

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., PhD., Warszawa, PL

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.,

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

VYDAVATEL:



Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. 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 Nevečeřalová

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Pod Děkankou 82, Praha 4

e-mail: pfc@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 inzercí. Současně

si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy

článků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archi-

vovány v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce

obrazovou dokumentaci.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopíí, nahrávek či informačních databází).



OBSAH

PŮVODNÍ PRÁCE

Vliv vysokoproteinové diety a diety se zvýšeným obsahem glutaminu na metabolismus kostí potkanů

3

K. Josefová, I. Gradošová, H. Živná, K. Doubková, M. Holeček, P. Živný, V. Palička

Longitudinální sledování změn denzity kostního minerálu u nemocných se systémovým lupus erytematodes

9

M. Žurek, P. Horák, A. Smržová, M. Skácelová

Možnost využití celotelovéj denzitometrie u pacientov s metabolickým syndrómom – meranie telesného tuku

26

K. Brázdilová, Z. Killinger, J. Payer

Vliv řízené pohybové aktivity na posturální stabilitu u osob s osteoporózou

30

M. Janura, Z. Krhutová, P. Novosad, Z. Svoboda

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Kostní hmota u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

18

K. Brábníková Marešová

INFORMACE

Ze světové literatury

35

ZPRÁVA

Zpráva o činnosti výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) za uplynulé funkční období (2006–2009)

40

J. Rosa

Zpráva pokladníka výboru SMOS ČLS JEP za období 1. 1. 2006–30. 6. 2009

43

P. Kasalický

Zpráva revizní komise SMOS

43

Š. Kutílek

Obrazek na titulní straně: Pacientka s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou s mnohočetnými kompresivními zlomeninami obratlových těl Th12, L1,2,3 a L5 [z archivu MUDr. Václava Vyskočila, PhD.]

MEDA

NOVARTIS

MSD

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, UK

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.,
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 Nevečeřalová

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.

Pod Děkanou 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

ORIGINAL ARTICLE

- Effect of high-protein diet and high-glutamine diet on bone metabolism in rats** 3
K. Josefová, I. Gradošová, H. Živná, K. Doubková, M. Holeček, P. Živný, V. Palička
- Longitudinal study of bone mineral density changes in patients with systemic lupus erythematosus** 9
M. Žurek, P. Horák, A. Smržová, M. Skácelová
- Potential use of total body densitometry in metabolic syndrome patients – body fat measurements** 26
K. Brázdilová, Z. Killinger, J. Payer
- Effect of controlled physical activity on the postural stability of osteoporotic patients** 30
M. Janura, Z. Krhutová, P. Novosad, Z. Svoboda

REVIEW

- Bone mass in patients with juvenile idiopathic arthritis** 18
K. Brábníková Marešová

INFORMATION

- News from around the world** 35

NEWS

- The Czech Society for Metabolic Skeletal Diseases (SMOS) Board activity report (2006–2009)** 40
J. Rosa
- The SMOS Treasurer's report (1 January 2006–30 June 2009)** 43
P. Kasalický
- The SMOS Audit Committee report** 43
Š. Kutílek

Cover page: Patient with glucocorticoid induced osteoporosis with multiple compressive fracture of vertebral body Th12, L1,2,3 et L5 [file image MUDr. Václav Vyskočil, PhD.]

Vliv vysokoproteinové diety a diety se zvýšeným obsahem glutaminu na metabolismus kostí potkanů

K. JOSEFOVÁ¹, I. GRADOŠOVÁ¹, H. ŽIVNÁ³, K. DOUBKOVÁ¹, M. HOLEČEK²,
P. ŽIVNÝ¹, V. PALIČKA¹

¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Hradec Králové

²Ústav fyziologie, Univerzita Karlova v Praze, LF v Hradci Králové

³Radioizotopové laboratoře a Vivárium, Univerzita Karlova v Praze, LF v Hradci Králové

SOUHRN

K. Josefová, I. Gradošová, H. Živná, K. Doubková, M. Holeček, P. Živný, V. Palička: **Vliv vysokoproteinové diety a diety se zvýšeným obsahem glutaminu na metabolismus kostí potkanů**

Cílem studie bylo sledovat vliv vysokoproteinové diety a diety obohacené o glutamin na metabolismus kostí u potkanů.

Materiál a metody: Samci potkanů kmene Wistar byli rozděleni do 3 skupin po 6 zvířatech a po dobu 16 týdnů krmeni různými dietami. 1. kontrolní skupina (KO): standardní laboratorní dieta (SLD), 2. skupina (HPD): SLD obohacená o kasein a 3. skupina (GLN): SLD obohacená o glutamin. V séru byly stanoveny ukazatele kostní novotvorby – osteokalcin (OC) a N-terminální propeptid prokolagenu typu I (PINP) a ukazatel kostní resorpce – C-terminální telopeptid kolagenu I (ICTP). Kostní minerální hustota (BMD) byla změněna denzitometricky (DXA).

Výsledky: Koncentrace ICTP u GLN poklesla o 33 % ($p < 0,05$), koncentrace OC, PINP a BMD ocasních obratlů byly mírně sniženy, naopak BMD femuru byla mírně zvýšená vs. KO. Hodnoty ICTP, PINP a BMD ocasních obratlů u HPD také mírně poklesly vs. KO.

Závěr: Skupiny GLN a HPD měly snižené hodnoty ukazatelů kostního obratu, které se projeví poklesem BMD ocasních obratlů.

Klíčová slova: glutamin, osteokalcin, N-terminální propeptid prokolagenu I, C-terminální telopeptid kolagenu I, kostní denzita

SUMMARY

K. Josefova, I. Gradosova, H. Zivna, K. Doubkova, M. Holecek, P. Zivny, V. Palicka: **Effect of high-protein diet and high-glutamine diet on bone metabolism in rats**

The aim of this study was to investigate the effect of high-protein and high-glutamine diet on bone metabolism in rats.

Material and methods: Male Wistar rats were divided into 3 groups of 6 animals and for 16 weeks were fed different diets. 1. group (KO): standard laboratory diet (SLD), 2. group (HPD): high-protein diet with casein, 3. group (GLN): glutamine-enriched diet. We assayed marker of bone resorption – C terminal telopeptide of collagen I (ICTP) and markers of bone formation- osteocalcin (OC) and N-terminal propeptide of procollagen I (PINP) by enzyme immunoassay (ELISA). Bone mineral density (BMD) was measured by dual energy X-ray absorptiometry (DXA).

Results: Concentration of ICTP significantly ($p < 0.05$) decreased by 33 % in GLN vs. KO. Concentration of OC, PINP and BMD in tail decreased, BMD in femur increased in GLN vs. KO and in HPD decreased ICTP, PINP and BMD in tail vs. KO, but not significantly.

Conclusion: GLN and HPD groups had decreased markers of bone turnover which contributed to decreased in tail BMD.

Keywords: glutamine, osteocalcin, N-terminal propeptide of procollagen I, C-terminal telopeptide of collagen I, bone density

Osteologický bulletin 2010; 15(1):3–8

Adresa: Mgr. Klára Josefová, Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: svejkovskak@lfhk.cuni.cz

Došlo do redakce: 18. 12. 2009

Přijato k tisku: 9. 3. 2010

Úvod

Vysokoproteinová dieta (high-protein diet, HPD) je dieta se zvýšeným obsahem proteinů, např. kaseinu, mléčných proteinů nebo proteinů ze syrovátky, ale patří sem také dieta obohacená o glutamin (GLN) nebo větvené aminokyseliny, jako jsou valin, leucin a isoleucin. Suplementace proteinů se využívá nejen k regeneraci a růstu svalové hmoty a ke zlepšení fyzického výkonu v kulturistice [1] nebo v atletice [2], ale také k léčbě závažných proteokatabolických stavů, jako jsou popáleniny, krvácení, sepse [3] a též u pacientů po transplantaci kostní dřeně [4,5].

Z těchto důvodů se autoři mnoha studií zabývají vlivem HPD na syntézu proteinů v kosterním svalstvu, játrech a jejunu a jejím vlivem na imunitní systém. Zatím ale bylo provedeno jen několik studií sledujících vliv HPD na kostní hmotu, a to jak u zdravých, tak nemocných zvířat či lidí [4–11].

Kasein je fosfoprotein mléka, který vytváří během trávení kaseinové fosfopeptidy, u kterých se předpokládá, že usnadňují absorpci vápníku a stimulují mineralizaci kosti [6].

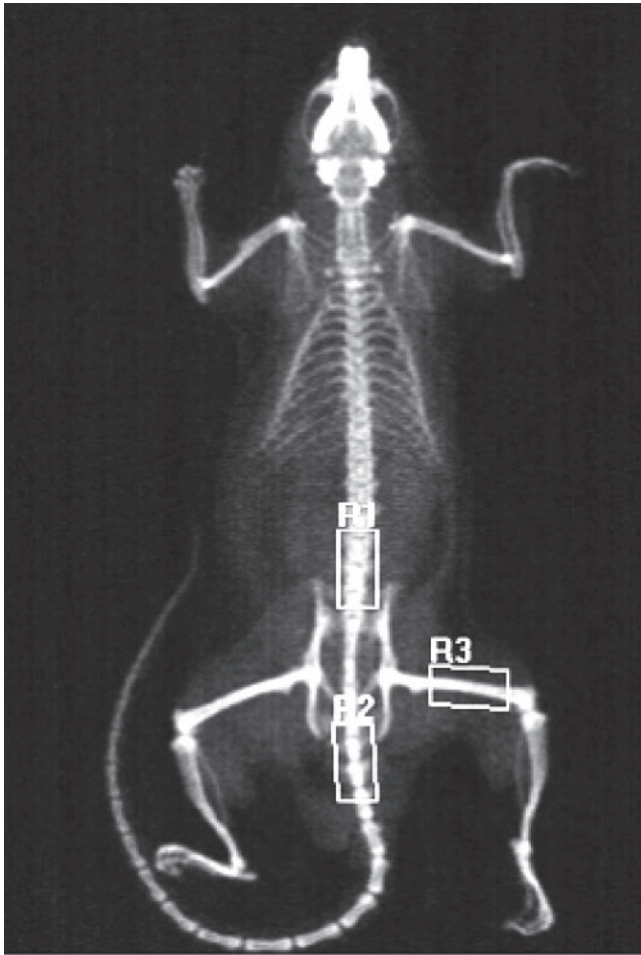
Glutamin je aminokyselina neesenciální, která je součástí proteinů lidského těla. Podílí se na udržování dusíkové rov-

nováhy v organizmu a má také významnou funkci při detoxikaci amoniaku [12]. Glutamin poskytuje dusík pro řadu biosyntéz, slouží jako prekurzor pro syntézu purinových a pyrimidinových nukleotidů a nukleových kyselin, jako je ATP [13]. Glutamin je prekurzorem pro syntézu antioxidantu glutathionu, který chrání buňky před působením volných radikálů [5,14].

Kostní metabolismus je běžně hodnocen stanovením koncentrací kostních markerů v plazmě nebo v séru. Jako základní ukazatel pro hodnocení kostní resorpce byl stanoven

Obr. 1

Denzitometrický sken potkana s vyznačenými oblastmi měření BMD



Tabulka 1

Hodnoty kostní minerální hustoty (BMD)
 KO – kontrolní skupina, HPD – skupina
 s vysokoproteinovou dietou, GLN – skupina s dietou
 se zvýšeným obsahem glutaminu, R1 – bederní obratle,
 R2 – ocasní obratle, R3 – stehenní kost

BMD (g/cm ²)	KO	HPD	GLN
R1	0,231 ± 0,014	0,236 ± 0,020	0,233 ± 0,019
R2	0,245 ± 0,022	0,230 ± 0,010	0,232 ± 0,016
R3	0,218 ± 0,025	0,217 ± 0,030	0,239 ± 0,021

karboxyterminální telopeptid kolagenu I (C-terminal telopeptide of collagen I, ICTP), který se uvolňuje z C-terminálního konce kolagenu při jeho degradaci. ICTP je pro svou malou molekulu (9–20kDa) vylučován ledvinami, tudíž jejich funkce ovlivňuje koncentraci ICTP v plazmě [15].

Novotvorba kosti byla hodnocena pomocí aminoterminálního propeptidu prokolagenu typu I (N-terminal propeptide of procollagen I, PINP). PINP je ukazatelem časně novotvorby kostní tkáně, jeho molekula je bohatá na prolin tvořený z glutamátu [12] a hydroxyprolin [16]. Kolagen typu I vzniká v osteoblastech ve formě prokolagenu. Během syntézy kolagenu jsou z amino- a karboxy-terminálních částí prokolagenové molekuly odštěpeny pomocí specifických endoproteáz propeptidy a ty jsou následně uvolněny do krevního oběhu [17]. Koncentrace cirkulujícího PINP je tedy přímo úměrná množství nově vytvořeného kolagenu a množství následně mineralizované kostní matrix. Hojně se tento ukazatel využívá k monitorování účinnosti terapie u osteoporotických pacientů, především jejího osteoanabolického účinku. Ve studiích na potkanech se ukázal jako vhodný marker k posouzení kostní novotvorby [18,19].

Osteokalcin (OC) je nekolagenní protein syntetizovaný osteoblasty, osteocyty a odontoblasty s krátkým biologickým poločasem 4 minuty [20]. Syntéza OC je závislá na vitamínu K [21] a aktivní formě vitamínu D, kalcitriolu [22]. Osteoblasty syntetizují intaktní OC, který se váže na hydroxyapatit kostní matrix pomocí zbytků gamma-karboxyglutamových kyselin. Kromě intaktního OC lze v plazmě nalézt fragmenty OC vzniklé intracelulárními procesy nebo degradací v cirkulaci (C fragment, N-fragment, N-MID fragment a MID-fragment). Osteokalcin, který je považován za specifický marker pozdní diferenciace osteoblastů, je indukován až po expresi alkalické fosfatázy (ALP) a kolagenu I. Nicméně ve studii Ivaska et al. [23] byl osteokalcin považován nejen za marker kostní novotvorby, ale i resorpce. OC se totiž váže na hydroxyapatit kostní matrix, a může být tedy uvolňován do cirkulace nejen během syntézy kosti, ale také během odbourávání kosti.

Stav kostní tkáně byl dále hodnocen pomocí zobrazovací neinvazivní metody – denzitometrie, která měří hustotu kostní hmoty pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA). Výsledek je vyjádřen jako minerální hustota kosti (bone mineral density, BMD) s jednotkami g/cm². U lidí se kromě celotělové denzitometrie, měří BMD především v oblasti bederních obratlů, proximálního femuru (krček femuru) a distálním předloktí. Kostní minerální hustota je u potkanů nejčastěji měřena v oblasti femuru (diafýza nebo celý femur), bederních a ocasních obratlů, ale je možná i celotělová denzitometrie. K měření je používán speciální software pro malá zvířata, který je součástí DXA přístroje používaného v klinické praxi.

Užívání doplňků stravy k podpoře růstu svalové hmoty, ať již výše zmíněných nebo jiných, se v posledních letech stalo velmi populární mezi všemi věkovými kategoriemi a to převážně u mužů. V této studii vycházíme z předpokladu, že změny ve svalové hmotě by měly být provázeny změnami ve struktuře kostní tkáně. Pro zjištění účinku samotné diety byli v této studii použiti zdraví dospělí samci potkanů, u kterých není metabolismus kostí negativně ovlivněn ani nedo-

statkem anabolických hormonů, ani jiným patologickým stavem. Cílem této studie bylo zodpovědět otázku, zda HPD s kaseinem nebo dieta obohacená o glutamin bude pro kostní tkáň prospěšná či naopak škodlivá.

Materiál a metody

Dieta: Diety byly připraveny ze sypké standardní diety pro hlodavce (ST-1, VELAS, Lysá nad Labem). Kontrolní dieta byla bez obohacení (SLD), vysokoproteinové diety byly obohaceny o kasein nebo o glutamin. V dietě SLD bylo 24 % dusíkatých látek, v dietě s kaseinem a glutaminem jejich podíl stoupl o 50 %, což odpovídá 36 % aminokyselin ve volné či vázané formě. Směs byla smíchána s malým množstvím vody, která byla obarvena potravinářskými barvami ke snadnějšímu rozpoznání jednotlivých diet. Pomocí mlýnku byly vytvořeny válečky, které byly sušeny v sušičce při teplotě 55 °C. Takto připravená dieta byla skladována na chladném a suchém místě.

Zvířata: Protokol pokusu byl schválen Odbornou komisí na ochranu zvířat proti týrání LFUK v Hradci Králové. Samci potkanů kmene Wistar (Biotest s. r. o., Konárovice) byli rozděleni do 3 skupin po 6 zvířatech. První skupinu (KO) tvořila kontrolní zvířata, která byla krmena standardní laboratorní dietou (SLD), druhá skupina s vysokoproteinovou dietou (HPD) byla tvořena zvířaty krmenými SLD obohacenou o kasein (100 g SLD + 19,7 g kaseinu), zvířata ve třetí skupině (GLN) byla krmena SLD obohacenou o glutamin (100 g SLD + 16,6 g GLN). Zvířata byla chována za standardních podmínek (12 hodin/12 hodin světlo/tma, teplota 22 ± 2 °C, vlhkost 30–70 %), živena dietami a pitnou vodou *ad libitum* po dobu 16 týdnů. Každý druhý den byla zvířata vážena a byla zaznamenávána spotřeba diety. Noc před usmrcením byla zvířatům odebrána dieta. Zvířata byla usmrcena odběrem krve z bifurkace břišní aorty v celkové anestézii parami éteru ve funkční digestoři.

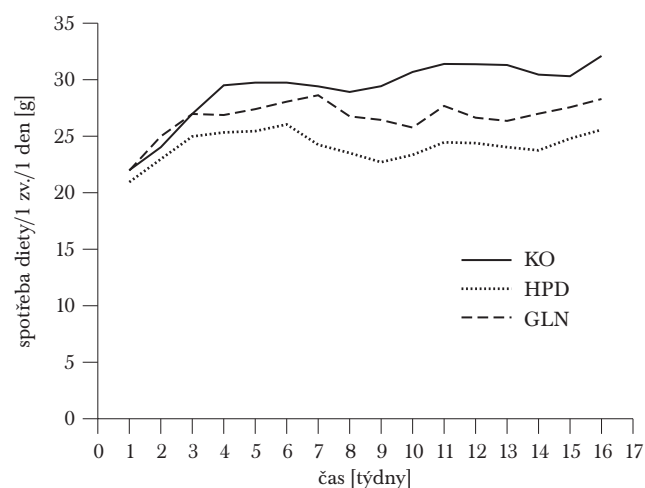
Odběr vzorku: Krev získaná z bifurkace břišní aorty byla centrifugována při 3 500 otáčkách/min. po dobu 10 minut k získání séra. Sérum bylo zamraženo na –70 °C až do doby analýzy. Po vyjmutí vnitřních orgánů byla zvířata zažita a následně byla změřena kostní minerální denzita. Poté byly zvířatům vyjmuty oba femury, obě tibie a část ocasních obratlů. Vyjmuté kosti byly zabaleny do gázy zvlhčené fyziologickým roztokem a v plastovém sáčku zamraženy na –70 °C až do dalšího zpracování.

Osteologické vyšetření: Kostní minerální hustota byla změřena v Osteocentru Fakultní nemocnice v Hradci Králové pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA; QDR-4500A Elite; Hologic, Waltham, MA, USA). Kostní minerální denzita (BMD, g/cm²) byla měřena ve třech částech těla potkana: oblast diafýzy stehenní kosti, oblast bederních a ocasních obratlů (obr. 1). Všechna měření byla provedena s použitím softwaru s vysokou rozlišovací schopností určeného pro měření malých zvířat.

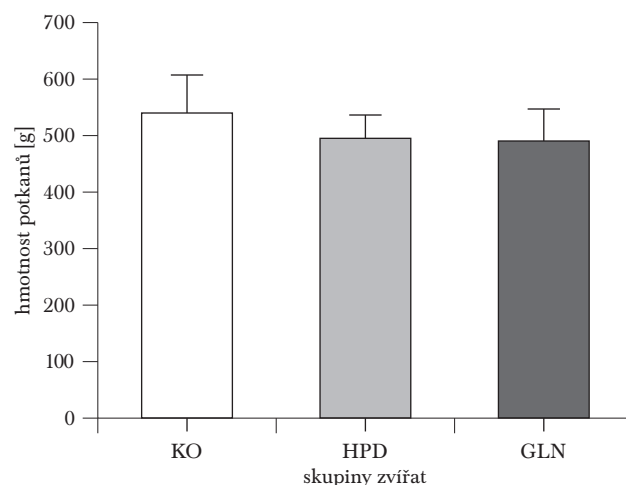
Biochemická analýza: V séru byly pomocí enzymoimunoanalytické metody (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA) stanoveny základní markery kostního metabolismu. Kostní novotvorba byla hodnocena stanovením koncentrace osteokalcinu (OC, µg/l, Immunodiagnostic Systems Ltd, Velká Británie) a aminoterminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP, µg/l, Immunodiagnostic

Systems Ltd, Velká Británie). Kostní resorpce byla hodnocena pomocí karboxyterminálního telopeptidu kolagenu I (ICTP, µg/l, Immunodiagnostic Systems Ltd, Velká Británie). Metoda ELISA, která byla použita pro stanovení kostních markerů, je kompetitivní enzymoimunoanalýza, ve které soutěží antigen přítomný v analyzovaném vzorku s antigenem značeným enzymem o vazebná místa na specifické protilátce. Intenzita vzniklého zbarvení je nepřímě úměrná koncentraci markeru ve vzorku. Mez detekce pro ICTP je 2 µg/l a 50 µg/l pro OC. Pro PINP není mez detekce výrobcem uvedena.

Graf 1
Spotřeba diety v průběhu pokusu přepočítaná na 1 zvíře na 1 den (g)
KO – kontrolní skupina, HPD – skupina s vysokoproteinovou dietou, GLN – skupina s dietou se zvýšeným obsahem glutaminu



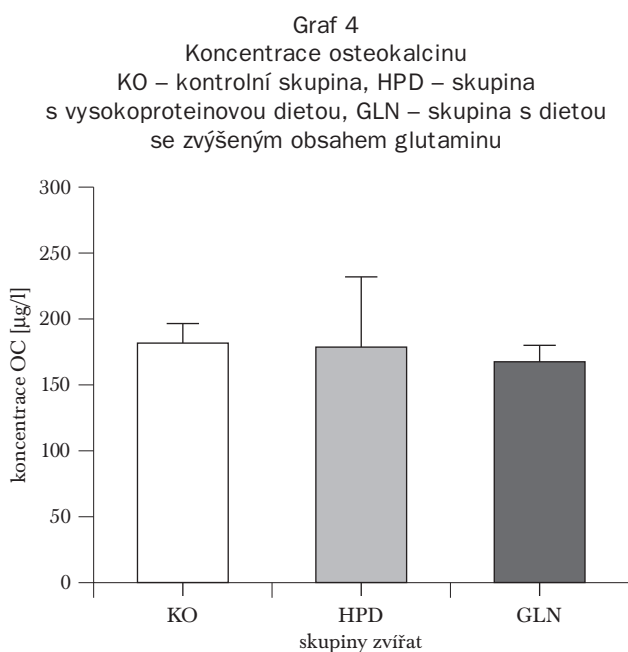
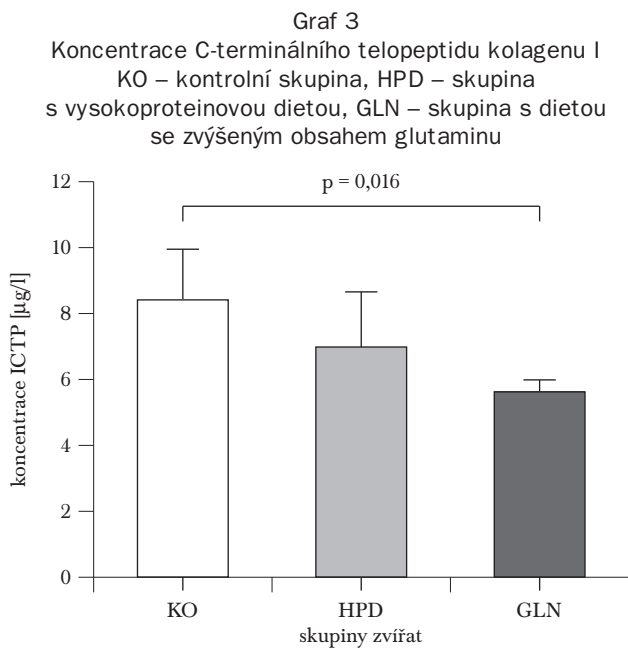
Graf 2
Tělesná hmotnost potkanů
KO – kontrolní skupina, HPD – skupina s vysokoproteinovou dietou, GLN – skupina s dietou se zvýšeným obsahem glutaminu



Statistická analýza: Statistická analýza byla provedena použitím softwaru SigmaStat 3.1 Jandel Scientific® (San Rafael, CA, USA). Významnost jednotlivých diet byla hodnocena One-Way ANOVA testem. Data byla prezentována jako průměr \pm směrodatná odchylka (SD). Za statisticky významné byly považovány výsledky s hodnotou $p < 0,05$.

Výsledky

Výsledky všech měření mají Gaussovo rozdělení pravděpodobnosti, a jsou tedy uváděny jako průměr a směrodatná odchylka.



Spotřeba diety byla u obou experimentálních skupin zvířat s vysokoproteinovou dietou nižší než u skupiny kontrolní (graf 1).

Nárůst tělesné hmotnosti u skupiny GLN i HPD byl nižší ve srovnání s nárůstem hmotnosti kontrolní skupiny. Skupina GLN ($489,5 \pm 57,2$ g) měla o 9 % nižší nárůst tělesné hmotnosti a skupina HPD ($495,5 \pm 41,3$ g) o 8 % vs. KO ($538,8 \pm 68,3$ g, $p = 0,288$), rozdíly ale nebyly statisticky významné (graf 2).

Koncentrace ukazatele kostní resorpce ICTP byla statisticky významně snižena u skupiny GLN ($5,62 \pm 0,37$ µg/l, $p = 0,016$), a to o 33 % vs. KO ($8,42 \pm 1,53$ µg/l). Došlo i ke statisticky nevýznamnému poklesu u skupiny HPD ($6,97 \pm 1,69$ µg/l, $p = 0,220$) o 17 % vs. KO (graf 3).

Koncentrace ukazatele kostní novotvorby OC byla snižena u skupiny GLN ($167,39 \pm 12,73$ µg/l) o 8 % vs. KO ($181,80 \pm 15,10$ µg/l, $p = 0,735$), ale bez statistické významnosti. U skupiny HPD ($178,58 \pm 53,61$ µg/l) byly hodnoty shodné s kontrolou (graf 4).

U druhého ukazatele kostní novotvorby, PINP, došlo ke statisticky nevýznamnému poklesu koncentrace jak u skupiny GLN ($22,77 \pm 6,09$ µg/l) o 7 %, tak u skupiny HPD ($22,28 \pm 4,09$ µg/l) o 9 % vs. KO ($24,57 \pm 6,86$ µg/l, $p = 0,807$) (graf 5).

K poklesu BMD došlo v oblasti ocasních obratlů u skupiny GLN ($0,232 \pm 0,016$ g/cm²) o 5 % a u skupiny HPD ($0,230 \pm 0,01$ g/cm²) o 6 % vs. KO ($0,245 \pm 0,022$ g/cm², $p = 0,265$), rozdíly ale nebyly statisticky významné.

Naopak k nárůstu BMD došlo v oblasti diafýzy stehenní kosti u skupiny GLN ($0,239 \pm 0,021$ g/cm²) o 10 % ve srovnání s kontrolou ($0,218 \pm 0,025$ g/cm², $p = 0,294$), ale nárůst nebyl statisticky významný. Skupina HPD ($0,217 \pm 0,030$ g/cm²) měla výsledky shodné s kontrolou.

BMD v oblasti bederních obratlů byla téměř shodná u všech tří skupin (tabulka 1).

Diskuze

Glutamin se využívá nejen jako výživový doplněk sportovců (atletů, kulturistů) [1,2], ale také k léčbě proteokatabolických stavů (popáleniny, sepse, krvácení) [24]. Za fyziologických podmínek je hlavním místem využití glutaminu gastrointestinální trakt, ledviny, játra a v malé míře také imunitní systém. Při onemocněních s katabolickým stavem dochází k aktivaci proteolýzy a oxidaci aminokyselin s rozvětveným řetězcem (branched-chain amino acid, BCAA) v kosterním svalstvu a ke zvýšené utilizaci glutaminu ve viscerálních tkáních. Následkem je pokles hladiny glutaminu v plazmě [25]. Přestože jsou BCAA zdrojem dusíku pro syntézu alaninu a glutaminu v kosterním svalstvu, jejich koncentrace neklesají, neboť se aktivuje jejich resyntéza z ketoanalog v játrech [26]. Konečným důsledkem proteokatabolického stavu je deficit glutaminu, který vede k rozvoji negativní dusíkové bilance a k oslabením imunitní odpovědi [27], neboť hlavním místem katabolismu glutaminu se stávají lymfocyty a monocyty imunitního systému, kde slouží jako zdroj pro syntézu nukleových kyselin, proteinů a ATP [26]. Proto tedy glutamin podávaný v dietě zvyšuje počet a aktivitu buněk imunitního systému [3]. Stimulované makrofágy mají zvýšenou sekreci arginázy, čímž se zvýší poptávka po glutaminu, jakožto prekurzo-

ru pro arginin [28] a dále mají zvýšenou spotřebu redukovaného nikotinamidadeninukleotidfosfátu (NADPH), jehož zdrojem je také glutamin [3]. Z výsledků Rogero et al. [29] dále vyplývá, že glutamin je aminokyselina esenciální v procesu dělení buněk a hraje významnou roli v hematopoetické tkáni.

Z našich výsledků je patrný statisticky nevýznamný rozdíl v nárůstu hmotnosti u skupiny kontrolní ve srovnání se skupinami s dietou obohacenou o proteiny (HPD a GLN), kde byl nárůst tělesné hmotnosti nižší. Tento rozdíl je pravděpodobně způsoben sníženým příjmem potravy u skupiny HPD a GLN vs. KO, což je zřejmé z grafu 1.

