě osteogenesis imperfecta u dospělých pacientů je povzbuzivé a zasluhuje dalšího zkoumání.

Velkým přínosem bylo též setkání pracovních skupin, kdy je možná diskuze s odborníky v užším kolektivu. Setkaly se následující pracovní skupiny: vitamín D, dětská kost, fyzická aktivita a pády, dospělá kost a minerály, revmatické onemocnění a osteoporóza, muskuloskeletální rehabilitace, svaly a kost, edukace a spolupráce pacientů. Tato poslední pracovní skupina ukázala na některé nedostatky v péči o pacienty. Většina nemocných je dobře obeznámena s nutností užívat kalcium, nikoliv však o potřebě vitamínu D. Jiná práce ukazovala podstatnou roli praktického lékaře v managementu osteoporózy. Compliance pacientů k léčbě je dalším důležitým faktorem.

Setkání s profesory dovolují se seznámit s odborníky v dané oblasti a metodou workshopu se zapojit do diskuse a ověřit si vlastní postupy.

Na kongresu byli rovněž aktivní zástupci české osteologie: Prof. MUDr. J. Štěpán, DrSc., prezentoval práci dokazující, že teriparatid snižuje kumulaci mikropostizí kostní tkáně a zlepšuje kostní mikroarchitekturu u postmenopauzálních žen v minulosti léčených alednronátem. Práce Dr. Hály a Dr. Šenka prokazovala, že po zlomenině krčku stehenní kosti je adekvátně vyšetřen jen nepatrný počet pacientů.

Je jisté, že po mnoha hodinách (desítkách hodin) letu a odborného programu se pobyt české skupiny neomezil pouze na vstřebávání odborných informací, ale došlo i na částečné prozkoumání části tohoto rozmanitého a zajímavého souostroví.

Havajské ostrovy představují pásmo více než 130 ostrovů, ostrůvků a atolů, ležících uprostřed Tichého oceánu, poblíž obratníku Raka a 3 800 km jihozápadně od pobřeží Kalifornie. Jsou to vlastně vrcholy podmořského hřebenu sopek, které vyčnívají nad hladinu. Celé souostroví se jmenuje podle největšího z ostrovů (Big Island – Hawaii), na kterém se nacházejí i nejmohutnější sopečné masívy.

Největší devizou Havaje je její přírodní bohatství a jeho rozmanitost – od vyprahlé savany, přes tropický prales s vodopády až po sopečné masívy a rozsáhlá sopečná pole, (včetně pěstování výborné kávy, ananasů a jiných tropických plodin). Pokud jde o zprostředkování polynéského kulturního dědictví, je zde již příliš patrné, že se nacházíte ve Spojených státech. Hlavními havajskými ostrovy jsou Oahu, Hawaii (Velký ostrov), Maui a Kauai. Kongres se konal v hlavním městě Honolulu, které se nachází právě na Oahu. Nejznámější částí Honolulu je bezpochyby bílá písčiná pláž Waikiki se svými hotely ukončená zelenou dominantou – horou Diamond Head. Náš hotel (Sheraton Waikiki) omývaly přímo vlny Pacifiku. V historické části města se tyčí socha Kamehamehy, sjednotitele havajských ostrovů, palác Iolani – jediný královský palác na území USA, budova senátu se sochou posledního havajského panovníka – královny Liliuokalani, radnice, sídlo misie, kostel Kawaihao a další historické stavby. Malé historické centrum je ze všech stran obklopeno lesem moderních výškových budov. Dále nelze ne navštívit Pearl Harbor s hlavním památníkem – USS Arizona National Memorial, který je vystaven nad potopenou letadlovou lodí Arizona, jež je hrobem asi 1 200 námořníků.

Při okružní cestě kolem ostrova jsme se zastavili na Sandy Beach, nejnebezpečnější pláži s velkými vlnami, která je rájem všech surfařů.

Završením prohlídky ostrova byla návštěva Polynéského kulturního střediska, jež vlastní mormonská komunita a zde přítomní studenti a zaměstnanci ze všech koutů Polynésie předvádějí turistům rozličné zvyky a obyčeje soustroví Hawaii, Tonga, Samoy, Markéz, Tahiti, Nového Zélandu a melanéžského Fidži. Kongres byl zajímavou kombinací odborných sdělení a zážitků z exotického prostředí.

MUDr. T. Hála, Osteocentrum KN Pardubice
MUDr. F. Šenk, Osteocentrum Havlíčkův Brod

WOD Report Slovakia



Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí (SOMOK), člen IOF, pri príležitosti Svetového dňa osteoporózy (20. október 2007) zrealizovala na Slovensku viaceré aktivity zamerané na prevenciu, edukáciu a osvetu v oblasti boja proti osteoporóze.

Cieľom aktivít bolo nielen upozorniť na zlomeniny, ktoré prichádzajú ako komplikácie spojené s osteoporózou, ale aj na zvyšujúci sa výskyt tohto ochorenia na Slovensku a vo svete a na nevyhnutnosť prevencie, včasnej diagnostiky a dôsledného dodržiavania liečby.

Aktivity SOMOK pri príležitosti WOD na Slovensku

1. Merania hustoty kostí v domovoch dôchodcov.
2. Merania hustoty kostí v obchodných centrách.
3. Dni otvorených dverí v osteocentrách.
4. Tlačová konferencia: Osteoporóza – epidémia tretieho tisícročia.
5. Prieskum výskytu rizika osteoporózy na Slovensku.

Počas mesiaca október 2007 SOMOK zorganizoval v troch najväčších mestách Slovenska (Bratislava, Banská Bystrica a Košice) **merania kostnej denzity v domovoch dôchodcov, v obchodných centrách a osteocentrách**. Meraní sa zúčastnilo takmer 1 000 žien a mužov starších ako 50 rokov. Za prítomnosti odborníkov mali záujemcovia možnosť vyplniť dotazník rizík a detailnejšie prediskutovať vlastné riziká ochorenia a získať dôležité informácie súvisiace s prevenciou a následnou liečbou.

1. Merania hustoty kostí v domovoch dôchodcov Merania prebiehali v termíne od 8.–12. 10. 2007 Domovy dôchodcov v mestách:

- Bratislava
- Banská Bystrica
- Košice

Počet meraní:

139 dôchodcov (85 % ženy a 15 % muži)

Priemerný vek: 68 rokov

Spôsob merania:

ultrazvuková denzitometria

Merania v **domovoch dôchodcov**, priemerný vek meraných 68 rokov, ukázali, že zvýšené riziko zlomenín sa potvrdilo u 60 % žien a u 50 % mužov.

2. Merania hustoty kostí v obchodných centrách Merania prebiehali v termíne od 8.–12. 10. 2007 Obchodné centrá v mestách:

- Bratislava
- Banská Bystrica
- Košice

Počet meraní:

376 občanov (81 % ženy a 19 % muži)

Priemerný vek: 54 rokov

Spôsob merania:

ultrazvuková denzitometria

Rovnaké merania v **obchodných centrách**, priemerný vek meraných 54 rokov, potvrdili podobné výsledky. Zvýšené riziko zlomenín sa potvrdilo u 50 % žien a 40 % mužov.

3. Dni otvorených dverí v osteocentrách Merania prebiehali v termíne od 8.–23. 10. 2007

Miesto: 17 osteologických pracovísk a osteocentier na Slovensku

Počet meraní:

397, z toho 85 % žien (336), 15 % mužov (61)

Priemerný vek: ženy 58 rokov, muži 61 rokov

Spôsob merania:

Denzitometria

Merania kostnej denzity takmer 400 žien a mužov ukázali, že určitý stupeň zníženia kostnej hmoty sa vyskytol u 52 % žien a 49 % mužov.

4. Tlačová konferencia: Osteoporóza – epidémia tretieho tisícročia

O všetkých aktivitách SOMOK k tohtoročnému Svetovému dňu osteoporózy, k prieskumu, ako aj k príčinám, rizikám a prevencii voči osteoporóze informovali poprední slovenskí odborníci a zástupcovia SOMOK na **tlačovej konferencii**, na ktorej sa zúčastnilo takmer 25 novinárov zastupujúcich slovenské spravodajské, lifestyle a odborné medicínske médiá.

Na úvod tlačovej konferencie prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., predseda SOMOK, všeobecne informoval novinárov o osteoporóze, epidémii tretieho tisícročia a o Svetovom dni osteoporózy. Následne MUDr. Eugen Nagy z Ministerstva zdravotníctva SR priblížil význam a postavenie SR v IOF a štátnu zdravotnú politiku v boji proti osteoporóze. MUDr. Zdenko Killinger, PhD., podpredseda SOMOK, pokračoval príčinami, rizikovými faktormi osteoporózy a predstavením minútového dotazníka. Prof. Payer dodal informácie o diagnostike osteoporózy a jej liečbe a následne poskytol zástupcom médií štatistiky o vývoji osteoporózy vo svete. MUDr. Soňa Tomková, PhD., podpredseda SOMOK, potom presmerovala informácie na aktivity SOMOK a hlavne na aktivity, ktoré SOMOK organizoval v súvislosti so Svetovým dňom osteoporózy. Tlačovú konferenciu ukončil MUDr. Pavol Masaryk, CSc., informáciami o patientskej organizácii SUPO a jej aktivitách.