Ve studii Obeid et al. [30] byla potkanům Sprague-Dawley po dobu jednoho týdne podávána dieta obohacená o glutamin (40 g glutaminu/1 kg diety). Bylo zjištěno, že glutamin stimuluje syntézu glykogenu v játrech, ale byl pozorován pouze statisticky nevýznamný pokles v příjmu potravy ve srovnání s kontrolou. Autoři se tedy domnívají, že glutamin nemá vliv na příjem potravy, protože nestimuluje syntézu glykogenu cestou přes pyruvát, která je energeticky neúčinná, což by následně vedlo k nižšímu nárůstu tělesné hmotnosti u zvířat.

Rozdíl ve výsledcích ve studii Obeid et al. [30] a v naší studii by mohl být vysvětlen použitím jiného kmene potkanů (Sprague-Dawley vs. Wistar) a také kratší dobou trvání studie (1 týden vs. 16 týdnů).

Existuje velmi málo prací, které se věnují vztahu glutaminu a metabolismu kostní tkáně.

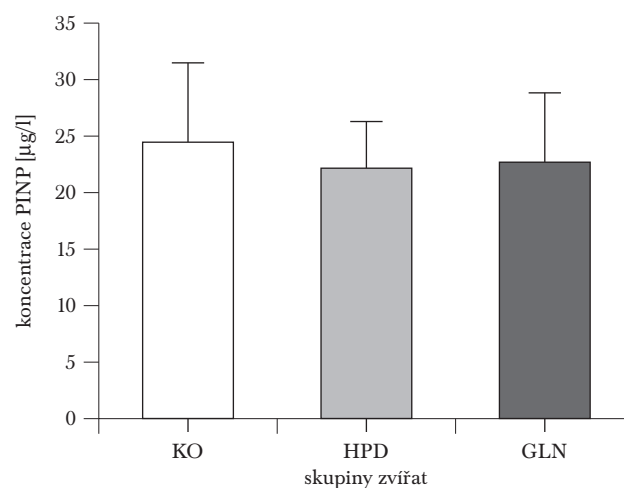
Existují ale práce, které se zabývají vztahem alfa ketoglutarátu (AKG) a kostí, kdy je známo, že AKG je prekurzorem pro syntézu glutamátu a glutaminu.

V naší studii došlo k statisticky nevýznamnému zvýšení BMD v oblasti diafýzy femuru (tvořena převážně kostí kortikální) a k mírnému snížení v oblasti ocasních obratlů (tvořených převážně kostí trabekulární) u skupiny GLN ve srovnání s KO a HPD. Výsledky měření BMD by mohly být pravděpodobně ovlivněny nižším nárůstem tělesné hmotnosti u HPD a GLN skupiny vs. KO, ale vzhledem k tomu, že rozdíly v nárůstu hmotnosti mezi skupinami nejsou statisticky významné, tak na ně neklademe větší důraz. Ve shodě s našimi výsledky došlo k nárůstu kostní minerální hustoty v oblasti kortikální i trabekulární kosti tibie a femuru i jejich mechanických vlastností po dlouhodobém podávání diety obohacené o AKG ve studiích jak na krocanech [7], tak na prasnicích [8]. Tento pozitivní efekt AKG byl prokázán nejen na kortikální kosti žeber u neonatálních samců jehňat [9], ale i na denervované tibii (model experimentální osteopenie) krocánů [10]. V této práci bylo prokázáno, že podávání AKG vede ke zvýšení koncentrace prolinu, který hraje klíčovou roli v tvorbě kolagenu [16], ale naopak k poklesu koncentrace glutaminu [10].

Osteoblasty i osteoklasty exprimují receptory pro glutamát i jeho transportér do buňky. Aktivace tohoto transportéru na osteoblastech vede k projevům zralosti a s tím spojené expresi diferenciacních markerů Cbfa1 a proteinů kostní matrix. Můžeme se domnívat, že pozitivní vliv glutaminu v dietě byl zprostředkován jeho deaminací na glutamát, který ovlivňuje anabolické změny v kostních buňkách pomocí glutamátergní inervace [8].

Podobné výsledky byly prezentovány i u lidí. Schürch

Graf 5
Koncentrace N-terminálního propeptidu prokolagenu I
KO – kontrolní skupina, HPD – skupina s vysokoproteinovou dietou, GLN – skupina s dietou se zvýšeným obsahem glutaminu



et al. [11] ve své práci sledoval vliv suplementace mléčnými proteiny na kostní hmotu u pacientů s frakturou krčku kosti stehenní. Suplementovaní pacienti měli vyšší hladiny insulinu podobného růstového faktoru-I (IGF-I), sníženou kostní ztrátu v oblasti proximálního femuru a kratší dobu hospitalizace. Naopak u potkanů 8 týdnů živených nízkoproteinovou dietou poklesla kostní minerální hustota nejdříve ve trabekulární kosti (bederní páteř, proximální a distální femur), v kortikální kosti až po 16 týdnech. Změny v BMD vedly také k poklesu pevnosti kosti [31]. Tento efekt pravděpodobně souvisí s poklesem hladiny IGF-I, což potvrzuje Bourrin et al. [32], který zjistil jak pokles IGF-I, tak i pokles osteokalcinu.

I v našem experimentu byly koncentrace ukazatele kostní novotvorby, osteokalcinu, mírně snížené u skupiny GLN ve srovnání s kontrolami i se skupinou HPD, rozdíly ale nebyly statisticky významné.

Závěr

U skupiny s dietou obohacenou o glutamin došlo ve srovnání s kontrolní skupinou k významnému poklesu koncentrace markeru kostní resorpce, ICTP, v séru a k mírnému poklesu koncentrace markerů kostní novotvorby, PINP a osteokalcinu. S tímto poklesem by mohl pravděpodobně souviset mírný pokles BMD v oblasti ocasních obratlů, kde se nachází metabolicky aktivnější trámčítá kost. Změny v koncentracích kostních markerů a BMD u skupiny s vysokoproteinovou dietou ve srovnání s kontrolou měly podobný směr jako u skupiny s dietou obohacenou o glutamin. Proč se překvapivě neobjevily změny v oblasti bederních obratlů, kde převládá trámčítá kost, a proč došlo k nárůstu BMD v oblasti diafýzy femuru s převahou kortikální kosti u skupiny GLN, zůstává nejasné. K určení vzájemných vztahů mezi vysokoproteinovou dietou nebo dietou obohacenou o glutamin a metabolismem kostí u potkanů je nutný další výzkum.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906 a MSM 0021620820.

Použité zkratky

AKG	alfa-ketoglutarát
ALP	alkalická fosfatáza
ATP	adenosintrifosfát
BCAA	aminokyseliny s rozvětveným řetězcem
BMD	minerální hustota kostí
DXA	dvouenergiová rentgenová absorpciometrie
FN	Fakultní nemocnice
GLN	glutamin
HPD	vysokoproteinová dieta
ICTP	karboxyterminální telopeptid kolagenu typu I
IGF-I	inzulinu podobný růstový faktor I
KO	kontrolní skupina zvířat
LF UK	Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
NADP+	oxidovaný nikotinamidadenindinukleotidfosfát
NADPH	redukovaný nikotinamidadenindinukleotidfosfát
OC	osteokalcin
PINP	aminoterminální propeptid prokolagenu typu I
RIL a VIV	Radioizotopové laboratoře a Vivárium
SLD	standardní laboratorní dieta
ÚKBD	Ústav klinické biochemie a diagnostiky

Literatura:

- Shimomura Y, Yamamoto Y, Bajotto G, Sato J, Murakami T, Shimomuran N, Kobayashiand H, Mawatari K. Nutritional Effects of Branched-Chain Amino Acids on Skeletal Muscle. *J Nutr* 2006;136(2):529–530.
- Gleeson M. Interrelationship between Physical Activity and Branched-Chain Amino Acids. *J Nutr* 2005;135(6):1591–1595.
- Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J Nutr* 2001;131:2515–22.
- Ziegler TR. Glutamine supplementation in bone marrow transplantation. *Br J Nutr* 2002;87, Suppl. 1:9–15.
- Mora LO, Antunes LMG, Francescato HDC, Bianco MLP. The effects of oral glutamine on cisplatin-induced genotoxicity in Wistar rat bone marrow cells. *Mutat Res* 2002;518:65–70.
- Scholz-Ahrens KE, Schrezenmeir J. Effects of bioactive substances in milk on mineral and trace element metabolism with special reference to casein phosphopeptides. *Br J Nutr* 2000;8, Suppl 1:147–153.
- Tatara MR, Pierzynowski SG, Majcher P, Krupski W, Brodzki A, Studziński T. Effect of alphaketoglutarate (AKG) on mineralisation, morphology and mechanical endurance of femur and tibia in turkey. *Bull Vet Ins Pulawy*. 2004;48:305–309.
- Andersen NK, Tatara MR, Krupski W, Majcher P, Harrison AP. The long effect of -ketoglutarate, given early in postnatal life, on bone growth and various bone parameters in pigs. *J Anim Physiol Aním Nutr* 2008;92: 519–528.
- Tatara MR, Tygesen MP, Sawa-Wojtanowicz B, Krupski, W, Majcher P, Harrison AP. Bone development: the effect of short-term alpha-ketoglutarate administration on long-term mechanical properties of ribs in ram lambs. *Small Rum Res* 2007;67:179–183.
- Tatara MR, Brodzki A, Krupski W, Śliwa E, Silmanowicz P, Majcher P, Pierzynowski SG, Studziński T. Effect of Ketoglutarate on Bone Homeostasis and Plasma Amino Acids in Turkeys. *Poult Sci* 2005; 84(10):1604–1609.
- Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein Supplements Increase Serum Insulin-Like Growth Factor-I Levels and Attenuate Proximal Femur Bone Loss in Patients with Recent Hip Fracture A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med* 1998;128:801–809.
- Holeček M. Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin. 1. vydání. Praha, Grada Publishing, a. s., 2006:286.
- Windmueller HG, Spaeth AE. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J Biol Chem* 1974;249:5070–5079.
- Cao Y, Feng Z, Hoos A, Klimberg VS. Glutamine enhances gut glutathione production. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:224–227.
- Herrmann M, Seidel MJ. The amino- and carboxyterminal cross-linked telopeptides of collagen type I, NTX-I and CTX-I: A comparative review. *Clin Chim Acta* 2008;393(2):57–75.
- Seibel MJ. Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. *Clin Biochem Rev* 2005;26(4):97–122.
- Merry AH, Harwood R, Wooley DE, Grant ME, Jackson DS. Identification and partial characterisation of the non-collagenous amino- and carboxy-terminal extension peptides of cartilage procollagen. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;71:83–90.
- Hale LV, Galvin RJ, Risteli J, Ma YL, Harvey AK, Yang X, Cain RL, Zeng Q, Frolik CA, Sato M, Schmidt AL, Geiser AG. PINP: A serum biomarker of bone formation in the rat. *Bone* 2007;40:1103–1109.
- Rissanen JP, Suominen MI, Peng Z, Morko J, Rasi S, Risteli J, Halleen JM. Short-Term Changes in Serum PINP Predict Long-Term Changes in Trabecular Bone in the Rat Ovariectomy Model. *HYPERLINK "javascript:AL_get(this, 'jour', 'Calcif Tissue Int');" Calcif Tissue Int* 2008;82(2):155–161.
- Farrugia W, Melick RA. Metabolism of osteocalcin. *Calc Tiss Internat* 1986; 39:134–138.
- Hauschka PV, Lian JB, Gallop PM. Direct identification of the calcium-binding amino acid, γ -carboxyglutamate, in mineralized tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72(10):3925–3929.
- Yoon KG, Rutledge G, Buenaga RF, Rodan GA. Charakterization of the rat osteocalcin gene: stimulation of promoter activity by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Biochemistry* 1988;27(23):8521–8526.
- Ivaska KK, Hentunen TA, Vääräniemi J, Ylipahkala H, Pettersson K, Väänänen KK. Release of Intact and Fragmented Osteocalcin Molecules from Bone Matrix during Bone Resorption in Vitro. *J Biol Chem* 2004;279(18):18361–18369.
- Newsholme E, Hardy G. Supplementation of Diets with Nutritional Pharmaceuticals. *Nutrition* 1997;13(9):837–839.
- Holeček M, Muthny T, Kovarik M, Sispera L. Simultaneous Infusion of Glutamine and Branched-Chain Amino Acids (BCAA) to Septic Rats Does Not Have More Favorable Effect on Protein Synthesis in Muscle, Liver, and Small Intestine Than Separate Infusions. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30(6):467–473.
- Holeček M. Glutamin a aminokyseliny s rozvětveným řetězcem-praktický význam jejich metabolických vztahů. *Časopis lékařů českých*. 2005;14: Supplémentum 3:9–12.
- Bistrián, BR. Dietary treatment in secondary wasting and cachexia. *J Nutr* 1999; 129:290–294.
- Murphy C, Newsholme P. Importance of glutamine metabolism in murine macrophages and human monocytes to L-arginine biosynthesis and rates of nitrite or urea production. *Clin Sci* 1998;95:397–407.
- Rogero MM, Tirapegui J, Vinolo MA, Borges MC, de Castro IA, Pires IS, Borelli P. Dietary Glutamine Supplementation Increases the Activity of Peritoneal Macrophages and Hemopoiesis in Early-Weaned Mice Inoculated with *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin. *J Nutr* 2008;138(7):1343–1348.
- Obeid OA, Bittar ST, Hwalla N, Emery PW. Effect of diet supplementation with glutamine, dihydroxyacetone, and leucine on food intake, weight gain, and postprandial glycogen metabolism of rats. *Nutrition* 2005;21(2):224–229.
- Ammann P, Bourrin S, Bonjour JP, Meyer JM, Rizzoli R. Protein undernutrition-induced bone loss is associated with decreased IGF-I levels and estrogen deficiency. *J Bone Miner Res* 2000;15(4):683–690.
- Bourrin S, Ammann P, Bonjour JP, Rizzoli R. Dietary Protein Restriction Lowers Plasma Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I), Impairs Cortical Bone Formation, and Induces Osteoblastic Resistance to IGF-I in Adult Female Rats. *Endo*. 2000;141(9):3149–3155.

Longitudinální sledování změn denzity kostního minerálu u nemocných se systémovým lupus erytematodes

M. ŽUREK, P. HORÁK, A. SMRŽOVÁ, M. SKÁCELOVÁ

III. interní klinika FN a UP Olomouc

SOUHRN

Žurek M., Horák P., Smržová A., Skácelová M.: **Longitudinální sledování změn denzity kostního minerálu u nemocných se systémovým lupus erytematodes**

Úvod: Patogeneze osteoporózy u SLE je multifaktoriální a podílí se na ní jak vlivy související přímo s vlastní chorobou, tak podávaná léčba, především glukokortikoidy.

Metody a soubor nemocných: Práce se zabývá hodnocením změny BMD při opakovaném denzitometrickém vyšetření a vztahem této změny ke klinickým a laboratorním parametrům u 51 žen (průměrný věk $41,99 \pm 15,09$ let) se SLE, z nichž bylo 29 premenopauzálních (průměrný věk $30,48 \pm 7,26$ let) a 22 postmenopauzálních (průměrný věk $57,17 \pm 6,89$ let). Z klinických parametrů byl hodnocen menopauzální status, indexy aktivity onemocnění (SLEDAI), průměrná a kumulativní dávka glukokortikoidů. Denzita kostního minerálu byla měřena přístrojem Lunar Prodigy v oblasti páteře L1–L4, oblasti krčku stehenní kosti a u distálního předloktí. Stanoveny byly markery kostní remodelace DPD (deoxyypyridinolin), ICTP (C terminální telopeptid kolagenu I), PINP (N terminální propeptid kolagenu I), osteokalcin. Výsledky byly hodnoceny popisnou statistikou, Fisherovým párovým testem a neparametrickými statistickými metodami (Mann-Whitney test, Spearmanův korelační koeficient).

Výsledky: Výskyt osteoporózy, resp. osteopenie u nemocných v celé skupině nemocných se SLE byl v oblasti L páteře 13,7 %, resp. 27,5 %, v oblasti proximálního femuru 5,9 %, resp. 45,1 %, v oblasti distálního předloktí (radius 33 %) 4,4 %, resp. 33,3 %. Při opakovaném denzitometrickém vyšetření došlo v celém souboru k poklesu BMD ve všech oblastech, v oblasti L páteře $-0,48 \pm 3,53$ %/rok, v oblasti krčku stehenní kosti $-1,20 \pm 3,22$ %/rok, v oblasti distálního předloktí (radius 33 %) $-0,19 \pm 2,88$ %/rok. Při srovnání změny BMD podskupin podle léčby bisfosfonáty byla nalezen statisticky významný rozdíl v oblasti krčku stehenní kosti s léčbou, resp. bez léčby bisfosfonáty změna BMD v oblasti krčku stehenní kosti $+0,30 \pm 2,18$ %/rok, resp. $-1,62 \pm 3,41$ %/rok ($p=0,05$). Při srovnání změny BMD v podskupinách podle menopauzy byl nalezen statisticky významný rozdíl ve změně BMD v oblasti distálního předloktí premenopauzálních, resp. postmenopauzálních žen změna BMD $+0,84 \pm 2,63$ %/rok, resp. změna BMD $-1,63 \pm 2,66$ %/rok. Průměrná dávka glukokortikoidů inverzně korelovala se změnou BMD v oblasti krčku stehenní kosti $r = -0,33$ ($p = 0,02$). Nebyl nalezen vztah mezi změnou BMD a kumulativní dávkou glukokortikoidů, aktivitou SLE (index SLEDAI) a markery kostní remodelace.

Závěr: Osteoporóza je významnou komplikací nemocných se systémovým lupus erytematodes. V průběhu choroby dochází k poklesu denzity kostního minerálu, nemocné je v tomto smyslu třeba monitorovat a zajistit nemocné profylakticky nebo léčebně.

Klíčová slova: systémový lupus erytematodes, osteoporóza

SUMMARY

Žurek M., Horák P., Smržová A., Skácelová M.: **Longitudinal study of bone mineral density changes in patients with systemic lupus erythematosus**

Background: The pathogenesis of osteoporosis in SLE is multifactorial, involving both the effects of the disease and the administered therapy, in particular glucocorticoids.

Methods and patients: The study is concerned with the assessment of BMD changes in repeated densitometric measurements and the relation between the changes and clinical and laboratory parameters in 51 females (mean age 41.99 ± 15.09 years) with SLE, of whom 29 were premenopausal (mean age 30.48 ± 7.26 years) and 22 postmenopausal (mean age 57.17 ± 6.89 years). The following clinical parameters were assessed: menopausal status, disease activity indexes (SLEDAI), and mean and cumulative doses of glucocorticoids. Bone mineral density was measured with the Lunar Prodigy System in the lumbar spine (L1–L4), femoral neck and distal forearm. Bone remodelling markers were determined – DPD (deoxyypyridinoline), ICTP (C-terminal telopeptide of type I collagen), PINP (N-terminal propeptide of type I procollagen) and osteocalcin. The results were analysed by descriptive statistics, Fisher's paired test and nonparametric statistical methods (Mann-Whitney test, Spearman's rank correlation coefficient).

Results: In the entire group of SLE patients, the prevalence rates of osteoporosis and osteopenia were as follows: 13.7 % and 27.5 %, respectively in the lumbar spine, 5.9 % and 45.1 %, respectively in the proximal femur, and 4.4 % and 33.3 %, respectively in the distal forearm (radius 33 %). Repeated densitometric measurements showed decreased BMD values in all the regions: -0.48 ± 3.53 %/year in the lumbar spine, -1.20 ± 3.22 %/year in the femoral neck, and -0.19 ± 2.88 %/year in the distal forearm (radius 33 %). The comparison of BMD changes in subgroups according to therapy with bisphosphonates revealed a statistically significant difference in the femoral neck region between therapy with bisphosphonates and therapy without bisphosphonates – the BMD changes were $+0.30 \pm 2.18$ %/year and -1.62 ± 3.41 %/year, respectively ($p = 0.05$). The comparison of BMD changes in subgroups according to menopause showed a statistically significant difference in the distal forearm between premenopausal and postmenopausal women – the BMD changes were $+0.84 \pm 2.63$ %/year and -1.63 ± 2.66 %/year, respectively. The mean dose of glucocorticoids was inversely correlated with a BMD change in the femoral neck of $r = -0.33$ ($p = 0.02$). No relationship was found between BMD changes and cumulative doses of glucocorticoids, SLE activity (SLEDAI) and bone remodelling markers.

Conclusion: Osteoporosis is an important complication in patients with systemic lupus erythematosus. As the disease progresses, bone mineral density decreases. Therefore, patients should be monitored and provided prophylaxis or therapy.

Keywords: systemic lupus erythematosus, osteoporosis

Adresa: MUDr. Martin Žurek, PhD., III. interní klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: martin.zurek@fnol.cz

Došlo do redakce: 19. 1. 2010

Přijato k tisku: 8. 3. 2010

Úvod

Systémový lupus erytematos je autoimunitní onemocnění se závažnou prognózou, významnou mortalitou a morbiditou. Manifestuje se postižením různých orgánových systémů, zanechává často trvalé následky, nemocné mnohdy invalidizuje a významně zhoršuje kvalitu jejich života [1–3]. Systémový lupus erytematos vyžaduje často dlouhodobou i doživotní léčbu zatíženou výskytem mnohdy i závažných nežádoucích účinků.

Prognóza nemocných se systémovým lupus erytematos se v důsledku komplexní léčby významným způsobem zlepšila. Mortalita SLE byla ještě v 50. letech 20 století vysoká, 5 let přežívalo méně než 50 % pacientů [4]. V dnešní době lze díky moderní terapii zvládnout akutní vzplanutí choroby a v důsledku toho došlo k dramatickému zlepšení přežívání pacientů se SLE. V 90. letech 20 století přežívá 20 let až 68 % pacientů se SLE [5]. Úmrtí pacientů v prvních 5 letech průběhu systémové choroby pojiva bývá způsobeno vlastní aktivitou choroby nebo infekčními komplikacemi. V následující 5 letech je pak častější úmrtí v důsledku orgánového postižení a rozvoje degenerativních změn cév srdce

a centrálního nervového systému. V pozdějších stadiích systémových chorob pojiva je morbidita způsobena problémy, které nejspíše přímo nesouvisí s autoimunitní patogenezí těchto chorob. Jedná se o akcelerovanou aterosklerózu, kognitivní dysfunkci, fibromyalgii, chronický únavový syndrom, avaskulární osteonekrózu a v neposlední řadě potíže související se sekundární osteoporózou a zlomeninami. Osteoporotické fraktury snižují kvalitu života nemocných a fraktury v oblasti obratlových těl a krčku femuru jsou spojeny s vyšší mortalitou. Vzhledem k tomu, že v současné době jsou k dispozici účinné léčebné postupy, které snižují riziko zlomenin, je nutno věnovat problematice osteoporózy u nemocných se systémovými chorobami pojiva náležitou pozornost.

Systémový lupus erytematos není onemocněním raritní a zřídka se vyskytující, jak se ještě v nedávné minulosti předpokládalo. Celosvětová roční incidence nových případů se odhaduje na 1,8–7,6 případů na 100 000 obyvatel [6–11], obecná prevalence se udává kolem 30–50 případů na 100 000 obyvatel [6–9]. Údaje o incidenci a prevalenci mají vzrůstající tendenci, není však jasné, zda je to způsobeno lepšími a dostupnějšími diagnostickými metodami nebo skutečným nárůstem výskytu těchto onemocnění [12,13]. Onemocnění SLE častěji postihuje ženy, které představují 90–95 % nemocných, vzájemný poměr mezi muži a ženami se uvádí 6 : 1, což je zřejmě způsobeno hormonální dysregulací. Onemocnění začíná nejčastěji mezi 2. až 4. dekadou věku. Osteoporóza je potenciálně preventabilní onemocnění, které se vyskytuje u nemocných se systémovým lupus erytematos poměrně často. Úbytek kostní hmoty u nemocných se SLE je multifaktoriální a je spojen s tradičními a specifickými rizikovými faktory osteoporózy. Rozpoznání potenciálních faktorů způsobujících úbytek kostní hmoty u nemocných se SLE by měl vést k časně detekci osteoporózy, zlepšení zdraví kosti a k minimalizaci rizika zlomenin. Patogeneze osteoporózy u pacientů se SLE je komplexní. Metabolismus vitamínu D u SLE je alterován snížením tvorby při snížené expozici nemocných slunečnímu záření, při častém nálezů fotosenzitivity, která je i součástí diagnostických kritérií SLE. Na účinnou formu 1,25-hydroxyvitamínu D₃ je provitamin 25-hydroxy D₃ hydroxylován 1- α hydroxylázou v ledvinách a nefropatie je jednou z častých orgánových manifestací SLE. U nemocných se SLE tedy nacházíme často snížené hladiny vitamínu D [14–16]. Deficit estrogenů, tedy amenorrhoea a předčasná menopauza, jsou známé rizikové faktory osteoporózy. Ovariální dysfunkce je pozorována u pacientek se SLE často a je způsobena jednak aktivitou vlastní choroby, ale také užívanou imunosupresivní terapií, ať již glukokortikoidy nebo cytotoxickými imunosupresivy [17,18]. V patogeneze osteoporózy u systémového lupus erytematos lze předpokládat negativní vliv zvýšených hladin cirkulujících prozánětlivých cytokinů, přede-

Tabulka 1
Demografická data celého souboru nemocných

Celý soubor	N = 51 (29 prem. + 22 postm.)
Věk v době diagnózy	34,46 ± 14,58 let
Věk (DXA č. 1)	41,99 ± 15,09 let
Věk (DXA č. 2)	44,03 ± 15,47 let
Trvání choroby (DXA č. 1)	7,90 ± 5,94 let
Trvání choroby (DXA č. 2)	9,92 ± 5,96 let
BMI DXA č. 1 a č. 2 (kg/m ²)	24,82 ± 5,06/25,11 ± 5,15
SLEDAI (index aktivity onemocnění)	7,67 ± 5,76
Bisfosfonáty	25,4 % (n = 13)
Kortikoidy	90,1 % (n = 46)
Kumulativní dávka kortikoidů (do DXA 1.)	20 814,3 ± 19 022,2 mg
Průměrná denní dávka kortikoidů (do DXA 1.)	6,21 ± 5,12 mg/den
Kumulativní dávka GK (období DXA č. 1–č. 2)	6 092,59 ± 4 212,04 mg
Průměrná dávka/den GK (období DXA č. 1–č. 2)	8,61 ± 5,50 mg/den

vším IL-1, IL-6, TNF, nacházejících u nemocných se SLE, které působí na kost cestou systému RANKL/RANK/OPG [19–21]. Únava, kloubní potíže a bolest a z toho vyplývající redukce fyzické aktivity nejspíše také přispívají k dalšímu úbytku BMD u nemocných s lupusem [22].

Cíle práce

Cílem naší práce bylo vyhodnocení prevalence denzitometricky verifikované osteoporózy ve skupině nemocných se systémovým lupus erythematoses v jednotlivých lokalizacích, porovnání hodnot denzity kostního minerálu souboru s kontrolními skupinami zdravých žen a vyhodnocení vývoje kostní denzity ve sledované skupině nemocných a jeho vztahu k vybraným klinickým a laboratorním parametrům.

Soubor nemocných

Soubor nemocných byl vybrán z pacientek revmatologické ambulance III. interní kliniky Fakultní nemocnice Olomouc s diagnózou systémový lupus erythematoses, která byla stanovena podle platných ACR kritérií [31,32]. Soubor nemocných se SLE tvořilo 51 žen (průměrný věk $41,99 \pm 15,09$ let), z toho bylo 29 premenopauzálních (průměrný věk $30,48 \pm 7,26$ let) a 22 postmenopauzálních (průměrný věk $57,17 \pm 6,89$ let). Doba trvání onemocnění do prvního denzitometrického vyšetření byla $7,90 \pm 5,94$ let, aktivita onemocnění v době mezi prvním a druhým denzitometrickým vyšetřením byla vyjádřena indexem SLEDAI $7,67 \pm 5,76$. Bisfosfonáty bylo léčeno 25,4 % ($n = 13$) nemocných a léčba byla zahajována podle platných doporučení, všem nemocným byla podávána substituce kalcie 500–1 000 mg/den a vitamínem D 400–800 IU/den. Glukokortikoidy byly podávány u 90,2 % ($n = 46$) nemocných. Kumulativní dávka prednisonu u celého souboru nemocných do prvního denzitometrického vyšetření byla $20\,814,25 \pm 19\,022,24$ mg, průměrná dávka prednisonu/den $6,21 \pm 5,12$ mg/den. Demografická data souboru nemocných shrnuje *tabulka 1*.