5. Prieskum výskytu rizika osteoporózy na Slovensku

Koncom septembra SOMOK zrealizoval dotazníkový prieskum (One-Minute Osteoporosis Risk Test) zameraný na zistenie výskytu rizík ochorenia osteoporózou na Slovensku. Okrem iných výsledkov prieskum poukázal na zvlášť

zarážajúci údaj, ktorý hovorí, že minimálne 40% žien a 43% mužov na Slovensku, starších ako 55 rokov, už malo negatívnu skúsenosť s nečakanými zlomeninami, ktoré sú už komplikáciou osteoporózy a prinášajú so sebou pre pacienta ďalšie problémy a ťažkosti.

Výsledky prieskumu výskytu rizika osteoporózy na Slovensku

Ženy:

- **43 % žien** malo zlú skúsenosť so zlomeninou kosti aj po malom páde prípadne po malom náraze,
- **31 % žien** konštatovalo, že ich telesná výška sa znížila o viac ako 3 cm,
- **28 % žien** uviedlo, že ich rodičia mali problémy s osteoporózou, prípadne s bedrovým kĺbom,
- viac ako štvrtina dotazovaných žien (**27 %**) ukončila menštruáciu pred 45. rokom života,
- **21 % žien** užívalo kortikosteroidov dlhšie ako 3 mesiace,
- okolo **6 % respondentiek** uviedlo, že v priemere skonzumuje jeden a viac pohárov alkoholu denne,
- **12 % respondentiek** fajčí viac ako 20 cigariet denne,

- **12 % žien** uviedlo, že im menštruácia vynechala na obdobie viac ako 12 mesiacov.

Muži:

- viac ako **40 % mužov** malo zlú skúsenosť so zlomeninou kosti po malom úraze alebo páde,
- **42 % respondentov** malo problémy s poklesom sexuálnej aktivity,
- okolo **40 % mužov** uviedlo, že vypije v priemere denne viac ako jeden pohár alkoholu (viac ako 1 pollitrové pivo/2 dcl vína/pol dcl tvrdého alkoholu),
- viac ako **30 % mužov** uviedlo, že jeden z rodičov mal osteoporózu,
- viac ako **25 % respondentov** vo veku 55 rokov a viac je dnes podľa ich vlastného vyjadrenia nižšia o 3 cm a viac,
- **20 % mužov** uviedlo, že užívalo kortikosteroidy dlhšie ako 3 mesiace,
- okolo **20 % mužov** uviedlo, že vyfajčí denne viac ako 20 cigariet,
- k problémom s častými hnačkami (vyvolanými napr. celiakou alebo Crohnovou chorobou) sa priznalo niečo málo ako **10 % mužov**.

Ze světové literatury

Calcif Tissue Int. 2007 Sep;81(3):174–82.

Evaluation of bone loss and its mechanisms in anorexia nervosa.

Legroux-Gérot I, Vignau J, D'Herbomez M, Collier F, Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B.

Cílem této průřezové studie bylo objasnění mechanismů, vedoucích ke ztrátě kostní hmoty při mentální anorexii (MA). Autoři porovnávali 113 nemocných žen s MA (střední věk 25 ± 8 let, trvání choroby $5,7 \pm 6,1$ let) s 21 kontrolními jedinci téhož věku. Nemocné měly amenorrhoeu v trvání $3,2 \pm 4,7$ let. U všech byla vyšetřena plazmatická koncentrace kalcia a fosforu, ukazatele kostní remodelace (osteokalcin, kostní izoenzym alkalické fosfatázy – BSAP), sérové crosslinky (CTX) a karboxyterminální telopeptid kolagenu I. typu (ICTP), folikulostimulační a luteinizační hormon, estradiol, kortizol, volný kortizol v moči, funkce štítné žlázy, prolaktin a nutriční faktory (IGF-I a IGF vazebný protein 3 – IGFBP3). V kontrolním souboru se vyšetřovaly jen ukazatele kostního obratu a nutriční faktory. Obě skupiny dále podstoupily denzitometrii skeletu.