Metodika

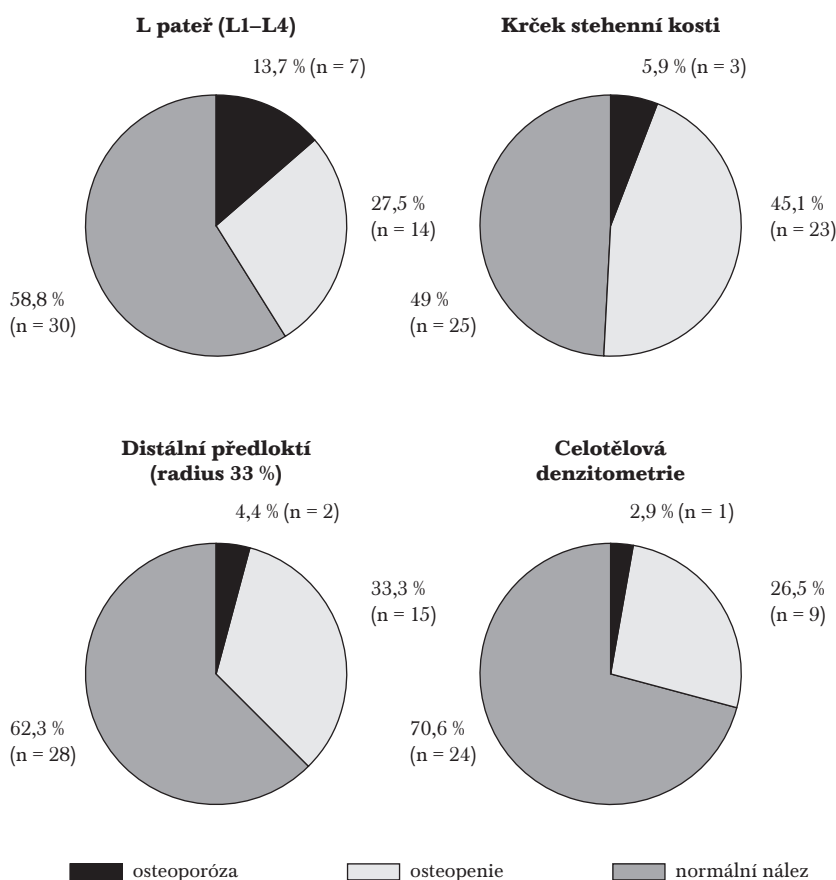
Všechny nemocné byly klinicky vyšetřeny a byla stanovena váha, výška, BMI (body mass index), doba trvání onemocnění, index aktivity SLEDAI [23], ECLAM [24], index kumulativního poškození SLICC/ACR [25]. Sledována byla podávaná léčba jednak antiresorpčními preparáty a glukokortikoidy. Denzita kostního minerálu byla měřena v diagnostickém centru kostní denzitometrie FN Olomouc III. interní kliniky přístrojem Lunar Prodigy DF + 12581, pro jednotlivé oblasti měření byla použita německá referenční populace (věk 20–40let). V celém souboru bylo za standardních podmínek provedeno první vyšetření

dvouenergiíovou denzitometrií (DXA) a následně s minimálním odstupem jednoho roku bylo provedeno druhé denzitometrické vyšetření. Při denzitometrickém vyšetření byla hodnocena oblast bederní páteře (L1–L4), oblast proximálního konce stehenní kosti (femur total), oblast krčku stehenní kosti (femur neck) a oblast předloktí (radius total, radius ultradistal a radius 33 %), u části souboru nemocných byla také provedena celotělová kostní denzitometrie. Naměřené hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) byly vyjádřeny v g/cm^2 a pomocí T skóre. Pro diagnózu osteoporózy byla využita všeobecně známá kritéria WHO z roku

Tabulka 2
Základní charakteristiky celého souboru nemocných se SLE a zdravých kontrol

	Celý soubor nemocných se SLE	Zdravé postmenopauzální ženy
Počet	$n = 51$	$n = 33$
Věk (roky)	$41,99 \pm 15,09^*$	$52,76 \pm 4,52^*$
Body mass index (kg/m^2)	$24,82 \pm 5,06$	$25,75 \pm 3,72$

Graf 1
Výskyt osteoporózy v celém souboru



1994 [26]. Při opakovaném vyšetření byla zjištěna procentuální změna BMD v jednotlivých oblastech a pro možnost vzájemného srovnání byla dopočítána průměrná změna BMD ($\text{g}/\text{cm}^2/\text{rok}$). Hodnota LSC (least significant change) je v případě našeho diagnostického centra v oblasti L – páteře $0,037 \text{ g}/\text{cm}^2$ a v oblasti krčku stehenní kosti $0,018 \text{ g}/\text{cm}^2$. Při vstupním vyšetření bylo dále provedeno základní laboratorní vyšetření k vyloučení sekundárních příčin osteoporózy. Vyšetřeny byly proto tyto parametry: krevní obraz, S-urea, S-kreatinin, S-bilirubin, S-ALT, S-AST, S-GMT, S-ALP, S-TSH. Pacientky s jinou známou sekundární příčinou osteoporózy, než bylo základní revmatologické onemocnění nebo léčba glukokortikoidy byly z našeho souboru vyloučeny. V rámci vyšetření kostního

metabolizmu byly stanoveny tyto parametry S-kalcium, S-fosfor, intaktní S-parathormon (Siemens Medical Solutions, DPC – Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, USA), S-25-hydroxy-vitamín D3 (DRG Instruments, Marburg, SRN), dále byly stanoveny markery kostní remodelace DPD – deoxypyridinolin (Siemens Medical, DPC – Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, USA), C terminální telopeptid kolagenu I – ICTP (Orion Diagnostics, Turku, Finsko), amino-terminální propeptid prokolagenu typu I (Roche Diagnostics, Mannheim, SRN), osteokalcin – (Roche Diagnostics, Mannheim, SRN). Při statistickém hodnocení byla použita deskriptivní statistika a vzhledem k tomu, že data nevykazovala normální rozložení, bylo při jejich dalším zpracování nutno použít neparametrické dvouvýběrové statistické testy Mann-Whitney, korelační analýzu se stanovením Spearmanova korelačního koeficientu, četnostní data byla hodnocena Fisherovým exaktním testem.

Tabulka 3
Základní charakteristiky souboru žen se systémovým lupus erythematoses a postmenopauzálních žen – zdravých kontrol

	Postmenopauzální ženy se SLE	Postmenopauzální ženy zdravé kontroly
Počet	n = 22	n = 33
Věk (roky)	57,17 ± 6,89	55,24 ± 3,21
Body mass index (kg/m^2)	26,78 ± 4,72	25,88 ± 3,43

Tabulka 4
Základní charakteristiky souboru žen se systémovým lupus erythematoses a revmatoidní artritidou

	SLE	RA
Počet	n = 51	n = 39
Věk	41,99 ± 15,09 let	39,58 ± 10,63 let
Trvání choroby	7,90 ± 5,94 let	7,87 ± 6,27 let
BMI (kg/m^2)	24,82 ± 5,06	22,84 ± 3,12

Tabulka 5
Základní charakteristiky podskupin podle léčby bisfosfonáty (hodnocení změny BMD/rok)

	Bisfosfonáty –	Bisfosfonáty +
Počet	n = 38	n = 13
Věk (let)	41,77 ± 15,06	50,64 ± 14,44
Trvání choroby (let)	5,82 ± 0,94	12,97 ± 6,23
BMI (kg/m^2)	25,09 ± 5,11	25,18 ± 5,50
Kumulativ. dávka GK DXA č. 1 – DXA č. 2	6,03 ± 4,34	6,26 ± 3,96
Průměrná dávka GK DXA č. 1 – DXA č. 2	9,01 ± 5,93	7,43 ± 3,94

Výsledky

Vyhodnocení prevalence denzitometricky verifikované osteoporózy ve skupině nemocných se SLE v různých lokalizacích a porovnání s kontrolními skupinami

Výskyt osteoporózy, resp. osteopenie u nemocných v celé skupině nemocných se SLE byl v oblasti L páteře 13,7 %, resp. 27,5 %, v oblasti proximálního femuru 5,9 %, resp. 45,1 %, v oblasti distálního předloktí (oblast radius 33 %) 4,4 %, resp. 33,3 %, při celotělovém skenu 2,9 %, resp. 26,5 %. Uvedené nálezy jsou znázorněny v následujícím grafu 1. Pokud byly pacientky rozděleny do podskupin dle menopauzy, byl výskyt osteoporózy, resp. osteopenie následující: u premenopauzálních nemocných se SLE byla nalezena osteoporóza, resp. osteopenie v oblasti L páteře u 10,3 %, resp. 17,2 %, v oblasti proximálního femuru osteopenie u 37,3 %, v oblasti distálního předloktí (oblast radius 33 %) osteopenie u 20,73 %. Hodnoty BMD v oblasti proximálního femuru nebo distálního předloktí nebyly ani u jedné z premenopauzálních žen v oblasti osteoporózy. U postmenopauzálních nemocných se SLE byla nalezena osteoporóza, resp. osteopenie v oblasti L páteře u 18,2 %, resp. 36,3 %, v oblasti proximálního femuru u 13,6 %, resp. 45,5 %, v oblasti distálního předloktí (oblast radius 33 %) 9,1 %, resp. 31,8 %.

Pro zjištění, zda je výskyt osteoporózy v souboru žen se SLE skutečně vyšší než ve zdravé populaci, bylo provedeno srovnání BMD celého souboru žen se SLE se skupinou zdravých kontrol vyšetřených v rámci preventivního programu ve Fakultní nemocnici Olomouc, které se statisticky nelišily hodnotou BMI (body mass index), ale byly statisticky významně starší $41,99 \pm 15,09$ let vs. $52,76 \pm 4,52$ let, $p < 0,01$. Základní charakteristiky obou souborů shrnuje tabulka 2. Při srovnání hodnot BMD celého souboru žen se SLE se zdravými postmenopauzálními ženami byly hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) ve skupině SLE statisticky významně nižší v oblasti bederní páteře (L1–L4) BMD $1,07 \pm 0,16$ vs. $1,22 \pm 0,18 \text{ g}/\text{cm}^2$, ($p=0,0009$), v oblasti proximálního konce stehenní kosti (femur total) BMD $0,92 \pm 0,13$ vs. $1,07 \pm 0,17 \text{ g}/\text{cm}^2$, ($p = 0,0001$) i v oblasti krčku stehenní (neck) BMD $0,89 \pm 0,15$ vs. $1,01 \pm 0,15 \text{ g}/\text{cm}^2$, ($p = 0,001$), viz graf 2.

Následně bylo také provedeno srovnání BMD podskupiny postmenopauzálních žen se SLE se skupinou zdravých postmenopauzálních kontrol vyšetřených v rámci preventivního programu ve Fakultní nemocnici Olomouc, které se statisticky nelišily ani věkem, ani hodnotami BMI (body mass index). Charakteristiky obou souborů shrnuje *tabulka 3*. Při srovnání se zdravými postmenopauzálními ženami byly hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) skupiny postmenopauzálních žen se SLE statisticky významně nižší v oblasti bederní páteře (L1–L4) $1,02 \pm 0,14$ vs. $1,19 \pm 0,18$ g/cm², ($p = 0,002$), v oblasti proximálního konce stehenní kosti (femur total) $0,88 \pm 0,14$ vs. $1,05 \pm 0,15$ g/cm², ($p = 0,007$) i v oblasti krčku stehenní (neck) $0,82 \pm 0,15$ vs. $0,99 \pm 0,13$ g/cm², ($p = 0,006$), viz *graf 3*.

Dále bylo také provedeno srovnání denzity kostního minerálu celého souboru žen se SLE se skupinou 39 žen s revmatoidní artritidou, které se statisticky významně od souboru nemocných se SLE nelišily věkem, BMI ani dobou trvání onemocnění, viz *tabulka 4*. Při srovnání denzity kostního minerálu jednotlivých oblastí souboru nemocných se SLE a souboru pacientek s revmatoidní artritidou byl nalezen stejný stupeň snížení denzity kostního minerálu, viz *graf 4*.

Opakované denzitometrické vyšetření u žen se systéme- vým lupus erythematoses

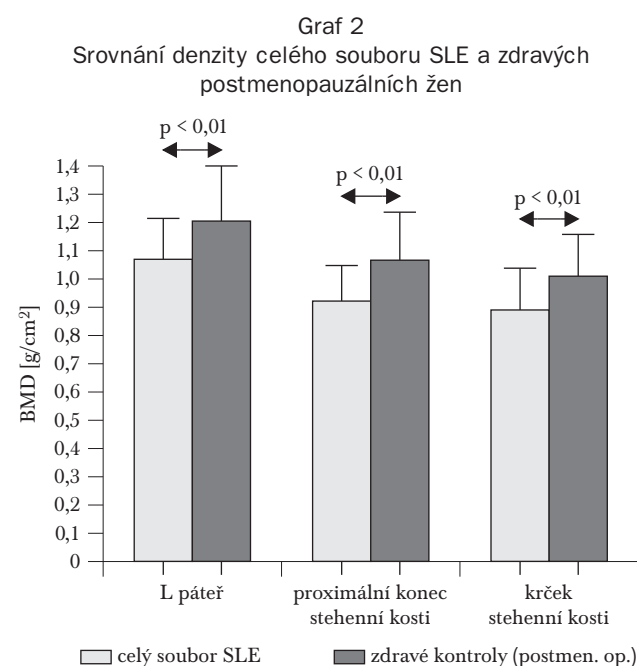
U celého souboru nemocných bylo provedeno opakované denzitometrické vyšetření v intervalu $2,02 \pm 0,84$ let (minimum 0,95, maximum 4,16 let). Při opakovaném denzitometrickém vyšetření (denzitometrie č. 2) byla zjištěna změna BMD (%) proti vstupnímu vyšetření (denzitometrie č. 1) v oblasti bederní páteře (L1–L4), krčku stehenní kosti a oblasti distálního předloktí radius 33 %. Pro možnost vzájemného srovnání změn BMD jednotlivých nemocných vyšetřených v různých dlouhých časových intervalech byla vypočítána změna BMD %/rok.

V celém souboru byl zjištěn pokles BMD/rok L páteře $-0,48 \pm 3,53$ %/rok, v oblasti krčku stehenní kosti $-1,20 \pm 3,22$ %/rok, v oblasti distálního předloktí (radius 33 %) $-0,19 \pm 2,88$ %/rok, při celotělovém skenu $-0,17 \pm 1,23$ %/rok. Změny BMD celého souboru shrnuje *graf 5*. Nemocné byly rozděleny podle léčby bisfosfonáty do podskupin. Jejich základní charakteristiky shrnuje *tabulka 5*. Zřejmě vzhledem k relativně malému počtu pacientek léčených bisfosfonáty nebylo dosaženo statisticky významných rozdílů mezi charakteristikami skupin uvedenými v tabulce 5. Ve skupině nemocných léčených bisfosfonáty hodnota BMD narůstala v oblasti bederní páteře Δ BMD $+0,30 \pm 2,18$ %/rok, v oblasti krčku stehenní kosti Δ BMD $+0,15 \pm 2,08$ %/rok, Δ BMD při celotělovém skenu $+0,03 \pm 1,94$ %/rok. Ve skupině neléčených bisfosfonáty byla v oblasti L páteře Δ BMD/rok $-0,74 \pm 3,87$ %, v oblasti krčku stehenní kosti Δ BMD $-1,62 \pm 3,41$ %/rok, celotělový sken Δ BMD/rok $-0,21 \pm 1,15$ %. V oblasti distálního předloktí (oblast radius 33 %) měly změny BMD trend opačný skupina neléčená bisfosfonáty Δ BMD/rok $+0,15 \pm 2,60$ %, skupina léčená bisfosfonáty Δ BMD/rok $-1,53 \pm 3,65$ %. Signifikantní rozdíl změn BMD při srovnání skupin léčených a neléčených antiresorpční léčbou byl pozorován pouze u změn v oblasti krčku stehenní kosti ($p = 0,05$). Změny BMD podskupin podle léčby bisfosfonáty shrnuje *graf 6*.

Při zjištění vlivu menopauzy na změnu BMD/rok byly nemocné rozděleny na podskupiny podle menopauzy. Pre-
menopauzální ženy byly při srovnání s postmenopauzálními ženami očekávaně statisticky významně mladší $32,37 \pm 7,14$ vs. $59,41 \pm 7,17$, ($p < 0,001$), měly nižší BMI $23,45 \pm 5,04$ vs. $27,31 \pm 4,53$, ($p = 0,004$) a v období mezi denzitometrickými vyšetřeními jim byla podávána statisticky významně vyšší kumulativní $7,28 \pm 4,48$ vs. $4,52 \pm 3,31$ g, ($p = 0,003$), průměrná denní $10,53 \pm 5,63$ vs. $6,09 \pm 4,25$ mg/den, ($p = 0,004$) dávka glukokortikoidů (prednison). Při srovnání doby trvání onemocnění se skupiny žen podle menopauzy nelišily. Charakteristiky obou podskupin shrnuje přehledně *tabulka 6*. Při srovnání změn BMD/rok skupiny premenopauzálních vs. postmenopauzálních žen byl nalezen signifikantně významný rozdíl mezi změnami BMD/rok obou skupin pouze v oblasti distálního předloktí Δ BMD/rok

Tabulka 6
Základní charakteristiky podskupin podle menopauzy
(hodnocení změny BMD/rok)

	premenopauza	postmenopauza
Počet	n = 29	n = 22
Věk (let)	$32,37 \pm 7,14^*$	$59,41 \pm 7,17^*$
Trvání choroby (let)	$8,50 \pm 5,54$	$11,79 \pm 6,09$
BMI (kg/m ²)	$23,45 \pm 5,04^*$	$27,31 \pm 4,53^*$
Kumulat. dávka GK mezi DXA č. 1 – DXA č. 2	$7,28 \pm 4,48$ g*	$4,52 \pm 3,31$ g*
Průměrná dávka GK do DXA č. 1 – DXA č. 2	$10,53 \pm 5,63$ mg/den*	$6,09 \pm 4,25$ mg/den*



+0,84 ± 2,63 % vs. Δ BMD/rok -1,63 ± 2,66 % ($p = 0,01$). Změny BMD v oblasti L-páteře premenopauzální ženy -1,23 ± 3,85 %/rok vs. postmenopauzální ženy 0,53 ± 2,92 %/rok, v oblasti krčku stehenní kosti premenopauzální ženy -1,56 ± 3,63 %/rok vs. postmenopauzální ženy -0,7 ± 2,54 %/rok, nebyly při srovnání obou skupin nemocných statisticky významné viz graf 7.

I po vyloučení nemocných léčených bisfosfonáty byl opět nalezen statisticky významný rozdíl změny BMD mezi skupinou premenopauzálních vs. postmenopauzálních žen pouze v oblasti distálního předloktí Δ BMD/rok +0,92 ± 2,35 % vs. Δ BMD/rok -1,23 ± 2,53 % v oblasti předloktí ($p = 0,03$). Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen při srovnání změny BMD/rok skupin premenopauzálních žen vs. postmenopauzálních žen jak v oblasti bederní páteře

Δ BMD -1,18 ± 4,04 %/rok vs. +0,1 ± 3,54 %/rok, tak ani v oblasti krčku stehenní kosti Δ BMD -1,62 ± 3,77 %/rok vs. -1,61 ± 2,72 %/rok viz graf 8.

Pro zjištění vztahu mezi změnou BMD a léčbou glukokortikoidy (kumulativní a průměrná denní dávka prednisonu v období mezi denzitometrickými vyšetřeními č. 1 a denzitometrickým vyšetřením č. 2) byly provedeny korelační neparametrické statistické testy. Byla nalezena negativní korelace mezi průměrnou denní dávkou prednisonu mg/den a změnou BMD v oblasti krčku stehenní kosti jak u celého souboru $r = -0,33$ ($p = 0,02$), tak u podskupiny nemocných neléčených antiresorpční léčbou $r = -0,31$ ($p = 0,05$) viz graf 9. Změny BMD v ostatních oblastech (bederní páteř a distální předloktí) nekorelovaly s parametry léčby glukokortikoidů. Kumulativní ani průměrná denní dávka glukokortikoidů se významně nelišila při srovnání podskupin nemocných s klesající, resp. narůstající BMD ve všech sledovaných oblastech (bederní páteř, krček stehenní kosti, distální předloktí).

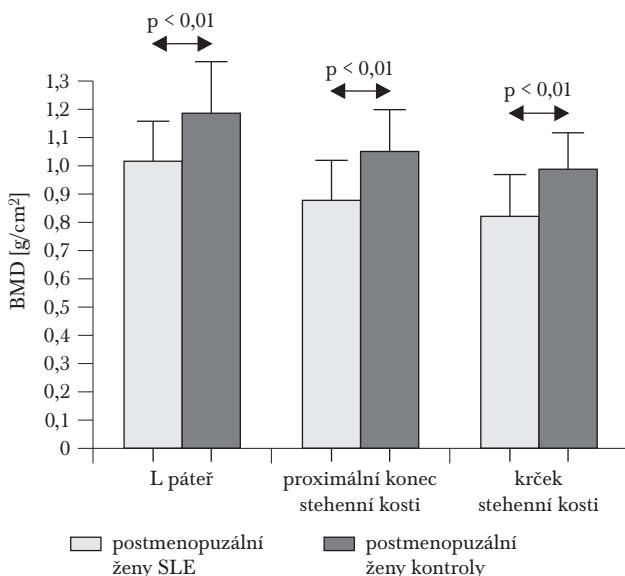
U dalších charakteristik onemocnění (index aktivity SLE-DAI, ECLAM, index kumulativního postižení SLICC) nebo při vyšetření markerů kostní remodelace jsme nenalezli vztah mezi nimi a změnou BMD v souboru našich nemocných. V průběhu sledování nebyl zaznamenán výskyt nových vertebrálních zlomenin.

Diskuze

Výskyt osteoporózy byl v našem souboru ve shodě s pracemi zabývající se touto problematikou [27–29]. Nejčastěji byla nalezena osteopenie a osteoporóza v oblasti kyčle, což může souviset s vyšším výskytem degenerativních změn (zkreslení v oblasti páteře degenerativními změnami – spondylartrózou), jakož i s dlouhodobým užíváním glukokortikoidů, které ovlivňují především trabekulární, méně již kompaktní kost. Dostatečně velkou referenční skupinu zdravých žen odpovídající věkem naší kohortě se denzitometricky vyšetřit nepodařilo. Proto bylo provedeno srovnání se skupinou zdravých postmenopauzálních žen vyšetřených denzitometricky v rámci preventivního programu pro zaměstnance FN Olomouc. Hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) byly u celého souboru nemocných statisticky významně nižší u bederní páteře a kyčle rovněž při srovnání s kontrolní skupinou postmenopauzálních žen, a to navzdory vyššímu průměrnému věku a postmenopauzálnímu statutu kontrolní skupiny. Podskupina postmenopauzálních žen se SLE při porovnání se zdravými kontrolami stejného věku a BMI měla také statisticky významně nižší hodnoty BMD v oblasti bederní páteře a krčku stehenní kosti. Práce srovnávající nálezy BMD žen se SLE s obecnou populací se zabývaly touto problematikou u premenopauzálních nemocných [27,28,30–32], méně často v souborech postmenopauzálních nemocných či ve skupinách smíšených [29,33]. Byly publikovány také práce zabývající se výskytem osteoporózy u mužů s diagnózou SLE – dvě práce nenalezly snížení BMD proti zdravým kontrolám [34,35], pouze v jedné bylo zjištěno snížení BMD při srovnání se zdravými kontrolami [31]. Existují také určité rasové odlišnosti ve výskytu osteoporózy. Výskyt osteoporózy u čínských premenopauzálních žen byl nižší (4–6 %) při srovnání s kavkazským etnikem [36]. V jiné

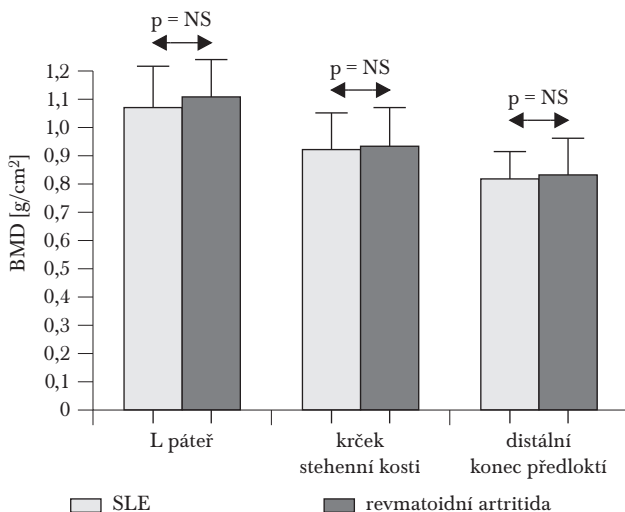
Graf 3

Srovnání denzity postmenopauzálních žen se SLE a zdravých kontrol



Graf 4

Srovnání pacientek se systémovým lupus erytematodes se skupinou žen s revmatoidní artritidou



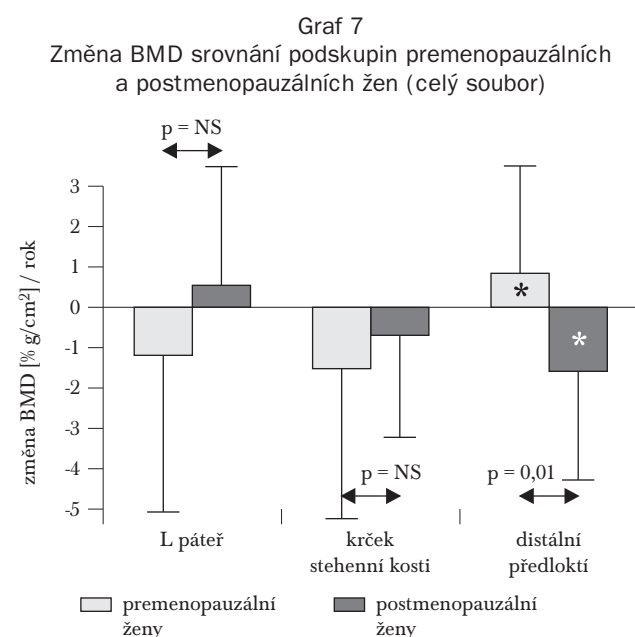
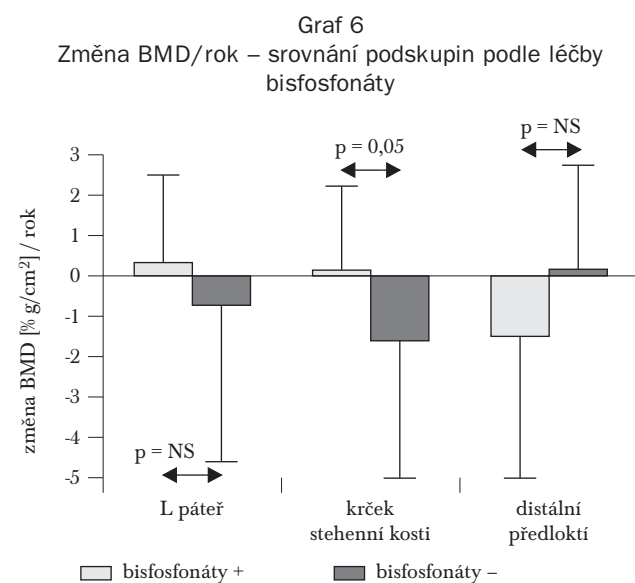
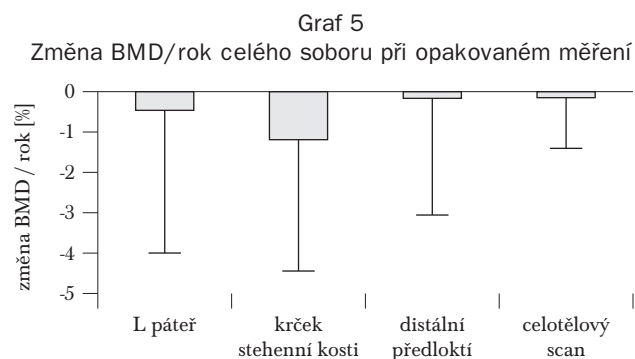
práci thajských autorů byla osteoporóza nalezena pouze u 1,4 % vyšetřených žen, což bylo výrazně méně než je výskyt osteoporózy u žen kavkazského etnika s diagnózou SLE [31]. Tento rozdíl v incidenci osteoporózy by mohl být způsoben odlišnostmi v kalcium-fosfátovém metabolismu. Genový polymorfismus receptoru pro vitamín D je patrně příčinou rozdílné střevní absorpce kalcia, která je u čínské populace vyšší, což se rovněž odráží ve snížené incidenci fraktur krčku femuru u východoasijské populace [37–39].

V případě revmatických onemocnění je výskyt osteoporózy nejlépe zdokumentován u revmatoidní artritidy [40–42]. Z tohoto důvodu bylo provedeno srovnání výsledků denzitometrických vyšetření našeho souboru se souborem žen s revmatoidní artritidou stejného věku, BMI (body mass indexu) a délky trvání onemocnění. Snížení hodnot BMD u bederní páteře, krčku stehenní kosti u našeho souboru žen se SLE bylo stejného stupně jako snížení BMD u nemocných s revmatoidní artritidou. Podobně koncipovaná práce norských autorů srovnávala denzitu kostního minerálu nemocných se SLE, revmatoidní artritidou a zdravých kontrol. V této práci nebyl prokázán statisticky významný rozdíl BMD mezi oběma skupinami nemocných, současně obě skupiny nemocných měly statisticky významně nižší BMD než skupina zdravých kontrol [43]. Tyto nálezy poukazují na společné patogenetické momenty při vzniku osteoporózy u systémových onemocnění pojiva při vědomí toho, že kostní změny (eroze, periartikulární osteoporóza) se u revmatoidní artritidy vyskytují častěji a na druhou stranu, že dávky kumulativní i jednorázové dávky glukokortikoidů jsou obvykle vyšší u nemocných se systémovým lupusem.