Výsledky: Nemocné MA měly významně nižší hmotnost a BMI ($P < 0,0001$). V biologických ukazatelích nebylo rozdílů, pouze hodnoty IGF-I byly významně nižší u MA ($0,9 \pm 0,4$ UI/ml) oproti kontrolám ($1,5 \pm 0,4$ UI/ml) ($P < 0,0001$). Denzitometrické nálezy ze tří míst skeletu významně klesaly u MA, hodnoty v oblasti kyčle korelovaly s trváním choroby, délkou amenorrhoeu a s hodnotou IGF-I ($P < 0,01$). Osteoporóza byla zachycena u 24 nemocných (21 %), osteopenie u 54 (48 %). Nemocné s osteoporózou byly významně starší a měly onemocnění i amenorrhoeu po delší dobu. Byl u nich zjištěn nižší BMI, vyšší ALP, BSAP, osteokalcin a nižší ICTP, IGF-I a IGFBP3. Všechny uvedené rozdíly dosáhly statistické významnosti, přetrvávající i po mnohočetné korekci, s výjimkou IGF-I ($P = 0,21$). Při použití multivariační analýzy autoři zjistili, že věk při začátku MA, hmotnost, ALP, volný kortizol v moči a plazmatická koncentrace estradiolu zodpovídaly za 54 % variability BMD bederní páteře. Trvání amenorrhoeu, ALP a hmotnost vysvětlily 46,6 % variability BMD krčku femoru. Trvání amenorrhoeu, IGF-I a hodnoty ICTP představovaly 38,6 % variability BMD kyčle. Etiologie ztráty kostní hmoty je při MA multifaktoriální. Pokles estrogenů sám o sobě ztrátu kostní hmoty nevysvětluje, důležitou roli zde hrají nutriční faktory a zejména IGF-I.

J Clin Endocrinol Metab. 2007 Sep;92(9):3535–41.

Occurrence of hypercalciuria in patients with osteoporosis treated with teriparatide.

Miller PD, Bilezikian JP, Diaz-Curiel M, Chen P, Marin F, Krege JH, Wong M, Marcus R.

Teriparatid (TPTD) podávaný subkutánně jednou denně přechodně zvyšuje kalcémií během 4–6hod po aplikaci. Vliv na exkreci kalcia do moči nebyl dosud detailně prostudován. Autoři se rozhodli hodnotit odpady kalcia do moči po dvanáct měsíců léčby TPTD.

Metodika: Byly provedeny dvě prospektivní, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie s celkem 2074 pacienty s osteoporózou nebo poklesem kostní hmoty. Studie I – 1 637 žen; studie II – 437 mužů. Účastníci dostávali kalcium (1 000 mg/den) a vitamín D (400–1 200 IU denně) a byli náhodně rozděleni do skupin k podávání placebo, TPTD v dávce 20 ug (TPTD 20) nebo 40 ug (TPTD 40) denně. Odpady kalcia do močily se měřily vždy ve 24hod. sběru moči, a to na začátku studie, v prvním, šestém a dvanáctém měsíci.

Výsledky: Ve všech skupinách byly bazální odpady kalcia do moči podobné. Všichni také měli oproti počáteční hodnotě významně zvýšenou kalcii ve většině kontrolních vyšetření. U skupiny TPTD 20 se zvýšil odpad kalcia až o 32 mg/den oproti placebo ($P < 0,05$). Sedm účastníků (0,3 %), z nichž 3 byli v placebové a 4 v TPTD skupině, studii opustilo pro opakované hyperkalcie (> 300 mg/d).

Závěry: Během podávání TPTD po dvanáct měsíců dochází oproti placebo a bazálním hodnotám ke vzestupu kalcie, ale rozdíly jsou příliš malé na to, aby měly klinický význam nebo si vyžádaly monitorování kalcie.

Curr Med Res Opin. 2007 Aug;23(8):1939–44.

Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women.

Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY.

Nedostatečná hladina vitamínu D vede k sekundární hyperparatyreóze, vzestupu kostního obratu a ztrátě kostní hmoty, což v konečném důsledku zvyšuje riziko zlomenin. Tato studie zkoumala prevalenci deficitu vitamínu D u postmenopauzálních evropských žen. O tom, jaká má být plazmatická koncentrace vitamínu D, není v mezinárodním měřítku jednoty, ale podle recentních publikací by měla přesáhnout 80 nmol/l nebo se alespoň pohybovat mezi 50 a 80 nmol/l.

Metodika: Plazmatická koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25(OH)D) byla vyšetřena u 8 532 evropských postmenopauzálních žen s osteoporózou či osteopenií. Do studie se zapojila Francie, Belgie, Dánsko, Itálie, Polsko, Maďarsko, Velká Británie, Španělsko a Německo. Byly stanoveny dva limity nedostatečné koncentrace 25-(OH)D: < 80 nmol/l and < 50 nmol/l.

Výsledky: střední věk (SD) sledovaných žen činil 74,2 (7,1) roku, body mass index byl 25,7 (4,1), plazmatické koncentrace 25(OH)D dosáhly 61,0 (27,2) nmol/l. Autor našel napříč evropskými zeměmi vysoce významné rozdíly v hodnotě 25(OH)D. Nejnižší hladiny byly zjištěny ve Francii – 51,5 (26,1) nmol/l a nejvyšší ve Španělsku – 85,2 (33,3) nmol/l. V celém souboru činila prevalence deficitu 25(OH)D 79,6 % a 32,1 %, uvažujeme-li hraniční hodnoty 80 a 50 nmol/l. Pokud budeme zkoumat stav u žen mladších 65 let, prevalence byla 86 % (při hranici 80 nmol/l) a 45 % (uvažujeme-li o hranici 50 nmol/l).

Závěr: Studie poukazuje na vysokou prevalenci nedostatku vitamínu D u evropských postmenopauzálních žen. V některých zemích může být dokonce vyšší. K řešení tohoto významného zdravotního problému evropské populace je třeba zvýšit povědomí o důležitosti vitamínu D.

World J. Gastroenterol. 2007 Jun 7;13(21):2978–82.

Prevalence of IgA-antiendomysial antibody in a patient cohort with idiopathic low bone mineral density.

Karakan T, Ozyemisci-Taskiran O, Gunendi Z, Atalay F, Tuncer C.

Cílem práce bylo zjistit, jak častá je mezi jedinci s nízkou denzitou kostního minerálu pozitivita IgA protilátek proti endomysiu a určit rizikové skupiny pro screening celiakie.

Metodika: Zúčastnilo se 135 nemocných (14 mužů, 121 žen) s nízkou denzitou kostního minerálu nejasné etiologie. Účastníci dosáhli středního věku 57,2 roku (24–81 let). K určení antiendomysialních protilátek pomocí imunofluorescence byl užit komerční kit (INOVA Diagnostics Inc., CA, USA), který používá jako substrát kryostatické mikrořezy opičích jícnu.

Výsledky: Ze 135 nemocných mělo 13 (9,6 %) jedinců pozitivní protilátky proti endomysiu ve třídě IgA. U žádného z vyšetřovaných nebyl zjištěn deficit IgA. U nikoho autoři nenalezli patologii při endoskopii a histologickém vyšetření sliznice zažívacího traktu. Seropozitivní nemocní měli významně nižší věk ($48,9 \pm 4,3$ versus $59,2 \pm 6,2$ roku; $P < 0,05$), vyšší zastoupení mužského pohlaví (61,5 % versus 4,9 %; $P < 0,01$) a ženy byly před menopauzou (8,7 % versus 1,3 %; $P < 0,01$). Denzita kostního minerálu vyjádřená pomocí Z-skóre byla u seropozitivních pacientů snížena v oblasti bederní páteře i krčku femoru, ne však při vyjádření pomocí T-skóre. Seropozitivní nemocní měli nižší plazmatické koncentrace 25/OH/- vitamínu D, kalcium a vyšší plazmatické koncentrace parathormonu než jedinci seronegativní.

Závěr: Screening na celiakii u osteoporosy nejasné etiologie by se měl omezit na nemocné bez klasických rizikových faktorů (nižší věk, premenopauzální stav, mužské pohlaví) osteoporózy. K identifikaci rizikových skupin ve vztahu k celiakii by měly být použity výsledky denzitometrického měření vyjádřené pomocí Z-skóre.

Bone. 2007 Sep;41(3):366–70.

Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children.

Munns CF, Rajab MH, Hong J, Briody J, Högl W, McQuade M, Little DG, Cowell CT.

Při podání kyseliny zoledronové dětem v dávce 0,02–0,025 mg/kg byl zaznamenán častý výskyt hypokalcemie a „flu-like“ příznaků. Autoři hodnotili tyto ukazatele u 63 dětí s různými chorobami léčených zoledronátem v úvodní dávce 0,0125 mg/kg. Ke statistickému zpracování použili Mann-Whitneyův U test, χ^2 -kvadrát a Fisherův test.

Výsledky: V porovnání s vyšší dávkou došlo při použití 0,0125 mg/kg kyseliny zoledronové k poklesu výskytu a intenzity hypokalcemie, výskyt flu-like symptomů se nezměnil. Ve skupině s nízkou dávkou zoledronátu byly příznaky chřipky spojeny s akutní zánětlivou reakcí. Děti, u nichž došlo k hypokalcémii, dostaly ve vztahu ke svému body mass indexu a tělesnému povrchu vyšší dávku.