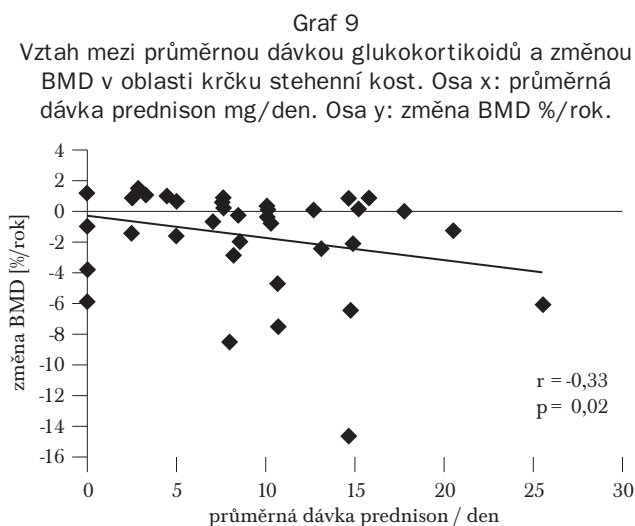
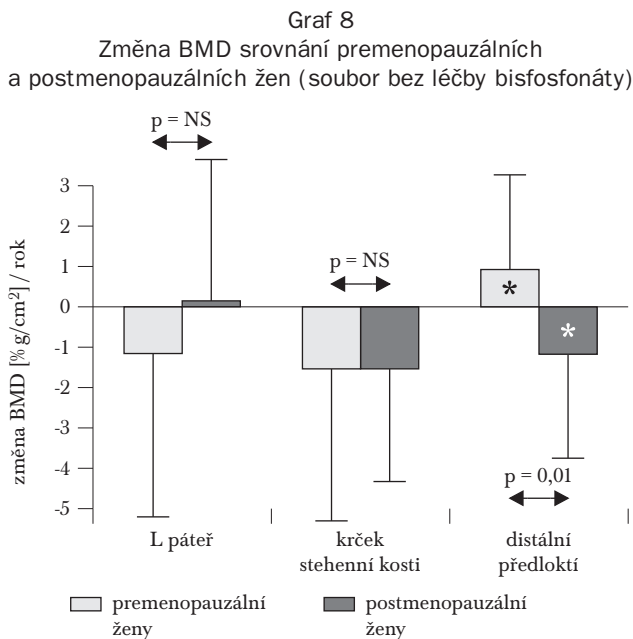
Sledováním změn denzity kostního minerálu při opakovaném denzitometrickém vyšetření u nemocných se SLE se zabývalo jen několik autorů. Formiga a spol. sledovali vliv podání vysokých dávek kortikosteroidů (prednison > 0,5 mg/kg/den) u SLE na hodnoty BMD. Po 6 měsících nebyla nalezena statisticky významná změna BMD při opakovaném denzitometrickém vyšetření [44]. V práci Pons a spol. bylo opakovaně denzitometricky vyšetřeno 21 žen s SLE a po 3 letech nebyly zjištěny statisticky významné změny BMD [45]. Podobně dánští autoři nenalezli významné změny BMD při sekvenčním denzitometrickém vyšetření v intervalu 2 let [46]. V souboru našich nemocných docházelo při opakovaném denzitometrickém vyšetření ve všech oblastech k poklesu BMD. Při rozdělení nemocných do podskupin podle léčby bisfosfonáty byl identifikován protektivní vliv antiresorpční léčby na změny BMD v oblasti krčku stehenní kosti, tyto podskupiny byly srovnatelné podle věku, trvání onemocnění, BMI i v parametrech léčby glukokortikoidy. Menopauza nebyla identifikována jako jednoznačný rizikový faktor pro pokles BMD v oblasti bederní páteře a krčku stehenní kosti souboru nemocných s SLE při opakovaném denzitometrickém vyšetření, pouze v oblasti distálního předloktí klesala BMD méně u žen premenopauzálních než u žen postmenopauzálních a to i po vyloučení žen léčených bisfosfonáty z hodnoceného souboru.

Tento nálezy bylo možno vysvětlit několika důvody. Premenopauzální ženy měly statisticky významně nižší BMI a aktivita jejich onemocnění (hodnocena indexem SLEDAI) vyšší a logicky jim tedy byla podávána vyšší prů-

měrná i kumulativní dávka glukokortikoidů v období mezi denzitometrickými vyšetřeními. Většina premenopauzálních žen byla navíc glukokortikoidy léčena nově a je známo,



že úbytek BMD je při podávání glukokortikoidů největší v prvních 6 měsících léčby. Fakt, že nebyl shledán rozdíl v poklesu denzity kostního minerálu ve sledovaném období mezi premeno- a postmenopauzálními ženami, lze tedy vysvětlit především negativním vlivem vyšších denních dávek glukokortikoidů podávaných u premenopauzálních žen. Rozdíl nebyl nalezen ve změnách BMD/rok při srovnání podskupin nemocných podle aktivity onemocnění (index SLEDAI). Při studování vztahu kortikosteroidní léčby ke změně BMD/rok v souboru našich nemocných byla popsána negativní korelace mezi průměrnou denní dávkou glukokortikoidů a změnou BMD/rok v oblasti krčku stehenní kosti. Podobně v práci francouzských autorů byla průměrná denní dávka glukokortikoidů významným rizikovým faktorem poklesu BMD v oblasti bederní páteře premenopauzálních žen se SLE. V celé skupině došlo k poklesu BMD v oblasti L – páteře (1,22 %/rok), přičemž významnější pokles BMD (-2,1 %/rok) byl pozorován u nemocných užívajících dávky prednisonu > 7,5 mg/den [47].



Závěr

1. Výskyt osteoporózy, resp. osteopenie v celé skupině nemocných se systémovým lupus erythematoses byl u bederní páteře (L1–L4) 13,7 %, resp. 27,5 %, u proximálního konce stehenní kosti (femur total) 5,9 %, resp. 45,1 %, v oblasti distálního předloktí (radius 33 %) 4,4 %, resp. 33,3 %, při celotělovém skenu 2,9 %, resp. 26,5 %.
2. Při srovnání celého souboru se zdravými postmenopauzálními ženami se srovnatelným BMI byly hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) ve skupině SLE statisticky významně nižší v oblasti bederní páteře (L1–L4), v oblasti proximálního konce stehenní kosti (femur total) i v oblasti krčku (femur neck). Hodnoty BMD získané měřeními ve výše uvedených oblastech podskupiny postmenopauzálních žen se SLE byly statisticky významně nižší při srovnání s kontrolní skupinou zdravých postmenopauzálních žen, které se nelišily věkem ani hodnotami BMI. Při srovnání celého souboru žen se SLE se hodnoty BMD v oblasti bederní páteře a kyčle nelišily od hodnot BMD nemocných s revmatoidní artritidou srovnatelného věku, BMI a doby trvání onemocnění.
3. Při opakovaném denzitometrickém vyšetření byl zjištěn pokles hodnot BMD u celého souboru nemocných ve všech sledovaných oblastech (bederní páteř, krček stehenní kosti, distální předloktí – radius 33 %). V oblasti krčku stehenní kosti jsme prokázali protektivní efekt podávání bisfosfonátů pro udržení hodnot BMD. Při sledování vlivu menopauzy měly postmenopauzální ženy statisticky významně větší pokles BMD pouze v oblasti distálního předloktí. Byla nalezena inverzní korelace mezi změnou BMD v oblasti stehenní kosti a průměrnou dávkou podávaných glukokortikoidů v období mezi denzitometrickými vyšetřeními. Hodnoty markerů kostní remodelace neprokázaly svou roli prediktora změn BMD při opakovaném denzitometrickém vyšetření. Osteoporóza je významnou komplikací nemocných s systémovým lupus erythematoses. Její etiologie je multifaktoriální s významným podílem glukokortikoidy indukované osteoporózy a zaslouží si diagnostickou a léčebnou pozornost.

Seznam použitých zkratk

ACR	Americká revmatologická společnost (American College of Rheumatology)
BMD	denzita kostního minerálu (bone mineral density)
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
DPD	deoxypyridinolin
DXA	dvouenergiová denzitometrie (dual energy X-ray absorptiometry)
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement (index aktivity onemocnění)
ICTP	C – terminální telopeptid kolagenu
IL-2	interleukin 2
IL-6	interleukin 6
OPG	osteoprotegerin
RA	revmatoidní artritida
RANKL	ligand pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru B
SLE	systémový lupus erythematoses

SLEDAI	Systemic Lupus Erythematoses Activity Index (index aktivity onemocnění)
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
TNF- α	tumor nekrotizující faktor alfa (tumor necrosis factor alfa)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

Literatura

- Wang C, Mayo NE, Fortin PR. The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:525–532.
- Georges C, Chassany O, Mouthon L et al. Quality of life assessment with the MOS-SF36 in patients with systemic sclerosis. *Rev Med Interne* 2004;25:16–21.
- Harris-Love MO. Physical activity and disablement in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:679–690.
- Merrel M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955;1:12–32.
- Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single centre. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995;22:1259–1264.
- Siegel M, Holley HL, Lee SL. Epidemiologic studies on systemic lupus erythematosus. Comparative data for New York City and Jefferson County, Alabama, 1956–1965. *Arthritis Rheum* 1970;13:802–811.
- Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Int Med* 1974;134:1027–1035.
- Michet CJ, McKenna CH, Elveback LR et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985;60:105–113.
- Hochberg MC. The incidence of systemic lupus erythematosus in Baltimore, Maryland, 1970–1977. *Arthritis Rheum* 1985;28:80–86.
- McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA et al. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995;38:1260–1270.
- Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:1–54.
- Acers TE, Acers-Warn A. Incidence patterns of immunogenetic diseases in the North American Indians. *J Okla State Med Assoc* 1994;87:309–314.
- Atkins C, Reuffel L, Roddy J et al. Rheumatic disease in the Nuu-Chah-Nulth native Indians of the Pacific Northwest. *J Rheumatol* 1988;15:684–690.
- Becker A, Fischer R, Schneider M. Bone density and 25-OH vitamin D serum level in patients with systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2001;60:352–358.
- Huisman AM, White KP, Algra A, Harth M et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001;28:2535–2539.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–1277.
- Pasoto SG, Mendonca BB, Bonfa E. Menstrual disturbances in patients with systemic lupus erythematosus without alkylating therapy: clinical, hormonal and therapeutic associations. *Lupus* 2002;11:175–180.
- Wang CL, Wang F, Bosco JJ. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:11–14.
- Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, Prehn J et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol* 1991;147:117–123.
- Al-Janadi M, Al-Balla S, Al-Dalaan A et al. Cytokine role in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases. *J Clin Immunol* 1993;13:58–67.
- Tahala Y, Watanabe K, Suzuki M et al. Spontaneous production of bone-resorbing lymphokines by B cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 1989;9:415–420.
- Star VL, Hochberg MC. Osteoporosis in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 1994;20:561–576.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630–640.
- Brunner HI, Silverman ED, Bombardier C et al. European Consensus Lupus Activity Measurement is sensitive to change in disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;49:335–341.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith Ch et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1995;38:363–369.
- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, Switzerland: WHO; 1994.
- Formiga F, Moga I, Nolla JM et al. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995;54:274–276.
- Sinaglia L, Varenna M, Binelli L et al. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol* 1999;26:1280–1284.
- Mok CC, Mak A, Ma KM et al. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14:106–112.
- Chen CJ, Yen JH, Tsai WC et al. Decreased bone mineral density in premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Kaohsiung J Med Sci* 1996;12:567–572.
- Uaratanawong S, Deesomchoke U, Lertmaharit S et al. Bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:2365–2368.
- Lee C, Almagor O, Dunlop DD. Disease damage and low bone mineral density: an analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:53–60.
- Teichman J, Lange U, Federlin K et al. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. *Rheumatol Int* 1999;18:137–140.
- Bhattoa HP, Kiss E, Bettembuk P et al. Bone mineral density, biochemical markers of bone turnover, and hormonal status in men with SLE. *Rheumatol Int* 2001;21:97–102.
- Mok CC, Ying SK, To CH et al. Bone mineral density and body composition in men with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Bone* 2008;43:327–331.
- Li EK, Tam LS, Young RP et al. Loss of bone mineral density in Chinese premenopausal women with systemic lupus erythematosus treated with corticosteroids. *Br J Rheumatol* 1998;37:405–410.
- Matsuyama T, Ishii S, Tokita A et al. Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density. *Lancet* 1995;345:1238–1239.
- Young RP, Lau EMC, Birjandi Z, Critchley JAJH et al. Interethnic differences in hip fracture rate and the Vitamin D receptor polymorphism. *Lancet* 1996;348:688–689.
- Houssiau FA, Lefebvre C, Depresseux et al. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996;35:244–247.
- Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996;35:309–322.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000;43:522–530.
- Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1576–1580.
- Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2000;59:110–115.
- Formiga F, Moga I, Navarro MA et al. Bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus treated with high glucocorticoid doses. *Rev Clin Esp* 1996;11:747–750.
- Pons F, Peris P, Guanabens N et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. *Br J Rheumatol* 1995;34:742–746.
- Hansen M, Halberg P, Kollerup G et al. Bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of disease activity and glucocorticoid treatment. *Scand J Rheumatol* 1998;27:197–206.
- Jardinet D, Lefebvre C, Depresseux, G et al. Longitudinal analysis of bone mineral density in pre-menopausal female systemic lupus erythematosus patients: deleterious role of glucocorticoid therapy at the lumbar spine. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:389–392.

Kostní hmota u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

K. BRÁBNÍKOVÁ MAREŠOVÁ

Revmatologický ústav a Revmatologická klinika, 1. LF UK v Praze

SOUHRN

Brábníková Marešová K.: **Kostní hmota u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou**

Postižení kostí u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA), podobně jako dospělých s revmatoidní artritidou, se projevuje úbytkem kosti jednak lokálně v místě zánětem postiženého kloubu (kloubní eroze a juxtaartikulární osteopenie) a jednak celkovým úbytkem kostní hmoty (generalizovanou osteopenií či osteoporózou, resp. sníženou denzitou kostní hmoty). Narozdíl od dospělých pacientů se u dětí s JIA navíc může onemocnění komplikovat i postižením růstových chrupavek a celkovou či lokální růstovou retardací. Patofyziologie úbytku kostní hmoty je multifaktoriální, podobně jako u revmatoidní artritidy a zahrnuje zejména účinky prozánětlivých cytokinů a vliv glukokortikoidní terapie. Výsledky studií u pacientů s JIA svědčí pro nadměrnou aktivaci osteoklastogeneze a pro útlum novotvorby kosti. Na úbytku kostní hmoty se rovněž podílí snížená fyzická aktivita, svalová atrofie při vysoké aktivitě onemocnění a nuceném omezení pohybové aktivity, snížená sekrece sexagenů a nevhodná strava.

Klíčová slova: juvenilní idiopatická artritida, osteopenie/osteoporóza, zlomeniny, růstová retardace, remodelace kostí, glukokortikoidy

SUMMARY

Brábníková Marešová K.: **Bone mass in patients with juvenile idiopathic arthritis**

Bone disease in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA), analogous to adults with rheumatoid arthritis, is associated with focal (joint erosion and juxta-articular osteopenia) and systemic bone loss (generalized osteopenia or reduction of bone mass density). Contrary to adult patients, in children with JIA, the disease can be complicated by growth cartilage involvement and systemic or local growth retardation. The pathophysiology of bone loss is multifactorial, similar to that in rheumatoid arthritis, and involves particularly the effects pro-inflammatory cytokines and glucocorticoid therapy. Research findings in patients with JIA indicate excessive activation of osteoclastogenesis and reduction of bone formation. Reduction of physical activity, muscle atrophy in the course of high disease activity and compulsory restriction in movements, decreased levels of sex hormones and dietary problems are also associated with bone loss.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; osteopenia/osteoporosis; fractures; growth retardation; bone remodeling; glucocorticoids

Osteologický bulletin 2010; 15(1):18–25

Adresa: MUDr. Kristýna Brábníková Marešová, Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, e-mail: maresova.kristyna@seznam.cz

Došlo do redakce: 28. 12. 2009

Přijato k tisku: 10. 3. 2010

Úvod

Juvenilní idiopatická artritida (JIA) je autoimunitní chronické zánětlivé onemocnění kloubů začínající do 16 let věku. JIA je nejčastějším revmatickým systémovým onemocněním u dětí. V České republice je roční incidence JIA 13/100 000 a prevalence JIA 140/100 000 dětí do 16ti let věku [1]. Odpovídá to epidemiologickým datům v jiných průmyslově vyspělých zemích, kde je incidence JIA 5–18 a prevalence onemocnění 30–150/100 000 dětí do 16ti let věku.

Podle kritérií ILAR (International League of Associations for Rheumatology) je JIA dělena do 7 kategorií: systémové, polyartikulární séropozitivní, polyartikulární séronegativní, oligoartikulární, která má 2 subkategorie, oligoartritidu perzistující a rozšířenou, další formou je artritida spojená s entezopatií, psoriatická artritida a nediferencovaná artritida [2]. Do posléze uvedené kategorie se řadí pacienti, kteří nesplňují kritéria žádné kategorie či splňují kritéria 2 a více kategorií.

Růstová retardace

Významným rozdílem juvenilní idiopatické artritidy oproti revmatoidní artritidě je celková růstová retardace ne-

mocných dětí, zpomalení růstové rychlosti a nízká tělesná výška v dospělosti, rovněž také lokální retardace růstu v místech artritidou postižených kloubů [3,4].

Signifikantně malé postavy, za kterou je považována finální výška menší než –2 směrodatné odchylky, dosahuje asi 11 % všech pacientů s JIA, ovšem až 41 % dětí se systémovou formou nemoci [5]. Aktivní onemocnění je zodpovědné za přerušení lineárního růstu, ale během remise se růst může upravit. Záleží také na věku v době propuknutí choroby; čím dřívější nástup onemocnění, tím je pravděpodobnost menšího vzrůstu vyšší. Příčiny retardace růstu u pacientů s JIA jsou multifaktoriální; za nejvýznamnější se považují chronický zánět a dlouhodobá léčba glukokortikoidy [3].

Za nejvýznamnější regulátory postnatálního růstu jsou považovány růstový hormon (GH) a insulin-like růstový faktor I (IGF-I). GH působí přímo na germinální zónu prekurzorů růstové chrupavky a stimuluje diferenciaci chondrocytů a amplifikuje lokální syntézu IGF-I, který poté indukuje klonální expanzi sloupců chondrocytů. U dětí s JIA a těžkou růstovou retardací byla popsána normální pulzatilní sekrece GH, ale nízké hladiny IGF-I, což by mohlo být

vysvětleno rezistencí na GH [5]. Růstová retardace způsobena chronickým zánětem a léčbou glukokortikoidy může být ovlivněna podáváním růstového hormonu. Benefit léčby těžké růstové retardace lidským rekombinantním růstovým hormonem u pacientů s JIA potvrdili Saha et al. [6] v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované průřezové studii u 25 prepubertálních dětí (18 dívek, 7 chlapců, průměrný věk 9,0 let) s těžkou růstovou retardací způsobenou základní chorobou. Pacienti léčení růstovým hormonem vykazovali již po šesti měsících léčby zrychlení růstu a výraznější nárůst tělesné výšky oproti placebové skupině.

Prozánětlivé cytokiny ovlivňují růst dítěte jednak svými systémovými účinky, jednak lokálními účinky na růstovou chrupavku dlouhých kostí [5]. Vysoké koncentrace IL-6, které jsou zodpovědné za celkovou růstovou retardaci, by mohly tuto retardaci způsobovat přímým působením (nikoli zprostředkovaně přes GH). Svědčí pro to experimentální nálezy, kdy na myších modelech byly v souvislosti s vysokými hladinami interleukinu 6 (IL-6) pozorovány nízké hladiny cirkulujícího IGF-I. Účinek IL-6 se proto vysvětluje zvýšenou degradací vazebného proteinu pro IGF-I (insulin-like růstový faktor I vázající protein 3, IGFBP-3) a tedy zvýšením clearance IGF-I a snížením jeho koncentrace v krvi. Interleukin 1 beta (IL-1 β) je také spojen se sníženou hladinou IGF-I. V růstových abnormalitách se také může uplatňovat apoptóza chondrocytů, indukovaná tumor necrosis faktorem alfa (TNF- α) prostřednictvím FADD (Fas asociovaná death doména) [5]

Důležitou roli v kontrole longitudinálního růstu konečně hrají pohlavní steroidy, které regulují procesy v růstové chrupavce. Estradiol zajišťuje kontrolu rychlého růstu růstové chrupavky a její fúzi jak u žen, tak u mužů. Estrogen je též obecně považován za specifický inhibitor zánětlivých procesů, není ovšem mnoho známo o tom, zda moduluje i přímé účinky prozánětlivých cytokinů na chondrocyty růstové chrupavky [5].

Snížené množství kostní hmoty a zvýšené riziko zlomenin

Během dětství a dospívání, kdy u zdravých osob je dosaženo maxima kostní hmoty, je při JIA nárůst kostní hmoty tlumen jednak samotným onemocněním a jednak léčbou glukokortikoidy [3,4] (tabulka 1). Nižší hodnoty dosaženého maxima kostní hmoty zvyšují riziko osteoporózy a zlomenin v pozdějším životě [7–9]. Osteopenie či osteoporóza se vyskytují u všech forem JIA, ale jsou typické zejména pro systémovou a polyartikulární formu onemocnění. Snížení kostní hmoty je pozitivně asociováno s vysokou aktivitou onemocnění a s počtem postižených kloubů u JIA pacientů [10–15], ale také se snížením novotvorby kosti [10,12]. Snížené hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) jsou u JIA pozorovány ve všech místech skeletu při JIA nejenom u dětí a dospívajících, ale také v dospělosti.

Pepmueller et al [10] vyšetřili 41 dětí s JIA a 62 zdravých kontrol a zjistili, že BMD korigované na věk, výšku, váhu a plochu kosti je sníženo v úsecích skeletu s převahou kortikální kosti (distální třetina radia, horní a dolní končetiny a celé tělo) [16,17]. Klinické známky aktivity onemocnění negativně korelovaly s množstvím kostní hmoty. Laboratorní markery aktivity onemocnění významně korelovaly se

snížením markerů kostní novotvorby (osteokalcinem OC, kostní alkalickou fosfatázou BAP), ale nikoli s markery kostní resorpce, i když byly rovněž sníženy [10]. Pro děti s oligoartikulární i polyartikulární formou byly laboratorní nálezy obdobné, avšak u dětí s polyartikulární formou bylo množství kostní hmoty nižší, než při jiných formách onemocnění [10,18], zejména u postpubertálních dívek [11,15]. Ke snížení kostního obrátu, k redukci akumulace kostní hmoty a celkové svalové hmoty dochází již časně na počátku onemocnění [15,18]. Lien et al. ve 2leté prospektivní kontrolované studii rovněž zjistili u 100 dětí s časnou JIA nižší nárůst BMC (bone mineral content, obsah kostního minerálu) celého těla, BMC distálního radia a svalové hmoty celého těla a vyšší nárůst tělesného tuku oproti zdravým dětem; na počátku měření mezi zdravými dětmi a pacienty s JIA nebyly v množství kostní hmoty rozdíly. U pacientů s JIA byly pozorovány nízké hodnoty celotělového BMC Z skóre u 24 % pacientů (u 16 % oligoartikulární a u 36 % polyartikulární formy) [18]. Nezávislými prediktory změn celotělového BMC byla u pacientů s JIA kostní alkalická fosfatáza, C-terminální telopeptid kolagenu typu I (CTx) a nízká zátěžová fyzická aktivita.

U dospívajících s JIA, kteří onemocněli v batolecím věku (průměr počátku onemocnění 2,8 roku života, délka trvání onemocnění 14,2 roku), byly nízké (tzn. Z skóre nižší než -1 SD) hodnoty kostního minerálu: 41 % těchto pacientů mělo nízké celotělově BMC a 34 % mělo nízké celotělově BMD. Nález nízké BMD byl častější u adolescentů s časným nástupem JIA než u těch, kteří onemocněli později (pacienti s průměrem počátku onemocnění 10,3 roku života) [15]. Tato zjištění jsou v soulase s vysokou incidencí zlomenin u žen se systémovou formou JIA (Stillova nemoc) a počátkem onemocnění do 5ti let [8,15] (obr. 1). Nízké celotělově BMC bylo asociováno s aktivitou onemocnění, s délkou trvání aktivní choroby, váhou, výškou, věkem a markerem resorpce kosti (U-deoxypyridolinem). French et al. zjistili obdobnou prevalenci nízké BMD celého těla a distálního předloktí, avšak častěji zjišťovali nízké kostní hmoty v bederní páteři (28 %) a krčku femuru (32 %) [19].

Tabulka 1

Přehled rizikových faktorů nízké denzity kostní hmoty u JIA (Podle Cassidy, Petty: Textbook of pediatric rheumatology, 2005)

Rizikové faktory osteoporózy u pacientů s JIA

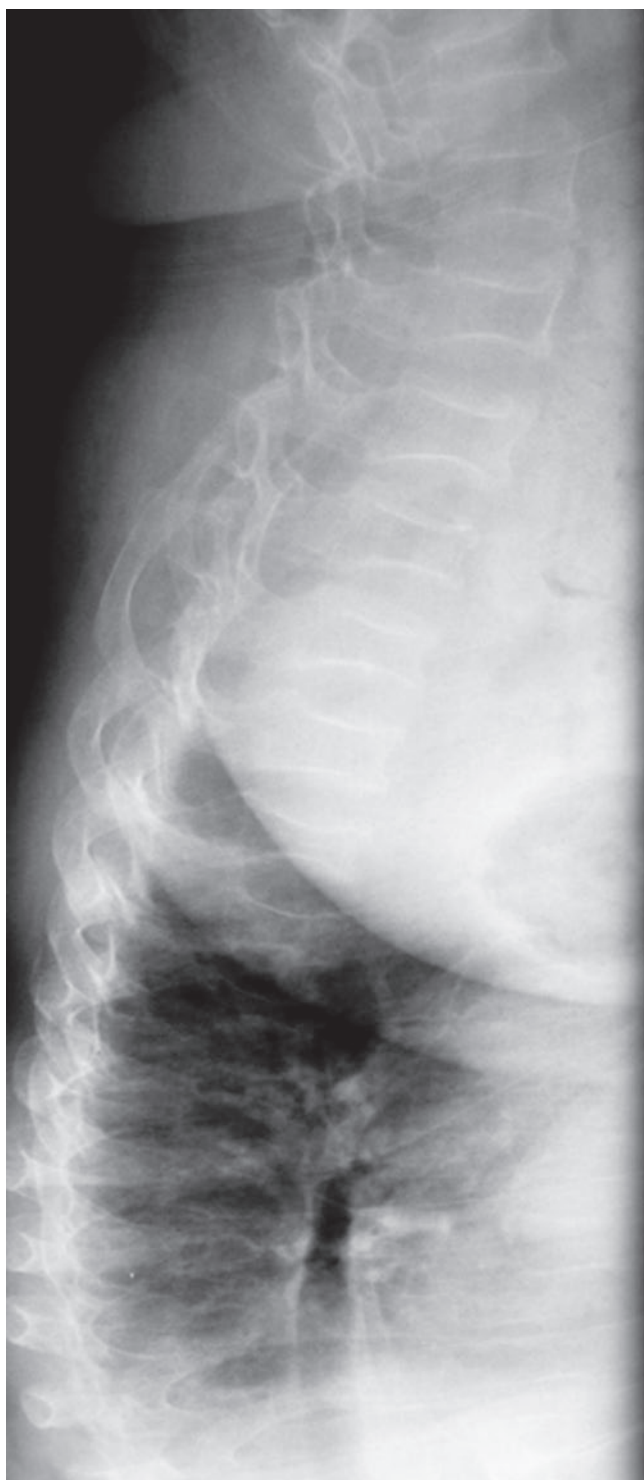
- Aktivní zánět
- Léčba glukokortikoidy
- Snížená mobilita
- Proteinová/kalorická malnutrice
- Nedostatečný přísun kalcia/vitamínu D
- Nedostatečná expozice slunečnímu záření
- Nízká výška a váha
- Opožděný nástup puberty

V jiné studii měli prepubertální chlapci i děvčata s JIA normální hodnoty BMD, avšak BMC bylo nižší o 6–10 % oproti zdravým dětem [17]. Vysoká aktivita onemocnění byla spojena s výrazně nízkými hodnotami BMD a osteokalcinu.

Snížení klinické aktivity základního onemocnění vedlo k nárůstu a i k normalizaci BMD doprovázené zvýšením osteokalcinu [12]. U postpubertálních dívek s JIA, které nikdy nebyly léčeny glukokortikoidy a které měly nižší aktivitu

Obr. 1

Rtg Th a LS páteře 22leté pacientky se systémovou formou JIA nemocné od 3let. Gracilní „rybí“ obratle, mnohočetné kompresivní fraktury. Na kaudálních žebrech jsou po obou stranách hrudníku svalky, st. p. starších traumatech při gracilním skeletu. Osteodenzitometrie DXA, GE Prodigy: BMD prox. femuru 0,453 g/cm², T skóre -4,5; BMD krčku femuru 0,536 g/cm², T skóre -4,2.



onemocnění, byly nízké hodnoty celotělového BMC zjištěny ve 30,6 %. V porovnání se zdravými kontrolami u nich byla celotělová BMC nižší v 4,5 % a BMD v bederní páteři v 6 %. Nezávislým prediktorem pro celotělové BMC zde byla svalová hmota [11]. Sníženou BMD celého těla a bederní páteře u postpubertálních dívek s JIA, u nichž na rozdíl od zdravých kontrol nedochází k pubertální akumulaci kostní hmoty, popsali také Hopp et al. [17]. Různé výsledky v uvedených studiích mohou být způsobeny odlišnými populacemi pacientů, odlišnými aktivitami onemocnění a délkou trvání onemocnění [15].

U dospělých pacientů s JIA byla v průřezové studii zjištěna nízká BMD v páteři a kyčli v 40–52 % [20]. Mladí dospělí v remisi mohou dosáhnout normálního maxima kostní hmoty. Mladí muži s anamnézou JIA v remisi dosahují stejných hodnot BMD na všech místech skeletu jako zdravá populace [16]. Ženy s JIA v remisi dosahovaly hodnot srovnatelných se zdravými pouze v bederní páteři a na předloktí. Pacienti (muži i ženy), kteří remise nedosáhli, měli v porovnání se zdravými nižší hodnoty BMD ve všech místech skeletu [16].

Zlomeniny a nízké množství svalové hmoty

Vysoké riziko zlomenin se prokazuje zejména u nemocných s erozivní artritidou, retardací růstu a vysokou kumulativní dávkou glukokortikoidů [3,4]. V sestavě 103 nemocných JIA utrpělo 23 % nejméně jednu zlomeninu a více než polovina těchto zlomenin byly zlomeniny obratle [20,21].