Závěr: Snížení úvodní dávky kyseliny zoledronové vede u dětí k poklesu výskytu následné hypokalcemie a tedy ke zvýšení bezpečnosti. Snížit incidenci hypokalcemie může do budoucna dávkování přípravku podle body mass indexu nebo povrchu těla namísto tělesné hmotnosti.

Am. J. Clin. Nutr. 2007 Jun;85(6):1586–91.

Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial.

Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP.

Autoři zkoumali účinek suplementace kalcie a kalcie s vitamínem D na riziko výskytu karcinomu. Studie probíhala čtyři roky a zúčastnilo se jí 1 179 náhodně vybraných zdravých postmenopauzálních žen nad 55 let věku. Prvým sledovaným ukazatelem byla incidence zlomenin, druhým pak výskyt karcinomu. Účastnice vytvořily náhodným výběrem tři skupiny. V jedné dostávaly denně 1 400–1 500 mg kalcia; ve druhé tutéž dávku kalcia plus 1 100 IU vitamínu D a třetí skupina dostávala placebo.

Výsledky: Incidence karcinomu byla ve skupině s kalcie a vitamínem D nižší než ve skupině kontrolní ($P < 0,03$). Při použití logistické regresní metody dosáhlo nekorigované relativní riziko (RR) karcinomu ve skupině s kalcie a vitamínem D 0,402 ($P = 0,01$) a ve skupině s kalcie 0,532 ($P = 0,06$). Pokud byla analýza omezena pouze na karcinomy diagnostikované po prvních

dvanácti měsících studie, RR pro Ca + D kleslo na 0,232 (CI: 0,09, 0,60; $P < 0,005$), u skupiny suplementované pouze kalcie se však nezměnilo. Mnohočetná logistická regrese prokázala, že jak terapie, tak sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D jsou nezávislémi prediktory rizika karcinomu.

Závěr: Saturace organismu kalcie a vitamínem D u postmenopauzálních žen významně snižuje riziko výskytu jakéhokoli typu karcinomu.

Mayo Clin. Proc. 2007 Jun;82(6):719–24.

Fluoride-related bone disease associated with habitual tea consumption.

Hallanger Johnson JE, Kearns AE, Doran PM, Khoo TK, Wermers RA.

Získaná osteoskleróza je vzácná porucha formace kosti, ale je třeba na ni myslet u dospělých se sklerotickými kosti nebo zvýšenou denzitou kostního minerálu. U takových pacientů nutno uvažovat o malignitě, hepatitidě C nebo fluoróze. Autoři popisují 4 nemocné, kteří prošli Metabolic Bone Disease Clinic od května 1997 do července 2006. Jejich kostní choroba byla důsledkem chronické expozice fluoridům díky excesivnímu pití čaje. U tří z nich dosahovaly sérové koncentrace fluoridu toxické hranice (více než 15 $\mu\text{mol/l}$). Ačkoli se jejich klinické příznaky lišily, všichni čtyři měli nečekaně zvýšenou denzitu kostního minerálu v oblasti páteře, která byla úměrně vyšší než denzita v oblasti kyčle. Ostatní příznaky spočívaly v gastrointestinálních symptomech typu nevolnosti, zvracení a ztráty hmotnosti; měli bolesti v dolních končetinách, někdy spojené se stresovou zlomeninou; známky renální insuficience a zvýšenou plasmatickou aktivitu alkalické fosfatázy. Čaj je snadno dostupný a přitom často obsahuje vysokou koncentraci fluoridů. Návykové a nutkavé pití čaje spolu se sníženou funkcí ledvin může vést k nadměrnému přívodu a akumulaci fluoridů. Rozbor případů ukázal, že s fluoridy spojená kostní choroba patří do diferenciální diagnostiky u každého nemocného s hutnými kostmi či gastrointestinálními příznaky a nadměrným pitím čaje v anamnéze. Exces fluoridů by měl být v podstatě uvažován u všech pacientů s anamnestickým údajem o nadměrné konzumaci čaje, již pro svou zálužnost a zcela nespecifické klinické příznaky.

Osteoporos Int. 2007 Jul;18(7):931–42.

Comparison of dried plum supplementation and intermittent PTH in restoring bone in osteopenic orchidectomized rats.

Bu SY, Lucas EA, Franklin M, Marlow D, Brackett DJ, Boldrin EA, Devareddy L, Arjmandi BH, Smith BJ.

Autoři se věnovali sledování vlivu sušených švestek na zmírnění ztráty kostní hmoty u osteopenických orchidektomovaných krysk a porovnání tohoto vlivu s účinkem parathormonu. Padesát půlročních krysk samců kmene Sprague Dawley podstoupilo orchidektomii nebo simulovanou operaci. Za 90 dní u nich byla potvrzena ztráta kostní hmoty. Orchidektomovaní byli rozděleni na podskupinu s normální dietou, stravou s 25 % sušených švestek nebo skupinu léčenou parathormonem po 90 dní.

Výsledky: V porovnání s normální dietou vedly sušené švestky k 11 % nárůstu denzity kostního minerálu ve femuru a obratlech. BMD se u skupiny léčené parathormonem zvýšila o 20,7 % (obratle) a o 17,9 % (femur). Oproti kontrolní skupině objem kostních trámčů v obratlech a jejich počet na sušených švestkách stoupl a klesala separace trabekul, a to podobně jako při užití parathormonu. V oblasti femuru došlo k podobné alteraci kosti jako v obratlech, ale sušené švestky nebyly tak účinné. Síla kortexu se při sušených švestkách zlepšuje, tento účinek parathormon dále zvyšuje. Sušené švestky způsobují pokles kalcie a deoxypyridinolu v moči, ale neovlivňují alkalickou fosfatázu ani osteocalcin.

Závěr: Ačkoli stupeň zlepšení se s ohledem na všechny hodnocené parametry účinku parathormonu nevyrovnal, sušené švestky jsou schopny zvrátit ztrátu kostní hmoty, způsobenou orchidekto-mií. Mechanismus tohoto děje bude třeba dále zkoumat.

J Clin Densitom. 2007 Jul-Sep;10(3):259–65.

The correction of BMD measurements for bone strontium content.
Blake GM, Fogelman I.

Strontium ranelát je novým přípravkem k léčbě osteoporózy. V porovnání s jinými způsoby léčby, např. bisfosfonáty, zde terapii provází významný nárůst denzity kostního minerálu (BMD). Značnou část vzestupu BMD během léčby strontiem však představuje fyzikální jev způsobený intenzivnějším zeslabením rtg paprsků díky akumulaci strontia v kostní tkáni. Cílem této práce bylo určit podíl obsahu strontia na celkový vzestup BMD vyhodnocením procenta F změny BMD vysvětlitelné přítomností strontia v kosti. Hodnota F pod 100 % znamená průkaz anabolického účinku strontia jakožto dalšího faktoru přispívajícího k celkovému vzestupu BMD. Studie směsí strontium hydroxyapatitu (SrHA) a kalcium hydroxyapatitu (CaHA) vyšetřených různými denzitometry ukázaly, že 1% molární poměr SrHA/(CaHA+SrHA) způsobuje 10% přecenění BMD. Korekce denzitometrického nálezu na páteři závisí na znalosti dvou dalších faktorů: (1) měření obsahu strontia ve vzorcích kostních biopsií oblastí crista iliaca a (2) na poměru obsahu strontia v části skeletu měřené denzitometrem vůči obsahu strontia v oblasti crista iliaca. Tyto údaje byly získány studiemi na pokusných zvířatech. Autoři využili poznatků z pokusů na psech a opicích k určení hodnoty F pro jeden, dva nebo tři roky terapie ranelátem strontia. U opic činila hodnota F 75–80 %, u beagů přibližně 100 %. Ačkoli F může klesat až ke 40 %, nejpravděpodobnější je hodnota 75 % nebo vyšší. Je zřejmé, že v problematice korekce hodnot BMD při léčbě strontiem je mnoho nejasností. Nejdůležitější z nich je odvození množství strontia v denzitometricky vyšetřovaném místě z nálezů bioptických vzorků z crista iliaca.

Pediatr Nephrol. 2007 Sep;22(9):1291–5.

Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children.

Stojanović VD, Milosević BO, Djapić MB, Bubalo JD.

Cílem studie bylo posoudit vztah mezi idiopatickou hyperkalcurií (IH) a infekcí močových cest (urinary tract infection, UTI) u dětí. Prospektivní studie se zúčastnilo 75 nemocných s UTI (bez malformace močových cest, bez litíazy) a jako kontrolní skupina sloužilo 30 zdravých dětí. Ve skupině dětí s UTI mělo IH 21 % (n = 16/75), zatímco v kontrolní skupině to bylo pouze 7 % (n = 2/30) – p < 0,05. Opakovaná UTI postihla 33 % dětí (n = 25/75), u 67 % (n = 50/75) byla diagnostikována poprvé. V podskupině dětí s opakovanou UTI byla zachycena IH ve 44 % (n = 11/25), u dětí s prvou atakou UTI jen v 10 % (n = 5/50) případů (p < 0,05). Zpracování mnohočetnou regresní analýzou ukázalo, že klinické a laboratorní parametry (opakovaná UTI, dysurie, mikroskopická hematurie) mohou předpovědět diagnózu IH u 80 % pacientů a vyloučit IH u 87 % případů. Podle mínění autorů je IH významným faktorem přispívajícím k UTI, zejména k opakovaným UTI u dětí.