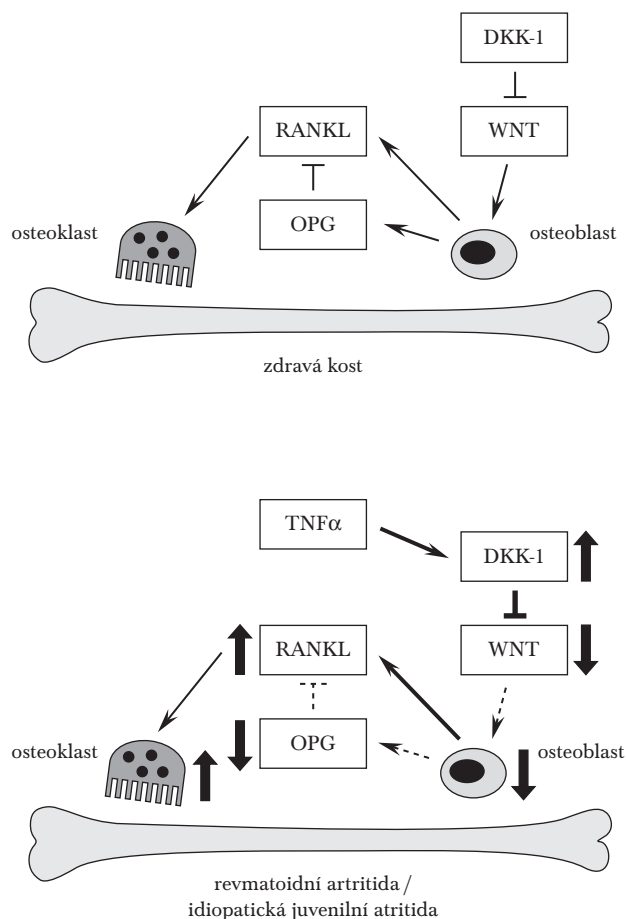
U pacientů s JIA je jednou z příčin nízkého množství svalové hmoty myopatie, způsobená autoimunitním zánětem. Prozánětlivé cytokiny, především $\text{TNF-}\alpha$ mohou stimulovat degradaci proteinů, inhibovat diferenciaci myocytů a působit na myocyt proapoptoticky [22,23]. Teorie zánětlivé myopatie u pacientů je potvrzena biopsickým nálezem buněk zánětu ve svalu a expresí MHC II. třídy na svalových vláknech. V této práci nebyly nálezy svědčící pro hypotrofii či neuropatii, které jsou nalézány u pacientů s revmatoidní artritidou [24]. Další příčinou snížené svalové hmoty u pacientů s JIA je myopatie navozená glukokortikoidy [25]. Pacienti s JIA také bývají méně fyzicky aktivní než zdravá populace a jejich fyzická kondice je horší. To vše může být asociováno se zvýšeným rizikem zlomeniny. Naopak lehká fyzická aktivita má vliv protektivní na riziko zlomeniny předloktí či zápěstí [26].

U pacientů s JIA je důležitý vztah mezi rizikem zlomenin, densitou kostní hmoty a množstvím svalové hmoty. Svalová hmota silně koreluje s BMD v různých částech skeletu, a že stav skeletu dětí s JIA (stejně jako zdravých osob) významně závisí na svalové síle, která na skelet působí [10,22]. K redukci svalové hmoty celého těla a vyššímu nárůstu tělesného tuku dochází již časně na počátku onemocnění [18]. U pacientek s JIA, které nikdy nedostávaly glukokortikoidy, byly hodnoty celotělového BMC nižší o 4,5 % v porovnání se zdravými kontrolami a nezávislým prediktorem pro celotělové BMC byla svalová hmota [11]. V jiné studii u prepubertálních dětí s JIA, které nebyly nikdy léčeny glukokortikoidy, mělo téměř 30 % pacientů nízké celotělové BMD. Byli to pacienti s nižší svalovou hmotou celého těla, vyšším funkčním omezením, méně se účastnící organizovaných sportovních aktivit, s aktivním onemocněním a s polyarti-

kulárním postižením [14]. Zvýšení rizika zlomeniny distálního předloktí bylo ale také zjištěno u jinak zdravých dětí a dospívajících, kteří měli celotělově nízkou svalovou hmotu a zvýšené procento tukové hmoty [27]. Roth et al měřili pomocí periferní QCT (kvantitativní výpočetní tomografie) u 57 dětí s JIA BMD kortikální a trabekulární kosti předloktí a geometrii kosti a svalů [22]. Děti s JIA měly signifikantně sníženou plochu svalu na příčném průřezu (cross-sectional area, CSA). Toto snížení významně korelovalo se svalovou silou a abnormalitami v geometrii kosti a se signifikantním snížením tloušťky kortikální kosti. To může být

Obr. 2

Mechanismus destrukce kosti u revmatoidní artritidy prostřednictvím DKK-1. V normálním kloubu je vyvážený poměr kostní resorpce zajišťované osteoklasty a kostní novotvorby zajišťované osteoblasty. DKK-1 není produkován nadměrně a nezpůsobuje nadměrnou inhibici Wingless proteinů. Tvorba a funkce osteoklastů je kontrolována vyváženým množstvím RANKL a OPG. U revmatoidní artritidy $\text{TNF}\alpha$ vyvolává zvýšenou expresi DKK-1 a následně pak snížení počtu a funkce osteoblastů a rovněž snížení exprese OPG, což vede k zesílení osteoklastogeneze a zvýšené resorpci kosti. (Podle Dkk-1: Upsetting the Balance in Rheumatoid Arthritis in R & D Systems Cytokine Bulletin Newsletter, Summer 2007)



spojeno se zvýšeným rizikem zlomeniny. Denzita trabekulární kosti byla snížena pouze u pacientů s polyartikulární formou nemoci a denzita kortikální kosti byla normální. Rovněž na tibií bylo měřením pQCT u pacientů s JIA zjištěno snížení svalové hmoty, BMD trabekulární kosti a tloušťky kortexu [28].

Markery kostní remodelace, osteoklastogeneze a osteoblastogeneze

Studie markerů kostní novotvorby a resorpce u JIA nejsou jednoznačné; některé studie zdůrazňují zvýšenou remodelaci (zvýšené hodnoty markerů resorpce i novotvorby) [11], jiné naopak snížení kostní novotvorby [10,12,29]. Snížení novotvorby kostní hmoty během pubertálního růstového spurtu brání dosažení maxima kostní hmoty a predisponuje tak ke zvýšenému riziku fraktur v dospělosti [7,8,10]. Snížení aktivity onemocnění je spojeno se zvýšením markerů kostní novotvorby [12].

U dětí s aktivní JIA, ale ještě před pubertou, byly zjištěny snížené koncentrace kostního isoenzymu sérové alkalické fosfatázy a osteokalcinu (markerů novotvorby kosti), osteoklastické tartarát rezistentní kyselý fosfatázy (TRAP) a snížení kalcie [10,29]. Tyto nálezy svědčí pro sníženou remodelaci kosti. S laboratorními parametry aktivity onemocnění koreloval pokles markerů novotvorby, ne však markerů resorpce [12]. Výraznější to bylo u dětí s polyartikulární formou JIA [10,29]. Pokud se aktivita onemocnění snížila, pak se zvyšovaly koncentrace S-osteokalcinu a také BMD [12]. Asociaci vysoké aktivity onemocnění JIA a snížení metabolismu kosti potvrzuje i další studie, kdy u pacientů s polyartikulární formou choroby, s vysokým stupněm kloubní destrukce a delším trváním choroby byly zjištěny snížené koncentrace markerů kostního obratu a snížená hodnota BMD [30].

U postpubertálních děvčat s JIA, nikdy neléčených glukokortikoidy, byl zjištěn nízký celotělový BMC, markery resorpce kosti (C terminální telopeptid kolagenu typu I S-ICTP a močový deoxypyridinolin U-DPyr) byly zvýšené, ale zvýšená byla také sérová koncentrace osteokalcinu – markeru remodelace kosti [11]. Nízký celotělový BMC a mírně zvýšené hodnoty markerů kostní remodelace (U-DPyr, S-BAP, S-OC a S-ICTP) u nemocných JIA po pubertě potvrdila i jiná studie [15]. Podobně jako u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou jsou tedy i po pubertě u pacientů s JIA prozánětlivé cytokiny (TNF- α , IL-1) produkované synoviální tkání zodpovědné za zvýšení resorpce kosti [31]. Ve studii Pereira et al. [32] byly měřeny koncentrace S-osteokalcinu a kostní ALP, a vylučování hydroxyprolinu a DPyr v moči u pacientů s JIA a u zdravých kontrol ve věkově mladší skupině (dívky do 12ti let, chlapci do 14ti let) a u starších dospívajících dívek a chlapců. U mladších pacientů s JIA (dívek i chlapců) a zdravých v mladší skupině, byly hodnoty S-osteokalcinu a S-kostní ALP nižší u pacientů než v kontrolní skupině. Zdraví chlapci i děvčata ve starší skupině měli nižší hodnoty všech sledovaných biochemických markerů oproti mladším vrstevníkům. U dívek po růstovém spurtu byly zvýšené hodnoty močového hydroxyprolinu a DPyr [32]. Podle těchto výsledků je u pacientů s JIA novotvorba kosti utlumena od časného dětství

až do střední puberty a poté u dospívajících s JIA následuje zvýšená resorpce kosti.

Matrixové metaloproteinázy a jejich inhibitory u pacientů s JIA

U juvenilní idiopatické artritidy je autoimunitní zánět reprezentovaný buňkami zánětlivé synovie s produkcí prozánětlivých cytokinů, chemokinů a proteolytických enzymů zodpovědný za destrukci chrupavky a periartikulární erozi kosti [33]. Podílejí se na tom velkou měrou matrixové metaloproteinázy (MMPs) [34,35]. Schopnost MMP-2 štěpit kolagenní fibrily byla prokázána s použitím rekombinantního proteinu a po purifikaci enzymu v prostředí bez inhibitorů matrixových metaloproteináz (TIMPs) [36]. Ve skeletálním vývoji a remodelaci se pravděpodobně uplatňují také MMP-1, MMP-8, MMP-13 (kolagenázy-1, -2 a -3), MMP-9 a MMP-14 [35]. Tyto enzymy patří do rodiny zinkových peptidáz. Jak aktivita MMP-2, tak MMP-9 u pacientů s JIA roste během aktivity onemocnění a se zánětlivou aktivitou je asociována bez ohledu na věk a dobu trvání onemocnění, což podporuje možnou roli MMPs v erozi kloubních komponent již u časného onemocnění [37]. U pacientů s JIA byly prokázány také vysoké koncentrace MMP-3 v séru i synoviální tekutině [25,38,39] a vysoké koncentrace MMP-1 [38,39]. Poměr MMP1/TIMP1 a MMP3/TIMP1 je signifikantně vyšší u pacientů všech forem JIA v porovnání se zdravými kontrolami a dobře koreluje s aktivitou onemocnění a mohl by tak být užitečným biomarkerem pro sledování vývoje onemocnění v čase [38].

Systém RANKL/RANK/OPG jako ukazatel osteoklastogeneze u pacientů s JIA

RANK (receptor aktivující jaderný faktor NF- κ B) a jeho ligand (RANKL) mají zásadní význam pro osteoklastogenezi a pro funkci osteoklastů. RANKL patří do velké rodiny cytokinů TNFalfa. RANKL je produkován osteoblasty, T-lymfocyty a synoviálními fibroblasty mj. jako odpověď na působení prozánětlivých cytokinů [40–43]. RANKL existuje ve 2 formách – solubilní a membránově vázané a po vazbě na svůj receptor RANK je prostřednictvím signálních drah NF- κ B (nuclear factor kappa B) a JNK (Jun-kinases) [44] a spolu s M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) zodpovědný za diferenciaci osteoklastů [41,42,45,46] a inhibici apoptózy osteoklastů [45]. Osteoprotegerin (OPG) je solubilní falešný receptor pro RANKL, produkován osteoblasty a schopný se vázat na RANKL a zabránit jeho vazbě na RANK a následné aktivaci osteoklastogeneze [42,47]. Pokud je vysoký poměr RANKL/OPG, převažuje kostní resorpce nad novotvorbou [48].

U dospělých pacientů s revmatoidní artritidou jsou zvýšené hladiny RANKL prokazovány nejenom v synoviální tekutině, ale také v séru [49]. Výsledky měření RANKL a OPG v séru u pacientů s JIA však zatím nejsou jednoznačné. Masi et al. byl první, který se zabýval stanovením RANKL a OPG u dětí s JIA [50]. V jedné ze studií byly u 84 dětí s JIA koncentrace volného S-RANKL oproti zdravým dětem sníženy, naopak koncentrace OPG byla zvýšená. Tento výsledek byl výraznější u pacientů s polyartikulární formou než při oligoartikulární formě. Podobně tomu bylo

u dětí s radiografickými erozemi v porovnání s pacienty bez erozí. Poměr OPG/RANKL tedy byl u nemocných vyšší než u zdravých kontrol. Bylo to vysvětlováno jako možná kompenzatorní odpověď OPG na zvýšenou resorpci kosti a chrupavky během zánětu. Naopak zvýšení poměru RANKL/OPG získali ve studii s neléčenými dětmi s juvenilní dermatomyositidou Rouster-Stevens et al. a u nemocných s juvenilní idiopatickou artritidou Sarma et al. [38,51]. V posléze uvedené studii byla koncentrace S-OPG u pacientů s JIA vyšší než u zdravých osob, avšak tato kompenzatorní reakce OPG na zvýšenou koncentraci RANKL nebyla dostatečná (poměr RANKL/OPG byl zvýšen). Sérové koncentrace RANKL byly zvýšené u všech forem JIA, včetně entezopatické [38]. Podobné výsledky byly publikovány i u podskupiny 30 dívek s polyartikulární JIA, kde pacientky s aktivní chorobou a erozemi dosahovaly vyšších sérových koncentrací RANKL a nižšího poměru OPG/RANKL než u zdravé kontrolní skupiny [52]. Zvýšení poměru sRANKL/OPG je nacházeno i v synovii u pacientů s polyartikulární a entezopatickou formou JIA [34].

Signální dráha Wingless proteinů (Wnt)

Zdá se, že zánětlivý revmatický proces má na kostní systém různý vliv v závislosti na věku nemocných a na zralosti kostí [53]. U dospělých pacientů s revmatoidní artritidou je za snížení kostní hmoty zodpovědná prozánětlivými cytokiny zvýšená resorpce kosti, která je výsledkem jednak zvýšeného množství osteoklastů a jednak také sníženého množství kost tvořících osteoblastů. U dětí s JIA je kromě nálezů snížené i zvýšené resorpce kosti, mnoha autory uváděno snížení novotvorby kosti a utlumení kostní remodelace [18,32,53,54].

Pravděpodobným vysvětlením utlumené novotvorby kosti je inhibice tvorby a funkce osteoblastů. Za útlum osteoblastů jsou zodpovědné prozánětlivé cytokiny, především TNF α , které prostřednictvím indukce tvorby inhibitorů, zejména sclerostinu a Dickkopfu-1 (DKK-1), tlumí metabolickou dráhu Wnt proteinů, které jsou zodpovědné za diferenciaci osteoblastů [55–58] (obr. 2). Wnt proteiny jsou rozsáhlá rodina růstových faktorů, které se vyskytují od bezobratlých až po člověka; během vývoje organismu mají nejruznější role v řízení života buňky, od proliferace, migrace, řízení polaritě až po buněčnou smrt; u dospělých mají Wnt proteiny funkci v homeostáze a bylo prokázáno, že nepříměná aktivace Wnt dráhy může vést ke kancerogenezi [59]. Wnt proteiny se váží k receptorům dvou odlišných receptorových skupin – skupiny Frizzled receptorů a skupiny LRP (LDL-receptor-related protein) – a Wnt signál může být intracelulárně převeden nejméně 3 různými signálními drahami, přičemž pro diferenciaci osteoblastů má největší význam Wnt β -cateninová dráha [59]. Diarra D. et al. [56] uvádějí, že inhibicí DKK-1 lze obrátit osteoreorpční vzorec myšního modelu revmatoidní artritidy do vzorce osteoartrózy se zvýšenou tvorbou kosti a osteofyty. Nedávno bylo zjištěno, že vyblokování DKK-1 stimuluje produkci OPG osteoblasty a nepřímě tak působí antireorpčně [56,59].

Důležitost Wnt proteinů potvrzuje i práce o polymorfismu pro Wnt-1 inducible signaling pathway protein 3 (WISP3) u pacientů s JIA, která zjistila v souvislosti s polymorfis-

mem 1. intronu WISP3 genu vyšší vnímavost k onemocnění (u homozygotů mutantní alely 2x zvýšené riziko náchylnosti k onemocnění JIA) [60].

Buněčné a molekulární mechanismy remodelace kosti u nemocných s JIA

Možné příčiny sníženého množství kostní hmoty u zánětlivých revmatických onemocnění stále nejsou zcela jasné. Remodelace kosti je zajišťována vyváženou spoluprací mezi proresorpčními osteoklasty, jejichž původ je odvozován od monocytové linie, a kost tvořícími osteoblasty, které jsou mezenchymálního původu [61,62]. Abnormality kostní remodelace jsou způsobeny nerovnováhou mezi působením osteoklastů a osteoblastů.

Vliv prozánětlivých cytokinů na kostní remodelaci

Prozánětlivé cytokiny, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) a interleukin-17 (IL-17) přítomné v artritickém kloubu mohou způsobovat nadměrnou osteoklastogenezi [40,53,63,64]. TNF je produkován různými zánětlivými buňkami, zejména T-lymfocyty a makrofágy [62], a výrazně zvyšuje kostní resorpci [65] a suprimuje osteoblastogenezi a osteoformační funkci osteoblastů [66–69]. IL-1 má rovněž účinky proresorpční: urychluje maturaci osteoklastů [70]. U pacientů s revmatoidní artritidou, léčba TNF- α blokátory prokazatelně redukuje kloubní eroze [40]. Klíčovou roli v patogenezi artritidy hraje i IL-17, který je produkován T-lymfocyty [53,71,72] a indukuje diferenciaci osteoklastů zvyšováním exprese RANKL a jeho receptoru, naopak tlumí expresi OPG v osteoblastech, což má za následek excesivní resorpci kosti [53,73–75].

Vliv léčby glukokortikoidy, DMARDs (chorobu modifikující antirevmatické léky) a biologické léčby (preparáty anti TNF α) na kostní hmotu

Základním patofyziologickým mechanismem působení glukokortikoidů na kostní remodelaci je útlum novotvorby, který je způsoben posunem diferenciaci mezenchymálních buněk směrem od osteoblastů k adipocytům, zvýšením apoptózy osteoblastů a snížením jejich schopnosti syntetizovat kolagen typu I. Okamžitě po podání glukokortikoidů dochází k rychlé resorpci kosti vlivem zvýšené osteoklastogeneze a ke ztrátě kostní hmoty [76,77]. U dětí byla nalezena negativní korelace mezi kostní hmotou a kumulativní dávkou glukokortikoidů [76,77]. Během dětství a adolescence glukokortikoidy mohou poškozovat fyziologický proces akumulace kostní hmoty s deteriorací maxima kostní hmoty a následným zvýšeným rizikem zlomenin v pozdějším životě [76].

Metotrexát, nejčastěji užívané DMARDs u dětí, může způsobovat osteopenii u dětských pacientů s malignitami, ovšem v nízkých dávkách užívaných v revmatologii nebyl jeho negativní účinek na kostní tkáň potvrzen [78,79].

Biologická léčba infliximabem a etanerceptem je u dětí s JIA spojena se snížením aktivity onemocnění [80–82]. U pacientů s JIA byl zjištěn i pozitivní vliv anti TNF- α preparátů na skelet. Simonini et al. jako první u dětí s JIA během 1leté léčby etanerceptem prokázali zvýšení množství kostní hmoty měřené ultrazvukem a stanovením tzv. BUA

(širokopásmový útlum ultrazvuku); snížení ztráty kostní hmoty bylo závislé na dobré odpovědi na léčbu snížením aktivity onemocnění [81] Etanercept také zlepšuje růst dětí s JIA, nezávisle na pubertálním růstovém spurtu [82].

Závěr

Včasná a účinná léčba JIA u dětí a dospívajících může zlepšit stav skeletu nebo zcela upravit množství kostní hmoty do referenčních hodnot. Někteří pacienti s JIA však přecházejí do období dospělosti s nepřiměřeně nízkou kostní hmotou. Pokud nedostanou biologickou terapii, musí být přetrvávající aktivita onemocnění tlumena glukokortikoidy a DMARDs. Protože tyto pacienti už mají ukončený růst, je u nich vhodné nejenom utlumit osteoresorpci, ale také navodit novotvorbu kostní hmoty. Potřebné léčebné postupy se ověřují.

Práce byla podpořena grantem Grantové agentury Univerzity Karlovy v Praze GAUK č. 84208.

Práce byla rovněž podpořena Výzkumným záměrem MZD ČR 000 237280.

Dále děkuji paní MUDr. K. Jarošové, prof. MUDr. K. Pavelkovi, DrSc. a prof. MUDr. J. Štěpánovi, DrSc. za připomínky při přípravě článku.

Literatura

- Hanova P, Pavelka K, Dostal C, Holcatova I, Pikhart H. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002–2003. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5):499–507.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31(2):390–392.
- Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with long-term glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002;29(6):1296–1300.
- Wang SJ, Yang YH, Lin YT, Yang CM, Chiang BL. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin Rheumatol* 2002;21(5):363–368.
- MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(1):11–19.
- Saha MT, Haapasaaari J, Hannula S, Sarna S, Lenko HL. Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study. *J Rheumatol* 2004;31(7):1413–1417.
- Varonos S, Ansell BM, Reeve J. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: its relationship with glucocorticoid therapy. *Calcif Tissue Int* 1987;41(2):75–78.
- Badley BW, Ansell BM. Fractures in Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1960;19:135–142.
- Burnham JM, Shults J, Weinstein R, Lewis JD, Leonard MB. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):1074–1079.
- Peppmuller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):746–757.
- Henderson CJ, Specker BL, Sierra RI, Campaigne BN, Lovell DJ. Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):531–540.
- Reed AM, Haugen M, Pachman LM, Langman CB. Repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1993;122(5 Pt 1):693–696.
- Reeve J, Loftus J, Hesp R, Ansell BM, Wright DJ, Woo PM. Biochemical prediction of changes in spinal bone mass in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 1993;20(7):1189–1195.
- Henderson CJ, Cawkwell GD, Specker BL, Sierra RI, Wilmott RW, Campaigne BN et al. Predictors of total body bone mineral density in non-corticosteroid-treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40(11):1967–1975.
- Lien G, Flato B, Haugen M, Vinje O, Sorskaar D, Dale K et al. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2214–2223.
- Haugen M, Lien G, Flato B, Kvammen J, Vinje O, Sorskaar D et al. Young adults with juvenile arthritis in remission attain normal peak bone mass at the lumbar spine and forearm. *Arthritis Rheum* 2000;43(7):1504–1510.
- Hopp R, Degan J, Gallagher JC, Cassidy JT. Estimation of bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18(8):1235–1239.
- Lien G, Selvaag AM, Flato B, Haugen M, Vinje O, Sorskaar D et al. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):833–840.
- French AR, Mason T, Nelson AM, Crowson CS, O'Fallon WM, Khosla S et al. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study. *J Rheumatol* 2002;29(5):1065–1070.
- Zak M, Hassager C, Lovell DJ, Nielsen S, Henderson CJ, Pedersen FK. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross-sectional long-term followup study. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):790–798.
- Murray K, Boyle RJ, Woo LP et al. Pathological fractures and osteoporosis in a cohort of 103 systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl):S119.
- Roth J, Palm C, Scheunemann I, Ranke MB, Schweizer R, Dannecker GE. Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with juvenile idiopathic arthritis relate mainly to bone geometry. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1277–1285.
- Burnham JM, Shults J, Sembhi H, Zemel BS, Leonard MB. The dysfunctional muscle-bone unit in juvenile idiopathic arthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6(4):351–352.
- Lindehammar H, Lindvall B. Muscle involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(12):1546–1554.
- Gattorno M, Vignola S, Falcini F, Sabatini F, Buoncompagni A, Simonini G et al. Serum and synovial fluid concentrations of matrix metalloproteinases 3 and its tissue inhibitor 1 in juvenile idiopathic arthritides. *J Rheumatol* 2002;29(4):826–831.
- Ma D, Jones G. Television, computer, and video viewing; physical activity; and upper limb fracture risk in children: a population-based case control study. *J Bone Miner Res* 2003;18(11):1970–1977.
- Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Williams SM, Manning PJ. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr* 2001;139(4):509–515.
- Felin EM, Prahallad S, Askew EW, Moyer-Mileur LJ. Musculoskeletal abnormalities of the tibia in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(3):984–994.
- Hillman L, Cassidy JT, Johnson L, Lee D, Allen SH. Vitamin D metabolism and bone mineralization in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1994;124(6):910–916.
- Gorska A, Urban M, Bartnicka M, Zelazowska-Rutkowska B, Wysocka J. Bone mineral metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis-preliminary report. *Ortop Traumatol Rehabil* 2008;10(1):54–62.
- Goldring SR. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42 Suppl 2:ii11–6.
- Pereira RM, Falco V, Corrente JE, Chahade WH, Yoshinari NH. Abnormalities in the biochemical markers of bone turnover in children with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(2):251–255.
- Sullivan KE. Inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2005;52(2):335–357.
- Agarwal S, Misra R, Aggarwal A. Synovial fluid RANKL and matrix metalloproteinase levels in enthesitis related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2009;29(8):907–911.
- Krane SM, Inada M. Matrix metalloproteinases and bone. *Bone* 2008;43(1):7–18.
- Aimes RT, Quigley JP. Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4- and 1/4-length fragments. *J Biol Chem* 1995;270(11):5872–5876.
- Peake NJ, Foster HE, Khawaja K, Cawston TE, Rowan AD. Assessment of the clinical significance of gelatinase activity in patients with juvenile idiopathic arthritis using quantitative protein substrate zymography. *Ann Rheum Dis* 2006;65(4):501–507.
- Sarma PK, Misra R, Aggarwal A. Elevated serum receptor activator of NFkappaB ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), matrix metalloproteinase (MMP)3, and ProMMP1 in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27(3):289–294.
- Peake NJ, Khawaja K, Myers A, Jones D, Cawston TE, Rowan AD et al. Levels of matrix metalloproteinase (MMP)-1 in paired sera and synovial fluids of juvenile idiopathic arthritis patients: relationship to inflammatory activity, MMP-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in a longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(11):1383–1389.
- Strand V, Kavanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43 Suppl 3:iii10–iii16.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93(2):165–176.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(7):3597–3602.

43. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 1997;272(40):25190–25194.
44. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(7):3540–3545.
45. Quinn JM, Elliott J, Gillespie MT, Martin TJ. A combination of osteoclast differentiation factor and macrophage-colony stimulating factor is sufficient for both human and mouse osteoclast formation in vitro. *Endocrinology* 1998;139(10):4424–4427.
46. Matsuzaki K, Udagawa N, Takahashi N, Yamaguchi K, Yasuda H, Shima N et al. Osteoclast differentiation factor (ODF) induces osteoclast-like cell formation in human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;246(1):199–204.
47. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89(2):309–319.
48. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15(1):2–12.
49. Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, Luszczykiewicz G, Wiland P, Dziejczkowski W et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor alpha treatment. *Arthritis Rheum* 2002;46(7):1744–1753.
50. Masi L, Simonini G, Piscitelli E, Del Monte F, Giani T, Cimaz R et al. Osteoprotegerin (OPG)/RANK-L system in juvenile idiopathic arthritis: is there a potential modulating role for OPG/RANK-L in bone injury? *J Rheumatol* 2004;31(5):986–991.
51. Rouster-Stevens KA, Langman CB, Price HE, Seshadri R, Shore RM, Abbott K et al. RANKL:osteoprotegerin ratio and bone mineral density in children with untreated juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007;56(3):977–983.
52. Spelling P, Bonfà E, Caparbo VF, Pereira RM. Osteoprotegerin/RANKL system imbalance in active polyarticular-onset juvenile idiopathic arthritis: a bone damage biomarker? *Scand J Rheumatol* 2008;37(6):439–444.
53. Viswanathan A, Sylvester FA. Chronic pediatric inflammatory diseases: effects on bone. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9(2):107–122.
54. Falcini F, Ermini M, Bagnoli F. Bone turnover is reduced in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Endocrinol Invest* 1998;21(1):31–36.
55. Li Y, Li A, Strait K, Zhang H, Nanes MS, Weitzmann MN. Endogenous TNFalpha lowers maximum peak bone mass and inhibits osteoblastic Smad activation through NF-kappaB. *J Bone Miner Res* 2007;22(5):646–655.
56. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13(2):156–163.
57. Bodine PV, Komm BS. Wnt signaling and osteoblastogenesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7(1–2):33–39.
58. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1202–1209.
59. Glass DA, 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Developmental cell* 2005;8(5):751–64.
60. Lamb R, Thomson W, Ogilvie E, Donn R. Wnt-1-inducible signaling pathway protein 3 and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3548–3553.
61. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;332(5):305–311.
62. Rouster-Stevens KA, Klein-Gitelman MS. Bone health in pediatric rheumatic disease. *Curr Opin Pediatr* 2005;17(6):703–708.
63. Redlich K, Hayer S, Maier A, Dunstan CR, Tohidast-Akrad M, Lang S et al. Tumor necrosis factor alpha-mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprotegerin. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):785–792.
64. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005;115(2):282–290.
65. Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ. Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *J Immunol* 1987;138(3):775–779.
66. Vanden Berghe W, Vermeulen L, Delerive P, De Bosscher K, Staels B, Haegeman G. A paradigm for gene regulation: inflammation, NF-kappaB and PPAR. *Adv Exp Med Biol* 2003;544:181–196.
67. Nanes MS. Tumor necrosis factor-alpha: molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene* 2003;321:1–15.
68. Smith BJ, Lerner MR, Bu SY, Lucas EA, Hanas JS, Lightfoot SA et al. Systemic bone loss and induction of coronary vessel disease in a rat model of chronic inflammation. *Bone* 2006;38(3):378–386.
69. Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15(1):49–60.
70. Jimi E, Nakamura I, Duong LT, Ikebe T, Takahashi N, Rodan GA et al. Interleukin 1 induces multinucleation and bone-resorbing activity of osteoclasts in the absence of osteoblasts/stromal cells. *Exp Cell Res* 1999;247(1):84–93.
71. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7(6):429–442.
72. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007;25:821–852.
73. Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther* 2005;7(1):29–37.
74. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999;103(9):1345–1352.
75. Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, Schwarzenberger P, Coenen-de Roo CJ, Kolls JK et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol* 2003;170(5):2655–2662.
76. Bianchi ML. Glucocorticoids and bone: some general remarks and some special observations in pediatric patients. *Calcif Tissue Int* 2002;70(5):384–390.
77. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2005;3(3):98–102.
78. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1215–1221.
79. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, Ooi DS, Kanigsberg ND, Kraag GR et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol* 2001;28(11):2395–2399.
80. Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62(3):245–247.
81. Simonini G, Giani T, Stagi S, de Martino M, Falcini F. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(6):777–780.
82. Vojvodich PF, Hansen JB, Andersson U, Savendahl L, Hagelberg S. Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(12):2481–2485.