N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1809–22.

Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis.

Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink

P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR.

HORIZON Pivotal Fracture Trial.

Jednorázová infuze kyseliny zoledronové snižuje během roku kostní obrat a zlepšuje denzitu kostního minerálu u postmenopauzálních žen s osteoporózou. Autoři sledovali účinek léčby kyselinou zoledronovou na riziko zlomenin při podání jednou ročně po dobu tří let.

Metodika: Studie byla randomizovaná, dvojité zaslepená a placebo kontrolovaná. 3 889 nemocných (průměrný věk 73 let) dostalo jednorázovou 15minutovou infuzi 5 mg kyseliny zoledronové a 3 876 pacientů obdrželo na začátku, po 12 měsících a po dvou letech placebo. Všichni byli sledováni po dobu 36 měsíců. Primárním cílem bylo sledování vzniku nových zlomenin obratlů (u nemocných bez další antiosteoporotické léčby) a proximálního femuru (u všech nemocných).

Výsledky: Léčba kyselinou zoledronovou po dobu tří let snížila riziko morfometrické fraktury obratlů o 70 % ve srovnání s placebem (3,3 % u kyseliny zoledronové, naproti tomu 10,9 % u placebo skupiny; RR 0,30; 95 % interval spolehlivosti 0,24–0,38). Riziko zlomeniny proximálního femuru bylo sníženo o 41 % (kyselina zoledronová 1,4 %; placebo skupina 2,5 %; riziko 0,59; 95% interval spolehlivosti 0,42–0,83). Použití kyseliny zoledronové bylo též spojeno s významným zlepšením denzity kostního minerálu a změnou ukazatelů kostního metabolismu. Frekvence nežádoucích účinků včetně změn funkcí ledvin, se mezi skupinami nelišila. Faktorem však zůstává, že závažné fibrilace síní se častěji vyskytly ve skupině s kyselinou zoledronovou (50 versus 20 nemocných, P < 0,001).

Závěry: Infuzní podání kyseliny zoledronové jednou v roce během tříletého sledování významně snižuje riziko všech typů zlomenin u postmenopauzálních žen s osteoporózou.

Bone. 2007 Jul;41(1 Suppl 1):S13–9.

Where do we stand on vitamin D?

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B.

Metaanalýza studií z roku 2005 ukázala, že podávání cholekalciferolu v dávce 700–800 IU denně nebo 100 000 IU každé čtyři měsíce spolu s kalcielem nebo bez něj by mělo významně snížit riziko zlomeniny proximálního femuru a ostatních nonvertebrálních fraktur ve srovnání s placebem. Dávky 400 IU vitamínu D v tomto smyslu účinné nebyly. Významný vztah autoři našli mezi vyššími plazmatickými koncentracemi 25-hydroxyvitamínu D u léčebných skupin a snížením rizika zlomeniny, přičemž minimální střední účinná hodnota byla 74 nmol/l. Epidemiologické údaje o denzitě kostního minerálu a pevnosti kostí dolních končetin existenci této prahové hodnoty podporují. Validní studie, v nichž bylo použito 700–800 IU vitamínu D3, popisují u seniorů v kolektivních zařízeních pokles rizika pádu o 35–65 %. Od roku 2005 se účinkem vitamínu D na riziko pádu a fraktury zabývalo několik prací. Avšak jejich interpretaci brání užití různých dávek vitamínu D, odlišné způsoby suplementace (D3 nebo ergokalciferol D2), nedůslednost v užívání preparátu, současná aplikace doplňků mimo protokol studie, nezaslepení studie, krátká doba sledování a/nebo odlišný profil rizika sledovaných skupin. V nedávno publikovaných studiích možná použití méně účinného vitamínu D2 nebo příliš nízké dávky D3 (400 IU) zabránilo dosažení žádoucí hodnoty alespoň 75 nmol/l. Lze říci, že v současné době platí: 1. Adherence k léčbě pod 60 % nemá na riziko zlomenin vliv ani při podávání 800 IU D3 denně s kalcielem. 2. Použití vitamínu D2 nevede u seniorů v kolektivních zařízeních k poklesu fraktur v žádné popisované dávce.