Možnosť využitia celotelovej denzitometrie u pacientov s metabolickým syndrómom – meranie telesného tuku

K. BRÁZDILOVÁ¹, Z. KILLINGER¹, J. PAYER¹

¹V. interná klinika LFUK a FNŠP, Bratislava, Slovenská republika

SÚHRN

Brázdilová K., Killinger Z., Payer J.: **Možnosť využitia celotelovej denzitometrie u pacientov s metabolickým syndrómom – meranie telesného tuku**

V súčasnosti dochádza k neustálemu nárastu množstva pacientov s nadváhou až obezitou, ktorá sa stala najrozšírenejším civilizačným ochorením. Predstavuje závažný rizikový faktor kardiovaskulárnych a rôznych iných ochorení nielen v rámci metabolického syndrómu, ale aj ako samostatná chorobná jednotka. Od nepamäti bolo predmetom záujmu lekárov okrem iného aj množstvo telesného tuku. S postupom času sa využívali rôzne metódy, niektoré menej presné, iné s minimálnou chybou merania. V poslednom období sa pozornosť venuje najmä meraniu tuku využitím denzitometrického vyšetrenia, ktoré sa zdá byť najvhodnejším na zhodnotenie množstva tuku v metabolicky najvýznamnejšej abdominálnej oblasti. Cieľom našej štúdie bolo meranie telesného tuku pomocou celotelového denzitometra a následne korelácia s obvodom pása a BMI. Vyšetřili sme súbor 35 pacientov (z toho 19 žien a 16 mužov, 20 pacientov s metabolickým syndrómom, 15 bez metabolického syndrómu) vo vekovom rozpätí 29–79 rokov. Priemerné hodnoty – vek 47,75 roku, obvod pása 83,9 cm, BMI 24,83 kg/m² a množstvo telesného tuku 32,15 %. Pri zhodnotení získaných výsledkov sme zistili, že pri využití BMI na odhadnutie množstva telesného tuku dochádza k výraznému podhodnoteniu v porovnaní s meraním telesného tuku celotelovým denzitometrom a to u pacientov s metabolickým syndrómom aj u kontrolnej skupiny a zároveň množstvo tuku namerané celotelovým denzitometrom podstatne lepšie koreluje s obvodom pása ako s BMI.

Kľúčové slová: obezita, metabolický syndróm, tuk, denzitometria

SUMMARY

Brázdilová K., Killinger Z., Payer J.: **Potential use of total body densitometry in metabolic syndrome patients – body fat measurements**

Currently, there is an increasing number of overweight or obese patients. Obesity has become the most common lifestyle disease. It represents a serious risk factor for cardiovascular and other diseases, not only in metabolic syndrome but also as a separate disease entity. Physicians have always been concerned about the amount of body fat. In the past, various more or less precise methods were used for body fat measurements. Recently, attention has been paid to densitometry which appears to be most suitable for measuring the amount of fat in the metabolically most important abdominal area. Our study aimed at measuring body fat with a total body densitometer and correlating the data with waist circumference and BMI. A group of 35 patients was examined (19 females, 16 males; 20 patients with metabolic syndrome, 15 patients without metabolic syndrome; age range 29–79 years) The average values were as follows: age 47.75 years, waist circumference 83.9 cm, BMI 24.83 kg/m² and body fat 32.15%. It was ascertained that in both metabolic syndrome patients and control subjects, the amount of body fat was significantly underestimated if BMI was used as compared with body fat measurements with a total body densitometer. Moreover, the amount of body fat measured with the total body densitometer is better correlated with waist circumference than with BMI.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, densitometry

Osteologický bulletin 2010; 15(1):26–29

Adresa: MUDr. Kristína Brázdilová, V. interná klinika LFUK a FNŠP Bratislava, Slovenská republika, e-mail: kristina.brazdilova@gmail.com

Došlo do redakcie: 24. 12. 2009

Přijato k tisku: 9. 3. 2010

Úvod

Výskyt nadváhy až obezity stúpa najmä v súvislosti so súčasným životným štýlom – s nízkou fyzickou aktivitou a vyšším energetickým príjmom. Metabolický syndróm predstavuje hlavnú príčinu úmrtí vo všetkých vyspelých štátoch a jeho frekvencia významne stúpa aj v rozvojových krajinách [1].

Metabolický syndróm

Metabolický syndróm predstavuje kombinácia viacerých ochorení alebo patologických stavov, ktoré vo vzájomnom

pôsobení výrazne zvyšujú kardiovaskulárne riziko, riziko náhleho cievej mozgovej príhody a diabetes mellitus 2. typu [1]. Na Slovensku je prevalencia metabolického syndrómu podľa NCEP-ATPIII kritérií u žien 23,9 % a mužov 20,1 %. Pri prehodnotení vzhľadom na vek je to 4,3 % vo vekovej skupine 18–29 rokov, 10,4 % v skupine 30–39 rokov, 17,5 % vo veku 40–49 rokov, 34,7 % vo veku 50–59 rokov a 39,9 % v populácii nad 60 rokov [2].

Definícií metabolického syndrómu je niekoľko, v súčasnosti sú najčastejšie používané tri [1]:

Definícia metabolického syndrómu podľa WHO (1999)[3]:

1. Základnou podmienkou je prítomnosť jednej z troch nasledujúcich zložiek: diabetes mellitus 2. typu alebo porušená glukózová tolerancia alebo dokázaná inzulínová rezistencia.
2. Prítomnosť aspoň dvoch z nasledujúcich zložiek:
 - a) abdominálna obezita pomer pás/boky WHR (Waist-Hip Ratio) nad 0,85 u žien a nad 0,90 u mužov alebo BMI nad 30 kg/m²;
 - b) hypertenzia, krvný tlak nad 160/90 mmHg;
 - c) mikroalbuminúria nad 20 ug/min., dyslipoproteinémia: triglyceridy nad 1,7 mmol/l, alebo HDL-cholesterol pod 1,0 mmol/l pre ženy a pod 0,9 mmol/l pre mužov.

Definícia metabolického syndrómu podľa NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel) (2001)[3]:

U pacienta by mali byť prítomné aspoň tri z nasledujúcich zložiek:

1. obvod pásu u žien nad 88 cm, u mužov nad 102 cm;
2. krvný tlak nad 130/85 mmHg;
3. glykémia nad 6,0 mmol/l;
4. triglyceridy nad 1,7 mmol/l;
5. HDL-cholesterol pod 1,25 mmol/l u žien a pod 1,0 mmol/l u mužov.

Definícia metabolického syndrómu podľa EASD (European Association for the Study of Diabetes) a IDF (International Diabetes Federation) (2005)[3]:

Obvod pásu + minimálne 1 z ostatných zložiek metabolického syndrómu (arteriálna hypertenzia, dyslipoproteinémia, diabetes alebo porušená tolerancia glukózy) (viz *tabuľka 1*):

Podľa NIH (the National Institute of Health) sú odporúčané hodnoty percenta telesného tuku pre zdravých mužov 13–17 % a pre zdravé ženy 20–25 %, hodnoty výrazne nad tieto hranice svedčia pre zvýšené zastúpenie telesného tuku z jednotlivých tkanív, v prípade aktívnych športovcov sa tieto hodnoty väčšinou pohybujú na úrovni 7–19 % u mužov a 10–25 % u žien (v závislosti od druhu športu) [4].

V súčasnosti neexistuje spôsob merania telesného tuku, ktorý by bol presný, bezpečný, finančne nenáročný a ktorý by zohľadňoval aj zastúpenie jednotlivých metabolicky odlišných typov tkanív v organizme. Najperspektívnejšie sa v tomto zmysle javí byť meranie telesného tuku využitím denzitometrie.

Materiál a metódička

Kedže sa jedná o pilotnú štúdiu, súbor vyšetrených pacientov je zatiaľ len 35 pacientov vo vekovom rozpätí 29–79 rokov, z toho 19 žien a 16 mužov, 20 pacientov s metabolickým syndrómom a 15 kontrolnej skupiny bez metabolického syndrómu. Všetci pacienti s metabolickým syndrómom mali arteriálnu hypertenziu a dyslipidémiu, 17 mali aj diabetes mellitus 2. typu (viz *tabuľka 2*).

Tabuľka 1

Normálne hodnoty obvodu pásu	Muži	Ženy
Európa a USA	do 94 cm	do 80 cm
Južná Ázia a Čína	do 90 cm	do 80 cm
Japonsko	do 85 cm	do 90 cm

Tabuľka 2

	mean	95% CI
vek	44,75	32,76–56,73
výška (cm)	163,06	157,11–169,05
hmotnosť (kg)	66,92	56,16–77,67
obvod pásu (cm)	83,92	73,49–94,34
BMI (kg/cm ²)	24,83	22,02–27,65
% tuku DXA	32,15	27,57–36,73

BMI – body mass index, DXA – dual energy x-ray absorptiometry

Tabuľka 3

		% tuku DXA	BMI (kg/cm ²)	hmotnosť (kg)	kategória BMI	obvod pásu (cm)
% tuku DXA	CC		0,49	0,33	0,41	0,59
	SLP		0,1	0,28	0,17	0,05
BMI (kg/cm ²)	CC	0,49		0,93	0,82	0,93
	SLP	0,10		0	0	0
hmotnosť (kg)	CC	0,33	0,93		0,72	0,81
	SLP	0,28	0		0,02	0,01
kategória BMI	CC	0,41	0,82	0,72		0,74
	SLP	0,17	0	0,02		0,01
obvod pásu (cm)	CC	0,59	0,93	0,81	0,74	
	SLP	0,05	0	0,01	0,01	

CC – correlation coefficient, SLP – significance level P

Tabulka 4

kategória BMI	pacienti s MetS		kontrolná skupina	
	mean	95% CI	mean	95% CI
vek	53,750	26,239–81,261	40,250	24,351–56,149
výška (cm)	165,750	147,359–184,141	161,750	154,493–169,007
hmotnosť (kg)	83,000	58,043–107,957	58,875	49,604–68,146
obvod pásu (cm)	100,000	85,358–114,642	75,875	65,137–86,613
BMI (kg/cm ²)	30,050	25,632–34,468	22,225	20,524–23,926
% tuku DXA	35,675	26,165–45,185	30,387	24,147–36,628

Merania sme získali pomocou denzitometra typu Discovery firmy Hologic.

Pri meraní telesného tuku sa vykonáva celotelový sken. Merané oblasti sú ľavá horná končatina, ľavá dolná končatina, ľavá časť trupu, celkovo ľavá časť tela, pravá horná končatina, pravá časť trupu, celkovo pravá časť tela a taktiež je možné stanoviť celkové množstvo telesného tuku. Na štatistické spracovanie sme použili výpočet korelačného koeficientu podľa Spearmana, za signifikantnú koreláciu sme považovali $p < 0,05$.

Výsledky

– viz korelačná tabuľka 3 a tabuľka 4.

Zistili sme, že percento tuku namerané DXA metódou koreluje s obvodom pásu na hranici štatistickej významnosti ($p = 0,051$). Pri zhodnotení nami získaných výsledkov sme dospeli k záveru, že pri využití BMI na odhadnutie množstva telesného tuku dochádza k výraznému podhodnoteniu v porovnaní s meraním telesného tuku celotelovým denzitometrom a to u pacientov s metabolickým syndrómom aj u kontrolnej skupiny. Zároveň sme zistili, že množstvo tuku namerané celotelovým denzitometrom podstatne lepšie koreluje s obvodom pásu ako s BMI.

Diskusia

Samotných spôsobov merania množstva telesného tuku je pomerne veľa, pričom dnes sa z nich využíva len veľmi malá časť. Patrí sem napr. stanovenie hrúbky kožnej riasy s následným odhadom množstva podkožného tuku, určenie percenta tukového tkaniva využitím bioelektrickej impedancie, CT alebo MRI vyšetrenie, v súčasnosti najvyužívanejším BMI (Body Mass Index) a napokon denzitometrické vyšetrenie, ktoré je v tejto oblasti využitia skôr novinkou.

Najstaršou používanou metódou stanovenia telesnej kompozície a množstva telesného tuku je kaliperom meraná **hrúbka kožnej riasy**, ktorá nám hovorí o množstve podkožného tuku v danej oblasti, na základe čoho môžeme odhadnúť (pomocou využitia zostavených tabuliek) percento celkového telesného tuku [12]. Jedná sa o pomerne nepresnú metódu, v súčasnosti už prakticky nevyužívanú.

Ďalšou metódou je **bioelektrická impedancia** [13], ktorá využíva elektrický prúd na odhad percenta telesného tuku. Zástancami tejto metódy boli najmä Thomasset a Hoffer, ktorí popísali aj jej presný mechanizmus [14,15]. Bioelek-

trická impedancia sa dnes na meranie telesného tuku používa len za vedecko-výskumným účelom.

BMI (Body Mass Index) je štandardným parametrom na približné určenie množstva telesného tuku a v súčasnosti je najčastejšie využívaným indexom na stanovenie stupňa obezity.

$$\text{BMI} = \text{hmotnosť v kg} / \text{výška v m}^2$$

Nevýhodou v prípade tejto metódy je nemožnosť zobrať do úvahy vek pacienta a taktiež nemožnosť odlišiť metabolicky aktívne a neaktívne tkanivá. Dvaja jedinci s rovnakou výškou a rovnakou hmotnosťou môžu už na prvý pohľad vyzerať úplne inak, a najmä môžu mať výrazne odlišné kardiovaskulárne riziko [16].

Je potrebné pripomenúť, že dôležité sú práve techniky, ktoré sú schopné určiť presnejšie množstvo abdominálneho tuku, ktorý podmieňuje najvýraznejšie metabolické riziko. V tomto zmysle je možné využiť zobrazovacie vyšetrenia ako je **CT alebo MRI vyšetrenie**. Nevýhodou je, že sa jedná o metódy finančne a zároveň aj časovo náročné, s rizikom pomerne intenzívneho ožiarenia organizmu najmä v prípade CT vyšetrenia, ktoré sa z týchto dôvodov v bežnej praxi ani nepoužívajú. Toto riziko nepredstavujú mnohé iné techniky, ktoré ale nie sú schopné oddiferencovať abdominálny tuk od podkožného a sú aj menej presné [17].

V poslednom období sa predmetom záujmu stávajú nové spôsoby merania tuku, ktoré zohľadňujú aj rozdiely v metabolickej aktivite tuku jednotlivých častí tela.

Mimoriadne intenzívne sa rozvíjajúcou metódou merania telesného tuku je práve **DXA** (dual energy x-ray absorptiometry), ktorá umožňuje získať najpresnejšie hodnoty (BMD aj telesnej kompozície). Táto metóda umožňuje zopakovať merania s absolútnou presnosťou kedykoľvek a najmä s minimálnou chybou merania [5]. Je rýchla, jednoduchá, neinvazívna a vystavuje pacienta zanedbateľnej dávke ožiarenia röntgenovými lúčmi [6]. V porovnaní so spomínaným CT alebo MRI vyšetrením je teda podstatne výhodnejšia [7].

DXA je využívaná v bežnej praxi na hodnotenie kostnej hustoty, jej zmien v priebehu rôznych ochorení a v rámci liečby osteoporózy a ostatných ochorení skeletu. Skeny získané použitím denzitometrického prístroja nám poskytujú mimoriadne presné informácie o hľadisku telesnej kompozície, ktoré zahŕňajú BMC (bone mineral content), BMD

(bone mineral density), netukové telesné tkanivá a množstvo telesného tuku [6]. Chyba merania sa pohybuje na úrovni 1–2 % [7]. Okrem nej sa malé rozdiely môžu objaviť medzi hodnotami získanými použitím prístrojov od rôznych výrobcov. V súčasnosti sa najčastejšie využíva prístroj Hologic, Lunar alebo Norland [8]. Na Slovensku má najširšie zastúpenie prístroj Hologic.

Počas vyšetrenia sa sníma celé telo naraz a získavame informácie o troch typoch tkanív. Jedná sa o tukové tkanivo, svalové (a ostatné mäkké tkanivá) a kostné. Vo všetkých troch prípadoch je možné určiť množstvo v jednotke hmotnosti (g) aj v percentách. Na základe zastúpenia jednotlivých tkanív sa potom dá odhadnúť metabolické riziko, v prípade ochorení postihujúcich akýkoľvek typ telesných tkanív môžeme sledovať zmeny v ich vzájomnom zastúpení [9,10].

Denzitometrické meranie tuku a následne určenie distribúcie telesného tuku a svalovej hmoty, bolo zatiaľ využité len u pacientov s HIV/AIDS v súvislosti s liečbou, ďalej u rôznych pacientov vo vzťahu k ochoreniam kardiovaskulárneho systému a v spojení s diabetes mellitus 2. typu [11].

V súčasnosti sa najpresnejšou metódou na meranie telesného tuku javí byť meranie pomocou denzitometrie. Okrem presnosti je dôležitým faktorom aj bezpečnosť a finančná nenáročnosť. BMI sa v súčasnosti využíva ako štandardný index hodnotenia telesného tuku, pri porovnaní s množstvom tuku nameraným denzitometrom však dochádza k významnému podhodnoteniu.

Záver

Pri neustálom náraste počtu pacientov s nadváhou až obezitou je samozrejmé, že stanovenie percenta telesného tuku sa dostáva do popredia záujmu. Najmä pre metabolické a endokrinné funkcie tukového tkaniva nie je dôležité len určenie telesnej hmotnosti, ale aj presnejšia diferenciácia jednotlivých druhov tkanív s rozdielnou metabolickou aktivitou.

Určenie telesnej kompozície a zároveň stanovenie množstva telesného tuku je v súčasnosti možné viacerými metódami s rozdielnou presnosťou merania. Pri porovnaní jednotlivých spôsobov sa zdá byť najpresnejšou a zároveň najjednoduchšou realizovateľnou práve technika využívajúca denzitometrické vyšetrenie.

Literatúra

1. Brázdilová K, Payer J. Vzťah metabolického syndrómu a vitamínu D a kalcia. *Osteol bull* 2008;13:57–64.
2. Galajda P, Mokáň M, Prídavková D et al. Prevalencia metabolického syndrómu na Slovensku. *Int med* 2007;6:325–331.
3. Svačina Š. *Metabolický syndróm*. Praha, Triton 2006:284.
4. Zhu S, Wang Z, Shen W et al. Percentage body fat ranges associated with metabolic syndrome risk: results based on the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Am J Clin Nutr* 2003;78:228–235.
5. Brázdilová K, Killinger Z, Payer J. Využitie denzitometrie na meranie telesného tuku u pacientov s metabolickým syndrómom. *Rheumatol* 2008;22:117–120.
6. Brownbill RA, Ilich JZ. Measuring body composition in overweight individuals by dual energy x-ray absorptiometry. *BMC Med Imaging* 2005;5:1.
7. Cummings SR, Palermo L, Browner W et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. *Fracture Intervention Trial Research Group. JAMA* 2000;283:1318–1321.
8. Laskey MA. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition* 1996;12:45–51.
9. GE Healthcare. Total body data and regional results. 2007.
10. Diessel E. Evaluation of a new body composition phantom for quality control and cross-calibration of DXA devices. *J Appl Physiol* 2000;89:599–605.
11. Chinappen-Horsley U, Blake GM, Fogelman I et al. A method for determining skeletal lengths from DXA images. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:113.
12. Demura S, Sato S. Suprailiac or abdominal skinfold thickness measured with a skinfold caliper as a predictor of body density in Japanese adults. *Tohoku J Exp Med* 2007;213:51–61.
13. Lupoli L, Sergi G, Coin A et al. Body composition in underweight elderly subjects: reliability of bioelectrical impedance analysis. *Clin Nutr* 2004;23:1371–1380.
14. Thomasset A. Measurement of the extracellular fluid volume by the electrochemical method. Biophysical significance of 1 kilocycle impedance of the human body. *Lyon Med* 1965;214:131–143.
15. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol* 1969;27:531–534.
16. Levitt DG, Heymsfield SB, Pierson RN Jr et al. Physiological models of body composition and human obesity. *Nutr Metab* 2007;4:19.
17. Snijder MB, Visser M, Dekker JM et al. The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly: a comparison with computed tomography and anthropometry. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:984–993.

Vliv řízené pohybové aktivity na posturální stabilitu u osob s osteoporózou

M. JANURA¹, Z. KRHUTOVÁ², P. NOVOSAD³, Z. SVOBODA¹

¹Fakulta tělesné kultury, UP Olomouc, ²Fakulta zdravotnických studií, OU Ostrava, ³Mediekos Labor, Zlín

SOUHRN

Janura M., Krhutová Z., Novosad P., Svoboda Z.: **Vliv řízené pohybové aktivity na posturální stabilitu u osob s osteoporózou**

Úvod: Riziko zlomenin, způsobených v důsledku pádu, je závažným problémem osob s osteoporózou. Využití řízené pohybové aktivity je jednou z možností pro zlepšení posturální stability a pro rozšíření variant při řešení náročnějších pohybových situací. Cílem studie bylo posoudit vliv cílené pohybové aktivity na posturální stabilitu pacientek s osteoporózou.

Metoda: Testovaný soubor tvořilo 43 žen s osteoporózou, rozdělených na skupinu provádějící cílené pohybové aktivity dlouhodobě (n = 29, průměrný věk 64,6 ± 4,52 roku) a necvičící (n = 14, průměrný věk 65,5 ± 4,98 roku), které absolvovaly čtyři různé typy stoje s dobou trvání 30 s. Pro hodnocení posturální stability byly použity silové plošiny Kistler (typ 9286AA).

Výsledky: Mezi oběma skupinami jsme v jednotlivých typech stoje nenalezli významné rozdíly v charakteru změn velikosti výchylek působíště reakční síly (centre of pressure – COP). U souboru necvičících pacientek dochází k rychlejším změnám v poloze COP (p < 0,05).

Závěry: Dlouhodobé provádění řízené pohybové aktivity má vliv na kvalitu posturální stability u pacientů s osteoporózou.

Klíčová slova: osteoporóza, statická rovnováha, pohybová aktivita, působíště reakční síly

SUMMARY

Janura M., Krhutová Z., Novosad P., Svoboda Z.: **Effect of controlled physical activity on the postural stability of osteoporotic patients**

Introduction: The risk of fracturing as a result of a fall is a very serious risk for people with osteoporosis. Utilization of controlled physical activity is one of the options for improving postural stability and expanding the choice of more difficult tasks. The aim of the study was to assess the influence of controlled physical activity on the postural stability of female patients with osteoporosis.

Methods: The patients (43 women with osteoporosis) were divided into two groups: the first group (n = 29, average age 64.6 ± 4.52 years) participated in long-term controlled physical activities, whereas the second group (n = 14, average age 65.5 ± 4.98 years) did not participate. Both groups took part in four different types of stand with a duration of 30 s. Two Kistler force plates (type 9286AA) were used for the assessment of postural stability parameters.

Results: No significant differences in the pattern of changes in the centre of pressure (COP) sway were found between the groups. The velocity of COP position changes was greater (p < 0.05) in the group of patients without controlled physical activities.

Conclusion: Long-term controlled physical activities influence the quality of the postural stability of patients with osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, balance, movement activity, centre of pressure

Osteologický bulletin 2010; 15(1):30–34

Adresa: Prof. RNDr. Miroslav Janura, Dr., Katedra biomechaniky a technické kybernetiky, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého v Olomouci, tř. Míru 115, 771 11 Olomouc, e-mail: miroslav.janura@upol.cz

Došlo do redakce: 22. 12. 2009

Přijato k tisku: 8. 3. 2010

Úvod

Osteoporóza je progresivní systémové onemocnění skeletu, pro které je charakteristický úbytek kostní hmoty a narušení mikroarchitektury kostní tkáně, s následným zvýšením fragility kostí a tendencí ke zlomeninám [1]. Její léčba je založena na kombinaci farmakologické intervence, úpravě životy správy, životního stylu a vhodného pohybového režimu [2]. V roce 2008 bylo toto onemocnění v České republice diagnostikováno asi u 700 000 pacientů [3].

Nefarmakologické intervence mají význam pro prevenci zachování kvality kosti. Krátké opakované zatěžování kosti vlivem cvičení má vliv na pozitivní změny v biologii kosti [4]. Při určení vlivu pohybu (překonávání působení gravi-

tační síly) na kvalitu kostní tkáně se uplatňují tři základní mechanismy: aktivace osteoblastů, ukládání iontů Ca²⁺ na povrch kosti, zvýšení množství materie nezbytné pro osifikaci. Při hodnocení vlivu týdenního intenzivního cvičení zjistili Nemoseck, Kern (2009) u mužů úbytek vápníku v moči [5].

Skupina, která je osteoporózou nejvíce ohrožena, jsou postmenopauzální ženy. Na tuto skupinu je také soustředěno nejvíce výzkumů, zabývajících se vlivem pohybové aktivity (řízené) na změny v kvalitě kostní tkáně a ve fyzické kondici. Výsledky těchto studií zaměřených na přímé ovlivnění BMD (kostní denzity), respektive zvýšení kostní hmoty, se různí. Uusi-Rasi et al. (2003) [6], Kerry (2003) [7],

Kemmler et al. (2004) [8] a další nezjistili vliv cvičení na BMD u postmenopauzálních žen. Významný nárůst BMD na trochanter major našli Kronhed a Moller (1998) [9]. Going et al. (2003) [10], Englund et al. (2005) [11], Angin a Erden (2009) [12] apod. uvádějí přímý vliv cvičení na zvýšení BMD. Výsledky prezentované ve studiích [13,14] naznačují, že cvičení může u postmenopauzálních žen minimalizovat nebo zastavit ztrátu kostní hmoty, nemůže však nahradit farmakologickou léčbu a zajistit nárůst kostní hmoty.

Riziko pádů patří mezi jeden z nejzávažnějších problémů u osob s osteoporózou. Uvědomění si rizika pádu může vést k záměrnému snížení pohybových činností, které se promítá do snížení kvality života. Proto je nezbytné pokusit se zlepšit, s využitím neinvazivních intervencí, úroveň posturální stability. Jednou z možností, která pozitivně působí na zlepšení balanční kontroly, je pravidelné provádění pohybových aktivit. Pravidelný trénink balance a síly je důležitý pro předcházení pádům [15]. Mezi intervence zaměřené na snížení rizika pádu patří mj. trénink balance a chůze [16]. Cvičení mohou redukovat riziko zlomenin zlepšením síly, flexibility, balance a také zmenšením reakčního času [17]. Zároveň dochází k rozvoji pohybových schopností a k rozšíření variant řešení náročnějších pohybových situací. Twiss et al. (2009) [18] zjistili po provedení roční intervence zaměřené na rozvoj svalové síly a na dynamickou rovnováhu zlepšení balance o 39,4 %. Zmenšil se také počet pádů u cvičících, ale rozdíl nebyl statisticky významný. Nárůst svalové síly svalů kyčelního kloubu a extenzorů trupu o 9–23 % a významné zlepšení rovnováhy po 20 týdnech cvičení našli Hourigan et al. (2008) [19]. Zvýšení svalové síly, zlepšení možnosti reagovat na ztrátu rovnováhy a zmenšení rizika pádu způsobené cvičením uvádí Wendlová (2008) [20]. Zlepšení balance a kvality života po šestiměsíčním cvičení zaznamenali Alp, Kanat a Yurtkuran (2007) [21]. Kombinaci cvičení pro zlepšení koordinace a rozvoj svalové síly s podáváním Ca a vitamínu D použili Swanenburg et al. (2007) [22]. U sledované skupiny došlo k snížení rizika pádu o 89 %. K obdobnému závěru dospěli také Madureira et al. (2007), kteří pro posouzení změn po jednoročném cvičení použili Berg Balance Scale, Clinical Test Sensory Interaction Balance a Timed „Up & Go“ Test [23]. Vaillant et al. (2006) [24] doplnili cvičení pro rozvoj balance o kognitivní úlohy. Zatímco cvičení se projevilo ve zlepšení balance, použití kognitivních úloh další změny nepřineslo. Multifaktoriální preventivní programy dělané „na míru“ rizikových faktorů se zdůrazněním na cvičení a trénink balance mohou snížit riziko pádu u starších jedinců o 25–30 % [25]. Naopak Carter et al. (2001) nezaznamenali po deseti týdnech řízených pohybových aktivit statisticky významné rozdíly mezi sledovanou a kontrolní skupinou [26].

Cílem této studie bylo posoudit vliv cílené pohybové aktivity na posturální stabilitu pacientek s osteoporózou. Vytvořit soubor cviků zaměřených na zlepšení stability a v praxi ověřit jeho působení na vybrané parametry pohybového systému. Připravit podmínky pro zohlednění dalších faktorů (vliv ročního období, používaných léků, intenzity pohybové zátěže, ...) při posouzení úrovně posturální stability.

Metodika

Charakteristika souboru

Měření bylo realizováno u vybrané skupiny žen s algickým syndromem a diagnostikovanou postmenopauzální osteoporózou (osteopenií). Všechny pacientky byly registrovány a léčeny v privátním Osteologickém centru Mediekos Labor Zlín.

Testovaný soubor tvořilo 43 žen, které byly rozděleny na skupinu provádějící cílené pohybové aktivity dlouhodobě (C, n = 29, průměrný věk $64,6 \pm 4,52$ roku) a necvičící (N, n = 14, průměrný věk $65,5 \pm 4,98$ roku). „Cvičící“ skupina (C) absolvovala řízenou pohybovou intervenci mírné intenzity o délce 50 minut týdně po dobu 1 roku.

Cvičební jednotka byla zaměřena na udržení a zlepšení kvality senzomotorických funkcí a posturálních strategií. Vlastní progresse cvičení spočívala v opakování vybraného cvičebního tvaru a ve změně polohy, tj. přechodu z nižší pozice do pozice vyšší. Cílem cvičení v těchto snazších a obtížnějších pozicích byla úprava a zkvalitnění respirační mechaniky, posturálního vzoru a motorických funkcí. Cvičení ve vertikální poloze bylo určeno k adaptaci na různé typy stoje, procvičení rovnovážných strategií umožnilo zvýšení sebedůvěry pro pohyb v prostoru.

Důraz byl kladen také na motivaci a edukaci pacientek, zaměřenou na aktivní životní styl. Vybrané cviky na udržení rovnováhy byly následně aplikovány v domácím prostředí v rozsahu 30 minut denně.

Průběh měření, použité přístroje

Každá z měřených žen absolvovala 2x čtyři základní typy stoje [otevřené oči (stoj 1), zavřené oči (stoj 2), extenze hlavy (stoj 3) a stoj na molitanu (stoj 4)], každý stoj s dobou trvání 30 s. Postavení chodidel ve stoji bylo stanoveno na šířku pánve. Ta byla určena pomocí pelvimetru jako vzdálenost bodů spina iliaca anterior superior.

Pro hodnocení posturální stability byly použity dvě piezoelektrické plošiny Kistler, typ 9286AA (Kistler Instrumente AG, Winterthur, Švýcarsko). Při měření, které probíhalo za standardních podmínek v jedné místnosti, byly minimalizovány vnější rušivé vlivy. Podmínky a časový průběh měření umožnily sledovaným osobám absolvovat jednotlivé testy bez stresu a únavy. Všichni testovaní jedinci podepsali souhlas s měřením a s anonymním uveřejněním výsledků.

Měřené parametry

Rozborem signálu získaného ze silových plošin byly pomocí software Bioware (verze 3.2.6.104, Kistler Group, Winterthur, Švýcarsko) určeny změny v zatížení dolních končetin při stoji a charakter průběhu změn polohy COP (centre of pressure) (obr. 1):

Fz – velikost vertikální složky reakční síly na dolní končetině,

SwX – velikost směrodatné odchylky COP v mediolaterálním směru,

SwY – velikost směrodatné odchylky v anteroposteriorním směru,

vX – rychlost pohybu COP v mediolaterálním směru,

vY – rychlost pohybu COP v anteroposteriorním směru,

v – celková rychlost COP.

Statistické zpracování dat

Naměřená data byla zpracována v programu Statistica 6.0 (Stat-Soft, Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). Pro každý sledovaný parametr byly vypočítány základní statistické charakteristiky (aritmetický průměr, směrodatná odchylka, minimální a maximální hodnoty). Porovnání rozdílů mezi „cvičící“ a kontrolní skupinou jsme provedli pomocí t-testu pro nezávislé soubory.

Tabulka 1

Základní statistické charakteristiky zatížení končetin a pohybu COP při stoje na šířku pánve u měřených skupin

Skupina	Stoj 1 Parametr	Levá končetina		Pravá končetina	
		Průměr	SD	Průměr	SD
Cvičící	Fz	341,1	51,5	337,8	54,6
	SwX	0,173	0,038	0,157	0,031
	SwY	0,498	0,137	0,467	0,169
	vX	0,306	0,063	0,260	0,047
	vY	0,459	0,098	0,405	0,082
	v	0,607	0,126	0,529	0,101
Necvičící	Fz	319,0	66,1	312,9	45,0
	SwX	0,177	0,038	0,160	0,044
	SwY	0,532	0,167	0,487	0,161
	vX	0,322	0,074	0,269	0,057
	vY	0,498	0,115	0,443	0,101
	v	0,652	0,148	0,567	0,123

Legenda: Fz [N] – velikost vertikální složky reakční síly na dolní končetině, SwX [cm] – velikost směrodatné odchylky pohybu COP v mediolaterálním směru, SwY [cm] – velikost směrodatné odchylky pohybu COP v anteroposteriorním směru, vX [cm.s⁻¹] – rychlost pohybu COP v mediolaterálním směru, vY [cm.s⁻¹] – rychlost pohybu COP v anteroposteriorním směru, v [cm.s⁻¹] – celková rychlost pohybu COP, SD – směrodatná odchylka.

Tabulka 2

Hodnoty testového kritéria (t-test) a hladiny statistické významnosti u parametrů s významným rozdílem (nebo tendencí k tomuto rozdílu) mezi oběma skupinami na pravé dolní končetině

stoj 1	t	stoj 2	t	stoj 4	t
vY	1,844 ⁺	vX	2,064 [*]	vX	1,888 ⁺
		vY	1,984 ⁺	vY	2,055 [*]
		v	2,044 [*]	v	2,050 [*]

Legenda: stoj 1 – stoj na šířku pánve oči otevřené, stoj 2 – stoj na šířku pánve oči zavřené, stoj 4 – stoj na šířku pánve na molitanu, vX – rychlost pohybu COP v mediolaterálním směru, vY – rychlost pohybu COP v anteroposteriorním směru, v – celková rychlost pohybu COP, t – hodnota testového kritéria, ⁺p < 0,10, ^{*}p < 0,05.

Výsledky a diskuze

Základní statistické charakteristiky sledovaných parametrů při stoje na šířku pánve bez omezení kontrolních vstupů jsou uvedeny v *tabulce 1*.

Posturální stabilita se snižuje s nárůstem asymetrie v rozložení tělesné hmotnosti [27,28]. V naší studii jsme pro zatížení dolních končetin nenalezli v jednotlivých typech stoje u žádné z měřených skupin významný rozdíl mezi levou a pravou dolní končetinou. Diference se pohybují v rozmezí 0,09 až 0,56 % u skupiny C, resp. 0,13 až 1,68 % u skupiny N. Všechny rozdíly jsou tedy výrazně nižší než velikost 10 %, která je označována jako hraniční pro určení asymetrie zatížení [29].

Rozdíly mezi oběma skupinami v parametrech charakterizujících úroveň posturální stability v jednotlivých typech stoje jsou zaznamenány v *tabulce 2*.

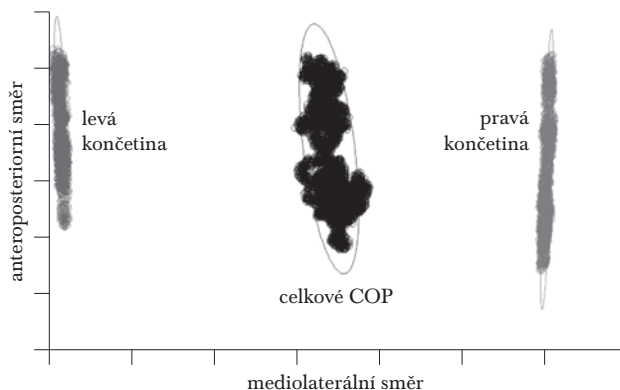
Mezi oběma skupinami jsme v jednotlivých typech stoje nenalezli významné rozdíly v charakteru změn velikosti výchylek COP v žádném z měřených směrů (*obr. 2*). U souboru necvičících pacientek dochází k rychlejší změnám v poloze COP ve směru mediolaterálním (p < 0,05) při stoje s vyloučením zrakové kontroly, které se promítají do větší výsledné rychlosti pohybu COP (p < 0,05). Podobný závěr platí pro rychlost COP ve směru anteroposteriorním a pro výslednou rychlost COP při stoje na molitanu. Srovnatelný průběh pohybu COP u obou skupin je u necvičících jedinců charakterizován větší rychlostí změn polohy COP (*obr. 3*).

S výjimkou parametru SwY při stojích 1 a 4 u skupiny C jsme mezi jednotlivými typy stoje nenalezli významné rozdíly (p < 0,05) pro sledované parametry. Vyloučení zrakové kontroly stoje (stoj 2) ani změny v zapojení svalů v oblasti krku (stoj 3) se tedy neprojeví ve změně měřených parametrů. Nepotvrdily se tedy závěry o zhoršení stability při vyloučení zraku, které byly získány pro různé skupiny populace, od několikaměsíčních dětí [30] až po seniory [31]. Vliv zraku je dále zdůrazněn také v situacích, kdy je redukována proprioceptivní složka kontroly stability [32].

Vliv pohybové aktivity je nutné hodnotit i vzhledem k dalším parametrům. Názory na její podíl na ovlivnění hodnoty BMD u žen po menopauze se různí. Shrier (2003) [33], Kemmler et al. (2004) [8] a další nenalezli závislost

Obr. 1

Grafické znázornění trajektorie COP (díleč pod každou končetinou, výsledné) při klidovém stoje po dobu 30 s



mezi prováděním cvičení a hodnotou BMD, Feskanich et al. (2002) [34], Going et al. (2003) [10] uvádějí významný vliv cvičení na nárůst BMD. Z výsledků prezentovaných v práci Bloomfield et al. (2005) vyplývá, že cvičení může minimalizovat ztrátu kostní hmoty, nemůže však způsobit její nárůst [14]. Efekt cvičení nemusí spočívat v nárůstu kostní hmoty. Přesto má cvičení význam pro zlepšení balance a koordinace [35]. Může také zabránit dalšímu snižování hustoty kosti [36].

Odhlédneme-li od vědecké stránky projektu, potom je důležité přihlížet k pozitivnímu vlivu pohybu na zdraví. O cvičení byl mezi pacientkami velký zájem, některé z nich si cvičební hodiny nahrávaly a individuálně opakovaly v domácím prostředí. Důležité je zjištění, že cvičební jednotky pokračují i po ukončení plánovaného cyklu.

Limity studie

Nižší počet zúčastněných žen je ovlivněn omezenými možnostmi při vykonávání cílené pohybové aktivity zaměřené na posturální stabilitu. Výraznější nárůst počtu cvičenek není možný z personálních ani prostorových podmínek, přestože zájem ze strany pacientek je výrazný.

Problematikou je omezená kvantifikace pohybových aktivit, které ženy vykonávají mimo cvičební jednotku. I přes jasné vymezení počtu a způsobu provedení jednotlivých cviků, je jejich absolvování podmíněno přístupem každého jedince. To platí i v opačném smyslu, kdy existuje výrazný rozdíl v kvantitě i kvalitě dalších pohybových činností, do kterých musíme zařadit i běžné každodenní aktivity.

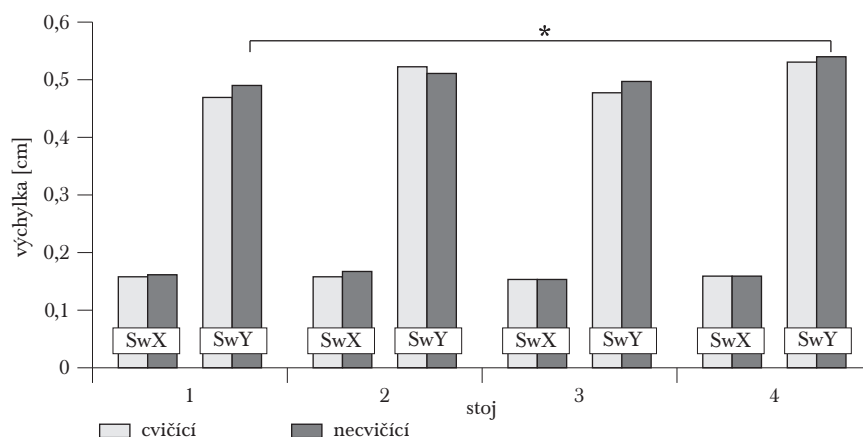
Limitem, který souvisí s přístrojovým vybavením, je možnost měření pouze ve statických podmínkách. Ukazuje se, že měření polohy představují pro sledované skupiny příliš jednoduchou situaci, která nemusí ve všech případech vypovídat o úrovni posturální stability. Posturální stabilizace je komplexní motorická dovednost, a to by mělo být zohledněno při jejím hodnocení [37]. Proto je nutné pro další část výzkumu, v případě nemožnosti měření rovnováhy v dynamických situacích, doplnit měření o současné řešení další úlohy (tzv. dual tasks).

Při zpracování dalších výsledků, které byly získány při opakovaných měřeních v průběhu roku, je nutné doplnit údaje ze stabilometrie o hodnoty kostních markerů a kvan-

Obr. 2

Grafické znázornění rozdílů ve velikosti směrodatných odchylek center of pressure na pravé dolní končetině v různých typech stoje

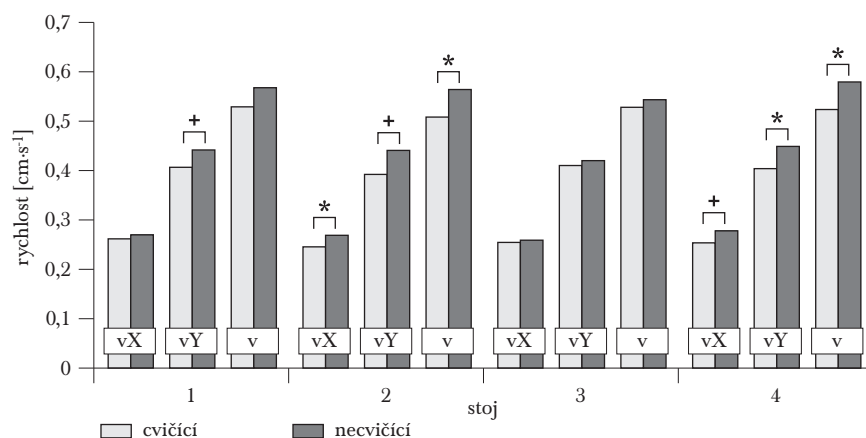
Legenda: SwX [cm] – velikost směrodatné odchylky pohybu COP v mediolaterálním směru, SwY [cm] – velikost směrodatné odchylky pohybu COP v anteroposteriorním směru, stoj 1 – stoj na šířku pánve oči otevřené, stoj 2 – stoj na šířku pánve oči zavřené, stoj 3 – stoj na šířku pánve s extenzí hlavy, stoj 4 – stoj na šířku pánve na molitanu, * $p < 0,05$.



Obr. 3

Grafické znázornění rozdílů v rychlosti změn polohy center of pressure na pravé dolní končetině v různých typech stoje

Legenda: vX [$\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$] – rychlost pohybu COP v mediolaterálním směru, vY [$\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$] – rychlost pohybu COP v anteroposteriorním směru, v [$\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$] – celková rychlost pohybu COP, stoj 1 – stoj na šířku pánve oči otevřené, stoj 2 – stoj na šířku pánve oči zavřené, stoj 3 – stoj na šířku pánve s extenzí hlavy, stoj 4 – stoj na šířku pánve na molitanu, + $p < 0,10$, * $p < 0,05$.



tifikovat velikost pohybové aktivity mimo cvičební jednotku.

Práce je zaměřena na pohybovou aktivitu jako na jednu ze složek komplexu intervencí, které se uplatňují při léčbě osteoporózy. Nezapývá se kombinací pohybové aktivity s vlivy dalších faktorů (podávání farmak, vitamínů apod.). Sledování změn při kombinaci jednotlivých intervencí by mělo být součástí rozsáhlejší připravované studie.

Závěry

1. Vliv absolvování opakovaných cvičebních jednotek zaměřených na rovnovážné schopnosti se neprojevil v charakteru výchylek působitě reakční síly (COP) při vzpřímeném bipedálním stoji.
2. Opakované provádění cviků zaměřených na zlepšení rovnováhy má vliv na zmenšení rychlosti změn působitě reakční síly při bipedálním stoji.
3. Pro hodnocení posturální stability u žen s osteoporózou (osteopenií), bez výrazného omezení v oblasti řízení pohybu, je nezbytné modifikovat klasickou testovou baterii a doplnit provedení jednotlivých testů o současné řešení dalších úloh.

Studie byla podpořena grantem MŠMT ČR VZ 6198959221.

Literatura

1. Blake GM, Wahner HW, Fogelman I. The evaluation of osteoporosis: dual energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. London; Martin Dunitz, 1999.
2. Melendez-Ortega A. Osteoporosis, falls and exercise. Eur Rev Aging Phys Act 2007;4:61–70.
3. Němcová J, Korsá J. Komplexní léčba a prevence osteoporózy – postavení a význam pohybové aktivity a léčebné rehabilitace. Med Pro Praxi 2008;5:165–8.
4. Schwab P, Klein RF. Nonpharmacological approaches to improve bone health and reduce osteoporosis. Curr Opin Rheumatol 2008;20:213–217.
5. Nemošek T, Kern M. The effects of high-impact and resistance exercise on urinary calcium excretion. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2009;19:162–171.
6. Uusi-Rasi K, Kannus P, Cheng S et al. Effect of alendronate and exercise on bone and physical performance of postmenopausal women: a randomized controlled trial. Bone 2003;33:132–144.
7. Kerry JS. Mild aerobic exercise no protection from osteoporosis. FDA Consum 2003;37:8.
8. Kemmler W, Lauber D, Weineck J et al. Benefits of 2 years of intense exercise on bone density, physical fitness, and blood lipids in early postmenopausal osteopenic women. Arch Intern Med 2004;64:1084–1092.
9. Kronhed ACG, Moller M. Effects of physical exercise on bone mass, balance skill and aerobic capacity in women and men with low bone mineral density, after one year of training – a prospective study. Scand J Med Sci Sports 1998;8:290–298.
10. Going S, Lohman T, Houtkooper L et al. Effects of exercise on bone mineral density in calcium-replete postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. Osteoporos Int 2003;14:637–643.
11. Englund U, Littbrand H, Sondell A et al. A 1-year combined weight-bearing training program is beneficial for bone mineral density and neuromuscular function in older women. Osteoporos Int 2005;16:1117–1123.
12. Angin E, Erden Z. The effect of group exercise on postmenopausal osteoporosis and osteopenia. Acta Orthop Traumatol Turc 2009;43:343–350.
13. Parfitt AM. The attainment of peak bone mass: what is relationship between muscle growth and bone growth? Bone 2004;34:767–770.
14. Bloomfield S. Contributions of physical activity to bone health over the lifespan. Top Geriatr Rehabil 2005;21:68–77.
15. Kannus P, Uusi-Rasi K, Palvanen M, Parkkari J. Non-pharmacological means to prevent fractures among older adults. Ann Med 2005;37:303–310.
16. Messinger-Rapport BJ, Thacker HL. Prevention for the older woman. Mobility: a practical guide to managing osteoarthritis and falls. Part 6. Geriatrics 2003;58:22–29.
17. Smith EL, Gilligan C. Physical-activity effects on bone metabolism. Calcif Tissue Int 1991;49:S50–4.
18. Twiss JJ, Waltman NL, Berg K et al. An exercise intervention for breast cancer survivors with bone loss. J Nurs Scholarsh 2009;41:20–27.
19. Hourigan SR, Nitz JC, Brauer SG et al. Positive effects of exercise on falls and fracture risk in osteopenic women. Osteoporos Int 2008;19:1077–1086.
20. Wendlová J. Biomechanical conditions for maintaining body balance in kinesiotherapy of osteoporotic patients, Bratisl Lek Listy 2008;109:441–444.
21. Alp A, Kanat E, Yurtkuran M. Efficacy of a self-management program for osteoporotic subjects. Am J Phys Med Rehabil 2007;86:633–640.
22. Swanenburg J, de Bruin ED, Stauffacher M et al. Effects of exercise and nutrition on postural balance and risk of falling in elderly people with decreased bone mineral density: randomized controlled trial pilot study. Clin Rehabil 2007;6:523–534.
23. Madureira MM, Takayama L, Gallinaro AL et al. Balance training program is highly effective in improving functional status and reducing the risk of falls in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. Osteoporos Int 2007;18:419–425.
24. Vaillant J, Vuillerme N, Martigne P et al. Balance, aging, and osteoporosis: effects of cognitive exercises combined with physiotherapy. Joint Bone Spine 2006;73:414–418.
25. Dargent-Molina P. Epidemiology and risk factors for osteoporosis. Rev Med Interne 2004;25 Suppl 5:S517–25.
26. Carter ND, Khan KM, Petit MA et al. Results of a 10 week community based strength and balance training programme to reduce fall risk factors: a randomised controlled trial in 65–75 year old women with osteoporosis. Br J Sports Med 2001;35:348–351.
27. Blaszczyk JW, Prince F, Raiche M, Hébert R. Effect of ageing and vision on limb load asymmetry during quiet stance. J Biomech 2000;33:1243–1248.
28. Genthon N, Rougier, P. Influence of an asymmetrical body weight distribution on the control of undisturbed upright stance. J Biomech 2005;38:2037–2049.
29. Vélé F. Kineziologie posturálního systému. Praha; Univerzita Karlova, 1995.
30. Jouen F. Visual-proprioceptive control of posture in newborn infants. In: Amblard B, Berthoz A, Clarac F, eds: Posture and gait: Development, adaptation and modulation. New York, Elsevier Science Publishers 1988:13–22.
31. Lord SR, Menz HB. Visual contributions to postural stability in older adults. Gerontology 2000;46:306–310.
32. Redfern MS, Yardley L, Bronstein, AM. (2001). Visual influence on balance. J Anxiety Disord 2001;15:81–94.
33. Shrier I. Tai Chi retards bone loss and improves muscle strength. Phys Sportsmed 2003;31:16–18.
34. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. JAMA 2002;88:2300–2307.
35. Gerdhem P, Ringsberg KAM, Akesson K et al. Influence of muscle strength, physical activity and weight on bone mass in a population-based sample of 1004 elderly women. Osteoporos Int 2003;14:768–772.
36. Lange, U, Tarner, I., Teichmann, J et al. The role of exercise in the prevention and rehabilitation of osteoporosis – a current review. Akt Rheumatol 2007;32:21–26.
37. Míková M. Posturografie – význam a uplatnění ve výzkumu a v klinické praxi. Dizertační práce. Olomouc; Univerzita Palackého, Fakulta tělesné kultury, 2006.

Ze světové literatury

Calcif Tissue Int. 2009; 85(1):31–36

Calcium Malabsorption Does Not Cause Secondary Hyperparathyroidism.

Nordin BE, Morris HA, Horowitz M, Coates PS, O'Loughlin PD, Need AG.

Autoři se zaměřili na všeobecně přijímaný předpoklad, že malabsorpce kalcia sama o sobě vede k sekundární hyperparatyreóze. Navzdory poklesu absorpce vápníku v menopauze plazmatická koncentrace parathormonu (PTH) nestoupá. Neděje se tak ani u žen s osteoporózou a frakturami obratlů, ačkoli jejich absorpce kalcia je nízká. S věkem se zvyšující plazmatické koncentrace PTH jsou důsledkem postupného poklesu koncentrace 25-hydroxyvitamínu D a/nebo snížení renálních funkcí s následnou ztrátou kalceimického účinku vitamínu D na kost. Rozpětí normálních hodnot plazmatické koncentrace PTH bylo stanoveno v podmínkách odběrů ráno na lačno, kdy dosahuje PTH vrcholu diurnálního cyklu a udržuje hladinu ionizovaného kalcia na úkor kostní tkáně, aby byly vyrovnány ztráty vápníku kůží, střevem a ledvinami. Neexistuje důkaz, že by příjem nebo míra absorpce kalcia předchozího dne ovlivňovala ranní hodnotu PTH na lačno, ačkoliv velká dávka vápníku během večera ji může snížit. Malabsorpce kalcia stejně jako jeho nedostatek v dietě je rizikovým faktorem pro rozvoj osteoporózy, protože může snížit nebo zcela zamezit normálnímu poklesu PTH a kostní resorpce během dne v závislosti na příjmu potravy a nikoli proto, že by způsobovala sekundární hyperparatyreózu

J Clin Endocrinol Metab. 2009 Sep;94(9):3215–25

Effect of once-yearly zoledronic acid 5 mg on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density.

Eastell R, Black DM, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K, Cummings SR, Delmas PD, Palermo L, Mesenbrink P, Cauley JA; for the HORIZON Pivotal Fracture Trial.

Tato analýza multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie u 7 765 postmenopauzálních žen v trvání 36 měsíců měla za cíl nalézt faktory, ovlivňující účinnost kyseliny zoledronové v dávce 5 mg jednou ročně. Zúčastněné ženy dostaly infuzi placebo nebo zoledronátu na začátku studie, po 12 a 24 měsících. Hlavním sledovaným parametrem byly nové fraktury obratlů a zlomeniny proximálního femoru. Druhotně se monitorovaly nevertebrální zlomeniny a změny hustoty kostního minerálu (BMD) v oblasti krčku femoru. Mezi výchozí hodnocené rizikové faktory byly zařazeny: věk, BMD T skóre v oblasti bederní páteře, fraktury obratlů, BMD v oblasti kyčle, etnická skupina, hmotnost, zeměpisná oblast, kouření, pokles výšky postavy,

anamnéza pádů, fyzická aktivita, předchozí terapie bisfosfonáty, clearance kreatininu, body mass index, současná léčba osteoporózy.

Výsledky: Zoledronát více snižoval riziko zlomenin obratlů při nižším věku ($p = 0,05$); normální hodnotě clearance kreatininu ($p = 0,04$) a body mass indexu nad 25 kg/m^2 ($p = 0,02$). Mezi vztahy hodnocených faktorů vůči frakturám proximálního femoru, nonvertebrálním zlomeninám povšechně ani změnám BMD nebyly nalezeny významné rozdíly.

Závěr: Kyselina zoledronová je v prevenci fraktur obratlů více účinná u mladších žen, u žen s nadváhou či obezitou a u žen s normální funkcí ledvin. Terapie postmenopauzální osteoporózy zoledronátem je u žen stejně účinná bez ohledu na rizikové faktory zlomenin nebo BMD proximálního femoru.

Bone 2009 Oct;45(4):747–9

High-dose oral vitamin D3 supplementation in rheumatology patients with severe vitamin D3 deficiency.

von Restorff C, Bischoff-Ferrari HA, Theiler R.

Nedávné velké studie ukázaly, že u seniorů je nízká adherence k dennímu podávání vitamínu D, což účinky suplementace znehodnocuje. Cílem této práce bylo zjistit změny plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25/OH/D) po jednorázovém podání 300 000 IU vitamínu D3 perorálně. Metodika: během čtyř měsíců autoři zachytili v ambulanci 33 seniorů s těžkým deficitem vitamínu D (25/OH/D pod 25 nmol/l). Nemocní byli vyšetřováni pro bolesti pohybového aparátu, kostní chorobu nebo poruchy chůze. Jejich průměrný věk dosahoval 80,5 roku ($\pm 6,1$ roku). Všichni dostali jednorázovou perorální dávku 300 000 IU vitamínu D3 v kombinaci s 500–1 000 mg denní suplementace kalcie (dávka byla stanovena v závislosti na složení jejich jídelníčku).

Výsledky: Počáteční plazmatické koncentrace 25/OH/D se pohybovaly okolo 15 nmol/l ($\pm 5,5$ nmol/l). U 29 ze všech sledovaných seniorů se během tří měsíců zvýšila plazmatická koncentrace 25/OH/D na 81,4 nmol/l ($\pm 29,7$ nmol/l) a po šesti měsících stále dosahovala u 26 z nich 69 nmol/l ($\pm 17,9$ nmol/l). Střední hodnota plazmatické koncentrace kalcia činila na počátku studie 2,24 mmol/l ($\pm 0,11$ mmol/l); po třech měsících 2,28 mmol/l ($\pm 0,18$) a po půl roce 2,28 mmol/l ($\pm 0,13$ mmol/l). Dvě osoby s mírnou hyperkalcémií (2,69 mmol/l) měly po půl roce hodnoty již v normě.

Závěr: Podle tohoto pozorování jednorázová dávka 300 000 IU vitamínu D3, podaná per os, zvýší střední plazmatickou koncentraci 25/OH/D k nebo nad potřebnou hladinu 75 nmol/l během tří měsíců a na střední hodnotu 69 nmol/l po šesti měsících. Jelikož absorpce kalcia s vyš-

šími plazmatickými koncentracemi 25/OH/D stoupá, může být při tomto postupu třeba ji poněkud omezit, aby nedošlo k mírné hyperkalcémii.

**J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 Nov;49(5):589–93.
Prevalence of Metabolic Bone Disease in Children With
Celiac Disease Is Independent of Symptoms at Diagnosis.
Turner J, Pellerin G, Mager D.**

Expozice glutenu vede v případě celiakie u rostoucího dětského organismu k malabsorpci, negativně ovlivňující i vývoj skeletu. Autoři se pokusili určit prevalenci výskytu nízké kostní hmoty u dětí s celiakií ve vztahu ke klinické manifestaci a diagnóze. Metodika: shrnutí všech údajů (demografická data, klinický náález v době diagnózy, antropometrické parametry, biochemické nálezy) se vztahem ke stavu skeletu u dětí s celiakií, zachycených na pracovišti v letech 1989–2007. Všechny děti podstoupily denzitometrické vyšetření bederní páteře.

Výsledky: Zařazeno bylo 74 dětí ve věku $9,6 \pm 3,7$ let (interval 3,3–16 let). Z skóre v oblasti bederní páteře vyšší či rovno $-1,0$ mělo 58 dětí (65 %), Z skóre mezi $-1,0$ a $-2,0$ mělo 14 dětí (19 %) a Z skóre rovno či méně než $-2,0$ bylo zjištěno u 12 dětí (16 %). Mezi dětmi se symptomy a asymptomatickými dětmi nebyl v Z skóre na bederní páteři významný rozdíl ($p = 0,34$). Po korekci na kostní věk a měřenou plochu kosti mělo Z skóre bederní páteře významný negativní vztah k věku v době stanovení diagnózy ($p < 0,05$).

Závěry: U dětí s celiakií bylo v době stanovení diagnózy zaznamenáno snížení množství kostní hmoty v oblasti bederní páteře bez ohledu na přítomnost klinických příznaků choroby. Opožděné určení diagnózy může zvyšovat riziko rozvoje osteoporózy v dospělosti. Screening celiakie v ohrožených skupinách pro časnou stanovení diagnózy a rutinní hodnocení stavu skeletu u nemocných pomocí denzitometrie jsou důležitou prevencí pozdějších skeletálních komplikací.

**CMAJ. 2009 Sep 1;181(5):265–71
Relation between fractures and mortality: results from the
Canadian Multicentre Osteoporosis Study.
Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh
N, Anastassiades T, Pickard L, Kennedy CC, Prior JC,
Olszynski WP, Davison KS, Goltzman D, Thabane L, Gafni
A, Papadimitropoulos EA, Brown JP, Josse RG, Hanley
DA, Adachi JD.**

Zlomeniny mají významný vliv na kvalitu života a náklady na zdravotní péči. Autoři studovali vztah mezi frakturami a úmrtností. Metodika: v prospektivní pětileté observační kohortové studii figurovalo 7 753 náhodně vybraných jedinců (2 187 mužů a 5 566 žen) ve věku 50 let nebo starších. Příhodivší se zlomeniny byly registrovány do kategorií obratle, pánev, předloktí, žebra, proximální femur a ostatní. Fraktury byly dále děleny podle roku, v němž se během sledovaného časového intervalu objevily. Pouze čtvrtý a pátý rok studie hodnotili autoři dohromady. Cílem bylo zjistit

vztah mezi dobou, kdy ke zlomenině došlo a úmrtností.

Výsledky: V porovnání s účastníky, kteří během monitorovaných pěti let frakturu neutrpěli, měli nemocní se zlomeninou obratle v druhém roce zvýšené riziko úmrtí (korigované HR 2,7; 95% interval spolehlivosti CI 1,1–6,6). Ve zvýšeném riziku byli i ti, u nichž došlo ke zlomenině proximálního femoru během prvního roku (korigované HR 3,2; 05% CI 1,4–7,4). Mezi ženami stoupalo riziko úmrtí při fraktuře obratle během prvního (korigované HR 3,7; CI 1,1–12,8) nebo druhého roku sledování (korigované HR 3,2; 95% CI 1,2–8,1). Riziko úmrtí bylo zvýšeno i mezi ženami se zlomeninou proximálního femoru během prvního roku studie (korigované HR 3,0; 95% CI 1,0–8,7).

Závěr: Zlomeniny obratlů a proximálního femoru jsou spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí. Kroky, které omezují incidenci těchto fraktur, zaslouží realizaci.

**N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756–65.
Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal
women with osteoporosis.
Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES,
Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang
A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti
S, Christiansen C; FREEDOM Trial.**

Denosumab je lidská monoklonální protilátka proti ligandu receptoru aktivátoru nukleárního faktoru kappa-B (RANKL). Brání jeho vazbě na RANK, a tím tlumí zranění a aktivitu osteoklastů, snižuje resorpci kosti a zvyšuje denzitu kostního minerálu. Díky těmto vlastnostem je denosumab možno použít k terapii osteoporózy. Do studie bylo zařazeno 7 868 žen ve věku 60–90 let, jejichž T skóre při měření denzity kostního minerálu v oblasti bederní páteře nebo kyčle bylo nižší než $-2,5$; neklesalo však pod $-4,0$. Účastnice dostávaly podle náhodného výběru každých šest měsíců 60 mg denosumabu nebo placebo v podkožní injekci. Sledování trvalo tři roky. Autoři monitorovali zejména nové fraktury obratlů. Druhotný výstup studie zahrnoval nevertebrální zlomeniny a fraktury proximálního femoru.

Výsledky: V porovnání s placebem snižuje denosumab riziko nových radiograficky diagnostikovaných zlomenin obratlů. Jejich kumulativní incidence dosáhla u denosumabu 2,3 %, na placebo 7,2 % (RR 0,32; 95% interval spolehlivosti CI 0,26–0,41; $p < 0,001$), t.j. došlo k poklesu o 68 %. Léčba denosumabem vede též k poklesu rizika fraktur v oblasti kyčle s kumulativní incidencí 0,7 % vůči 1,2 % v placebové skupině (HR 0,60; 95% CI 0,37–0,97; $p = 0,04$). To znamená relativní snížení o 40 %. Denosumab dále omezil riziko nevertebrálních fraktur s kumulativní incidencí 6,5 % vůči 8,0 % při placebo (HR 0,80; 95% CI 0,67–0,95; $p = 0,01$); relativní pokles o 20 %. V souvislosti s podáváním denosumabu nebyl zaznamenán vzestup rizika onkologického onemocnění, infekce, kardiovaskulární choroby, opožděného hojení fraktur ani hypokalcémie. Nevyskytly se žádné případy osteonekrózy čelisti nebo nežádoucí reakce na injekci.

Závěr: Podávání denosumabu v šestiměsíčním intervalu podkožně po dobu tří let vede u postmenopauzálních žen

s osteoporózou k poklesu rizika zlomenin obratlů, mimo obratle i v oblasti kyčle.

Climacteric 2009 Sep 1:1–9

Age at menarche, age at menopause and duration of fertility as risk factors for osteoporosis.

Sioka C, Fotopoulos A, Georgiou A, Xourgia X, Papadopoulos A, Kalef-Ezra JA.

Cílem bylo nalézt u postmenopauzálních žen bez zdravotních obtíží vztah mezi sníženou densitou kostního minerálu a věkem při menarche, věkem v době menopauzy či trváním fertillního věku. Metodika: densitometrické vyšetření bederní páteře a proximálního femoru podstoupilo 124 řeckých postmenopauzálních žen, které neměly zdravotní obtíže. 47 z nich mělo normální nález a sloužilo jako kontrolní skupina; 52 žen mělo hodnoty spadající do pásma osteopenie a 25 trpělo podle vyšetření osteoporózou. Tyto skupiny byly porovnány s ohledem na věk při menarche (10–12; 13 a 14–16 let); věk při menopauze (40–45; 46–50; 51 a starší) a na dobu fertility (30 a méně; 31–35; 36–40 a 41–45 let).

Výsledky: Skupiny byly zcela srovnatelné co do aktuálního věku a věku při nástupu menarche. Nicméně, nižší densita kostního minerálu byla nalezena u žen s trváním fertility v délce do 30 let ($p = 0,034$) a s nástupem menopauzy před 45. rokem ($p = 0,034$). Mezi hodnotami denzity kostního minerálu a počtem živě narozených dětí či dobou laktace nebyl žádný vztah.

Závěr: U postmenopauzálních řeckých žen se zdá být významným protektivním faktorem proti rozvoji osteoporózy kumulativní expozice endogenním estrogenům, hodnocená jako počet let fertility (menses). S nízkou densitou kostního minerálu koreluje počátek menopauzy mezi 40–45 lety, ne však věk v době menarche.

J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(11):4300–8.

Anthropometric and Skeletal Phenotype in Men with Idiopathic Osteoporosis and Their Sons Is Consistent with Deficient Estrogen Action during Maturation.

Lapauw B, Taes Y, Goemaere S, Toye K, Zmierzak HG, Kaufman JM.

Patofyziologie nedostatečného nárůstu kostní hmoty při mužské idiopatické osteoporóze není dosud zcela jasná. Současné průřezové studie se zúčastnilo 107 mužů s diagnózou idiopatického nálezů nízké kostní hmoty v anamnéze, jejich 23 dospělých synů a 130 věkem odpovídajících kontrolních jedinců. Cílem bylo u nich porovnat plošné parametry získané dvouenergií rtg absorpciometrií a objemová densitometrická data na radiu a tibií změřená periferní kvantitativní computerovou tomografií. Pomocí imunoesejí byly získány hodnoty testosteronu, estradiolu (E2), vazebného proteinu pro sexageny (SHBG) a ukazatelů kostního obratu. Proběhly výpočty volných frakcí hormonů.

Výsledky: Muži s idiopatickou nízkou kostní hmotou jsou lehčí (–9,6 %); mají nižší výšku trupu (–3,3 %) a poměr

horního ku dolnímu tělesnému segmentu (–2,7 %). Vše je statisticky významné (vždy $p < 0,001$). Vůči kontrolní skupině mají na radiu a tibií nižší objemovou densitu kostního minerálu trabekulární (–19,0 % a –23,6 %; obojí $p < 0,001$) i kortikální kosti (–2,4 % a –1,7 %; obojí $p < 0,001$). Snížena je u nich na radiu i tibií také plocha (–9,7 % a –13,6 %; obojí $p < 0,001$) a tloušťka kortikální kosti (–13,5 a –14,5 %; obojí $p < 0,001$), zřejmě vlivem většího endostálního obvodu kosti (+11,8 % a +7,4 %; $p < 0,001$). Navíc mají nižší volné E2 a vyšší SHBG (obojí $p < 0,01$). Synové těchto mužů mají na radiu sníženou trabekulární objemovou kostní densitu (–10,3 %; $p = 0,036$) a tenčí kortex (–8,3 %; $p = 0,024$).

Závěry: Deficit u mužů s idiopatickou sníženou kostní hmotou se týká trabekulární i kortikální kosti, jak je patrné z nižší objemové denzity kostního minerálu a menší plochy i síly kortikální kosti. Podobný fenotyp kosti je přítomen nejméně u části jejich synů. Nižší E2 spolu s charakteristikami typu poklesu poměru horního a dolního tělesného segmentu, většího endostálního obvodu kosti a menší objemové denzity kostního minerálu nasvědčují, že v patogeneze mužské idiopatické osteoporózy mohou hrát roli faktory vztažené k estrogenům.

N Engl J Med. 2009 Oct 8;361(15):1459–65.

Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin.

Riches PL, McRorie E, Fraser WD, Determann C, van't Hof R, Ralston SH.

Zpráva o nálezů autoprotilátek proti osteoprotegerinu (OPG), které blokují účinek OPG na receptor aktivátor nukleárního faktoru kappa B (RANK). Autoprotilátky byly zjištěny u muže s celiakií, který trpěl těžkou osteoporózou a měl vysoký kostní obrat. Osteoporóza se při terapii celiakie nelepšila, ale příznivě zareagovala na léčbu bisfosfonáty. Následně byly autoprotilátky proti osteoprotegerinu prokázány u dalších tří nemocných s celiakií. Tento typ autoprotilátek se jistě může podílet na rozvoji osteoporózy s vysokým kostním obratem, ovšem zatím není jasné, zda se autoprotilátky proti OPG podílejí na patogeneze osteoporózy nemocných s celiakií běžně.

J Bone Miner Res 2009;24:1299–307

Hip fracture patients at risk of second hip fracture: A nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977–2001 Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S, Brixen K, Vestergaard P.

Ve skupině 169 145 nemocných s první zlomeninou proximálního femoru následovala u 27 834 osob v průměrném odstupu 3,8 let druhá taková fraktura. Kumulativní incidence dosáhla po roce 9 % a po pěti letech 20 % (oproti očekávání 2 % a 12 %). Relativní riziko další zlomeniny proximálního femoru bylo v po roce 2,2 (2,0–2,5) a normalizovalo se během dalších patnácti let. Mezi rizikové faktory patří ženské pohlaví (HR 1,61; 95% interval spolehlivosti CI 1,32–1,40); stoupající věk (HR 1,68; 95% CI 1,60–1,76

u jedinců nad 85 let); nadměrné požívání alkoholu (HR 1,61; 95% CI 1,51–1,72); jakákoli předchozí fraktura (HR 1,08; 95% CI 1,04–1,11) a osamělý život (HR 1,06; 95% CI 1,04–1,09). Mortalita po roce a pěti letech po druhé zlomenině proximálního femoru v porovnání s očekávanou byla následovná: u mužů po roce 27 % vs. 9 %, $p < 0,05$; po pěti letech 64 % vs. 40 %, $p < 0,05$. U žen dosahovala po roce 21 % vs. 10 %, $p < 0,05$; a po pěti letech 58 % vs. 41 %, $p < 0,05$.

Bone 2009 Dec;45(6):1044–52.

A randomised, double-blinded, placebo-controlled, trial to determine the individual response in bone turnover markers to lasofoxifene therapy.

Rogers A, Glover SJ, Eastell R.

Lasofoxifen je nový selektivní modulátor estrogenních receptorů, vyvinutý k terapii postmenopauzální osteoporózy.

K diagnóze osteoporózy je v současnosti využívána hodnota denzity kostního minerálu (BMD) získaná měřením pomocí dvouenergievé rtg absorpciometrie (DXA). K významné změně BMD během léčby často dochází nejdříve po roce. Časnější informaci u jednotlivých nemocných může přinést vyšetření biochemických ukazatelů kostního obratu. Cílem studie bylo: 1) určit variabilitu markerů kostního obratu k získání hodnoty nejmenší významné změny (LSC); 2) zjistit počet léčených s reakcí na lasofoxifen vyšší než LSC; 3) určit počet jedinců, jejichž kostní obrat poklesne na méně než polovinu normálního rozmezí; 4) zhodnotit možnost využití ukazatelů kostního obratu k předpovědi změny denzity kostního minerálu při terapii lasofoxifenem. Studie se zúčastnilo 51 postmenopauzálních žen s osteopenií ve věku 55–77 let (střední hodnota 63,7 roku). Dva roky sledování dovršilo 44 žen. Účastnice dostávaly lasofoxifen (0,25 mg/den) nebo placebo v poměru 1 : 1. Na začátku studie a po šesti měsících byly zhodnoceny laboratorní ukazatele kostního obratu (kostní isoenzym ALP; N-terminální propeptid kolagenu I. typu; beta crosslinky C-telopeptidu kolagenu I. typu v séru; crosslinky N-telopeptidu kolagenu I. typu v moči) s jednotlivým měřením i ve čtvrtém, osmém a dvanáctém týdnu. Vyšetření BMD v oblasti bederní páteře, kyčle a distálního předloktí pomocí DXA podstoupily všechny zúčastněné na začátku studie, po jednom a po dvou letech.

Výsledky: Takřka u všech žen (92–96 %), léčených lasofoxifenem, došlo k většímu poklesu sérových markerů kostního obratu, než činí hodnota LSC. 52–80 % z nich mělo po šesti měsících terapie lasofoxifenem hodnoty sérových ukazatelů kostního obratu v dolní polovině normálního rozmezí. Ve skupině léčené lasofoxifenem po jednom i dvou letech významně stoupaly hodnoty BMD bederní páteře v porovnání s placebem (+2,5 % po roce; +3,4 % po dvou letech, $p < 0,0001$). Změny ukazatelů v krvi a v moči během šesti měsíců terapie zaznamenaly negativní korelaci se změnami BMD v bederní páteři a na kyčli za jeden a dva roky. Léčba lasofoxifenem vedla k významnému poklesu kostního obratu již během čtyř týdnů a markery kostního obratu se do šesti měsíců terapie snížily o více než LSC takřka u všech žen. V té době také hodnoty markerů kostního obratu klesly do

dolní poloviny normálního rozmezí u více než poloviny aktivně léčených žen. Výsledky studie ukazují, že laboratorní ukazatele kostního obratu lze využít k monitorování účinku lasofoxifenu. Ke jejich změnám dochází brzo a mají vztah k pozdějšímu ovlivnění BMD.

Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009 Dec;23(6):789–95.

Vitamin D: What is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary?

Bischoff-Ferrari H.

V poslední době se ukazuje, že mnozí, ne-li většina dospělých ve Spojených státech i v Evropě, by měla prospěch ze suplementace vitamínem D, ať už z hlediska prevence pádů a fraktur nebo ovlivněním dalších zdravotních problémů, jako jsou kardiovaskulární choroby, diabetes mellitus a onkologická onemocnění. V článku autorka řeší potřebu vitamínu D a požadovanou plazmatickou koncentraci 25-hydroxy vitamínu D, která je optimální pro pohybové ústrojí. Dvě nedávno publikované metaanalýzy dvojité zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií dospěly k závěru, že vitamín D může snížit riziko pádu o 19 %, riziko fraktury v oblasti kyčle o 18 % a riziko jakékoli nevertebrální zlomeniny o 20 %. Závisí však na jeho dávce. Příznivý vliv na prevenci pádu byl zaznamenán jen ve studiích, v nichž se podávalo nejméně 700 IU vitamínu D denně a prevence fraktur vyžadovala reálný příjem nad 400 IU vitamínu D denně. Účinek na počet pádů se objevoval až u jedinců, kteří dosáhli plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitamínu D nejméně 60 nmol/l = 24ng/ml; k ovlivnění počtu zlomenin nedochází pod plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitamínu D v hodnotách 75 nmol/l = 30ng/ml. Oba sledované parametry mohou ještě zlepšit vyšší dosažené hladiny 25-hydroxyvitamínu D. Na základě těchto údajů založených na důkazech, odvozených z pozorování u starší populace, je možné doporučit denní suplementaci vitamínem D v dávce alespoň 700–1 000 IU denně při dobré adherenci. Ideální by bylo dosáhnout plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitamínu D nad 75 nmol/l, což by u lidí s těžkým deficitem vitamínu D nebo obézních jedinců mohlo znamenat potřebu dávek ještě vyšších.

Osteoporos Int. 2010 Jan;21(1):145–55.

Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis.

Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C.

Adherence k terapii osteoporózy není vysoká. Cílem uvedené studie bylo zhodnotit, zda podávání bisfosfonátů v měsíčním intervalu vede k delšímu setrvání na léčbě než aplikace po týdnu. Autoři analyzovali údaje z národní preskripční databáze. Do zpracování byly zařazeny všechny ženy nad 45 let věku, jež v roce 2007 dostaly poprvé recept na měsíční nebo týdenní aplikaci bisfosfonátů. Adherence byla sledována do ledna 2008. Compliance posuzovatelé hodnotili jako míru výdrže na režimu terapie (medication possession ratio, MPR) a persistenci jako dobu od začátku

léčby do jejího přerušení. K určení proměnných nezávisle spojených s adherencí použili multivariační analýzu.

Výsledky: Při měsíční aplikaci ibandronátu dosáhla roční persistence výše 47,5 %; při týdenní aplikaci bisfosfonátů činila 30,4 %. Také compliance byla významně vyšší při měsíčním režimu (MPR = 84,5 %) než týdenním (MPR = 79,4 %). Po korekci na další proměnné, přicházející v úvahu, měly ženy s měsíční aplikací o 37 % nižší pravděpo-

dobnost svévolného přerušení léčby (HR = 0,63) a představovaly o 5 % vyšší MPR ($p < 0,001$) než ženy na týdenním režimu. Mezi další významné faktory, zlepšující adherenci, patří předchozí denzitometrie a suplementace kalcium či vitamínem D ($p < 0,01$).

Závěr: Při měsíčním podávání bisfosfonátů je adherence k léčbě vyšší než při týdenním režimu terapie, a může tak poskytnout lepší prevenci zlomenin.

Zpráva o činnosti výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) za uplynulé funkční období (2006–2009)

Začátek činnosti výboru SMOS v uplynulém funkčním období:

Na schůzi výboru SMOS dne 23. 1. 2006 bylo rozhodnuto o provedení voleb nového výboru SMOS. Byla ustavena volební komise ve složení: MUDr. Zdeněk Fojtík (předseda), MUDr. Jiří Žák, CSc. a MUDr. Jitka Vokrouhlická (členové). Volby nového výboru SMOS proběhly korespondenční formou v měsících únoru a březnu 2006. Výsledky voleb byly vyhlášeny na plenární schůzi SMOS na konferenci Sekundární osteoporóza v Plzni dne 31. 3. 2006 a od této doby výbor pracoval v následujícím složení:

Předseda:	Prof. MUDr. Vladimír Palička, Csc.
Místopředseda:	Prof. MUDr. Milan Bayer, Csc.
Vědecký sekretář:	MUDr. Jan Rosa
Pokladník:	MUDr. Petr Kasalický, CSc.
Členové:	Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D. Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc. MUDr. Jiří Jenšovský CSc.
Předseda revizní komise:	Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.
Členové revizní komise:	MUDr. Vít Kuba MUDr. Irena Kučerová

Odborné akce

2006

- IX. kongres slovenských a českých osteologů, Prešov, 7.–9. 9. 2006 – spolupráce (hlavní pořadatel SOMOK – Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí).
- VII. celostátní konference Sekundární osteoporóza, Plzeň (hlavní pořadatel a organizátor Dr. Vyskočil), 31. 3.–1. 4. 2006.
- Pracovní den SMOS, Zlín, 21. 10. 2006 (odborná náplň: doporučené postupy a kazuistiky se zaměřením na praxi, organizační zajištění Mediekos Zlín).

2007

- X. mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů, Luhačovice, 28.–30. 10. 2007 – hlavní pořadatel SMOS.
- Pracovní den SMOS, 19. 3. 2007, Lékařský dům Praha – téma: Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu postmenopauzální osteoporózy. Řečníci: autorský kolektiv doporučených postupů.
- Seminář SMOS, 4. 4. 2007, Praha (zahraniční účast, prof. E. Seeman).
- Celostátní kongres České internistické společnosti 16.–19. září 2007, blok s osteologickou tematikou, organizační zajištění prof. Broulík.
- Kongres České menopauzální a andropauzální společnosti ČLS JEP, Brno, 20. 10. 2007; samostatný tematický

blok postmenopauzální osteoporóza. Přednášející dr. Kasalický, dr. Rosa, prof. Blahoš, prof. Palička.

2008

- XI. kongres slovenských a českých osteologů, Piešťany, 9.–11. 10. 2008 – spolupráce (hlavní pořadatel SOMOK – Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí).
- Pracovní den s osteologickou tematikou, Olomouc, 7. 11. 2008 (garant doc. Horák, přednášející prof. Palička, dr. Vyskočil, prof. Broulík, dr. Tetkovská /SR/).
- VIII. Celostátní konference sekundární osteoporóza, 18.–19. 4. 2008, Plzeň (garant a organizátor Dr. Vyskočil).
- XV. kongres České internistické společnosti, Brno 24.–28. 9. 2008; jednohodinový blok na osteologické téma, garant prof. Blahoš.

2009

- IV. konference ambulantních internistů, Olomouc, 2.–3. 4. 2009: blok Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu a České revmatologické společnosti (řečníci prof. Palička, prof. Pavelka, dr. Rosa).
- XVI. Kongres České internistické společnosti, Praha, 13.–16. 9. 2009: blok Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (garant prof. Palička, další řečníci dr. Michalská, doc. Horák).
- XII. mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů, Ostrava, 1.–3. 10. 2009 – hlavní pořadatel SMOS.

Plánované akce: Kongres Sekundární osteoporóza (garant a organizátor Dr. Vyskočil), Plzeň, 8.–10. 4. 2010.

Spolupráce v rámci České republiky

ČLS JEP

Členská základna

V uplynulém funkčním období se počet členů SMOS stabilizoval. Ke konci prvního pololetí roku 2009 měla Společnost pro metabolická onemocnění skeletu 209 členů. Vysoká byla účast na akcích pořádaných SMOS v České republice – X. mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů, Luhačovice (2007): 392 registrovaných účastníků, Konference sekundární osteoporóza, Plzeň: 202 (2006), resp. 209 (2008) registrovaných účastníků.

Další odborné společnosti

- Spolupráce SMOS na redakci Doporučeného postupu pro léčbu pacientů po fraktuře proximálního femuru České ortopedické společnosti.
- Česká internistická společnost, Sdružení ambulantních internistů; spolupráce v rámci vytváření a naplnění přednáškových bloků na příslušných kongresových akcích uvedených odborných společností.
- České národní fórum proti osteoporóze (ve výboru ČNFO zastupuje SMOS prof. Bayer)

- Setkání ČNFO a odborných společností ČLS JEP 25. 6. 2008 (za SMOS prof. Palička, prof. Bayer),
- STOB (stanovení BMD ve spolupráci s ČNFO), 10. 1. 2009 (za SMOS dr. Kasalický).

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)

- Na základě žádosti SÚKL výbor SMOS delegoval jako odborníky na trvalou spolupráci a zpracovávání nezávislých posudků doc. Kutílka, dr. Rosu, dr. Vyskočila, hlavní pořadatel prof. Bayer.

Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv (KLPK)

- Členové výboru vypracovávali za nákladě žádosti KLPK odborná stanoviska k preparátům registrovaným k léčbě osteoporózy (zoletronát, ibandronát, alendronát + vitamín D, risedronát). Prof. Bayer byl zplnomocněn výborem a pravidelně se účastnil schůzí KLPK.

Světový den osteoporózy IOF

- 2006 – zajištěn překlad a distribuce tematického plakátu a textové informace pro pacienty.
- 2008 (ve spolupráci s ČNFO), 20. 10. 2008: kulatý stůl 7 odborných společností věnovaný přípravě komplexního programu osteoporózy v ČR. Schválena petice o osteoporóze, předána ministrovi zdravotnictví. Schválen informační dopis státním a veřejným institucím (za SMOS člen výboru ČNFO prof. Bayer).

Vznik nových osteologických pracovišť a osteocenter

- Výbor SMOS pravidelně na svých zasedáních posuzoval žádosti o zřízení nových osteocenter (Nemocnice Svitavy, Nemocnice Rudolfa a Stefanie Benešov, Revmatologicko-rehabilitační oddělení FTN Praha). Vyjadřoval stanoviska ke kvalitě přístrojového vybavení a odborné úrovni personálního zajištění plánovaného pracoviště. Vlastní regionální rozmístění denzitometrických přístrojů a příslušných pracovišť je i nadále v kompetenci místních zdravotních radů.

Návrh regionálních konzultantů pro obor osteologie

- Výbor navrhl následující složení týmu regionálních konzultantů v jednotlivých krajích ČR: prof. Blažoš, Praha; MUDr. Kasalický, Středočeský kraj; MUDr. Škývarová, Liberec; MUDr. Kuba, Ústí n/L a Karlovy Vary; MUDr. Vyskočil, Plzeň; MUDr. Kučerová, České Budějovice; prof. Palička, Hradec Králové; MUDr. Hála, Pardubice; MUDr. Šenk, Vysočina; MUDr. Fojtík, Brno; MUDr. Novosad, Zlín; doc. Horák, Olomouc; MUDr. Bortlík, Ostrava.

Odborná veřejnost

Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu postmenopauzální osteoporózy

V průběhu roku 2006 byla ustavena pracovní skupina, sestávající z členů výboru SMOS (koordinátor dr. Rosa, členové M. Bayer, J. Jeníček, I. Kučerová, V. Palička, Š. Kutílek), s cílem vytvořit a zveřejnit novou verzi Doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu postmenopauzální osteoporózy. Kompletně přepracovaná verze byla dokončena v břez-

nu 2007, kdy byla zveřejněna v rámci Pracovního dne SMOS, kde byla i otevřena diskuzi. Doporučené postupy byly následně publikovány v Osteologickém bulletinu (Osteol Bull 2007;12, 24–33, Osteol Bull 2007;12, 74–81) a poté i zveřejněny v pdf podobě na webových stránkách SMOS. Se souhlasem výboru a fy Trios (nakladatel časopisu Osteologický bulletin) byl text DP přetištěn v časopise Klimakterická medicína.

IOF Osteoporosis Diagnosis Course, with Densitometry Certification

Ve spolupráci s International Osteoporosis Foundation (IOF) se v rámci X. mezinárodního kongresu českých a slovenských osteologů, Luhačovice, 28. 10. 2007 uskutečnil Diagnostický kurz osteoporózy IOF spojený s udělením denzitometrického certifikátu. Účastnilo se 100 lékařů z České a Slovenské republiky. IOF delegovalo přednášející prof. Kraenzlina a prof. Glüera.

Systém kontroly kvality kostních denzitometrů

V letech 2007–2008 proběhla první pilotní fáze Programu kontroly kvality DXA přístrojů v ČR. Bylo provedeno opakované standardizované měření za pomoci k tomuto účelu pořízeného Hologic Spine Phantomu. Byly hodnoceny DXA přístroje GE Lunar (6x) a Hologic (9x), celkem v 13 osteocentrech. U přístrojů těchto typů byly zjištěny jen minimální odchylky naměřených hodnot v porovnání s příslušnou referenční databází.

Výstupy byly publikovány ve formě přednášky (kongres Sekundární osteoporóza, Plzeň 2008), v současné době probíhá recenzní řízení článku, který by měl být uveřejněn v Osteologickém Bulletinu.

Systém kontroly laboratorních metod (koordinátor prof. Palička)

Ve spolupráci s Českou společností klinické biochemie byl proveden první srovnávací test výsledků laboratorních ukazatelů kostního obratu. Výsledky první pilotní studie, provedené na limitovaném počtu velkých pracovišť potvrdily značně rozdílný metodický přístup, který vede k výrazným číselným rozdílům výsledků.

Od roku 2009 byl proto zaveden pravidelný systém externí kontroly kvality výsledků kostních markerů, zajištěný společností SEKK a garantovaný Českou společností klinické biochemie. Je reálný předpoklad, že toto úsilí povede k postupnému zlepšení kvality a především srovnatelnosti laboratorních výsledků v osteologii.

Ceny SMOS za nejlepší publikaci

Výbor SMOS na základě hlasování udělil cenu SMOS spojenou s peněžní odměnou následujícím autorům:

MUDr. Jaroslava Wendlová (2006–2007)

MUDr. Kateřina Zajíčková (2006–2007)

Certifikovaný kurs „klinická osteologie“

Výbor zažádal MZ a toto schválilo zavedení kurzu, ve Věstníku MZ ČR, částka 7, vydaném 28. prosince 2008, je zveřejněn Metodický pokyn k přípravě a realizaci vzdělávacího programu.

Systém evidence pacientů léčených deriváty parathormonu

Původní databáze pro léčbu preparátem Forsteo, vytvořená v roce 2005, byla za spolupráce s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity Brno převedena do podoby zcela nové databáze vyhovující oběma dostupným preparátům (Forsteo® i Preoact®)

Osteologický bulletin

V roce 2009 vychází 14. ročník. Osteologický bulletin byl Radou vlády pro výzkum a vývoj zařazen na pozitivní seznam českých odborných a vědeckých časopisů s recenzním řízením. Přetrvává bohužel nedostatek příspěvatelů, což vede k poklesu zájmu inzerentů. Budoucnost periodika je bez podpory členské základny SMOS nejistá.

Webová stránka SMOS (www.smos.cz)

V průběhu roku 2006 byla změněna struktura webové stránky do 3 stupňů přístupu (1. volný pro všechny zájemce, 2. registrace a přístup pro členy SMOS s uvedením fulltextů posledních 3 ročníků Osteologického bulletinu, 3. pro členy výboru a revizní komise SMOS k potřebám vnitřní korespondence. Byl zveřejněn text doporučených postupů v pdf formě

Zahranichní aktivity

- 4th EU Osteoporosis Consultation Panel Meeting, 19. 4. 2006, Brusel; SMOS zastupoval doc. Bayer.
- 33. kongres European Calcified Tissue Society (ECTS), Praha, 10.–14. 5. 2006, téměř 2500 zahraničních účastníků, 550 aktivních vystoupení. Doc. Bayer za výbor SMOS členem lokálního Organizačního výboru kongresu ECTS + předsedal sekci Paediatric bone diseases: children's problems and future outcomes.
- IOF advanced course on osteoporosis, Francie, Lyon, 2007. Výbor zajistil a zprostředkoval účast dr. Cirmanové (jediný uchazeč), vč. grantu zajišťujícího náklady.

- EU Osteoporosis Consultation Panel v Bruselu: 17.–18. 4. 2007 účast člena výboru prof. Bayera na zasedání EU Osteoporosis Consultation Panel v Bruselu. Projednávána příprava celoevropského auditu hodnotícího úroveň a dostupnost péče o nemocné osteoporózou v členských státech EU. Audit v ČR následně proběhl.
- Schůze expertů EU Osteoporosis Consultation Panel a členů Evropského parlamentu, Brusel, 16. 4. 2008. – Hlavní diskutované téma: průběžné hodnocení celoevropského auditu Péče o nemocné osteoporózou (zástupce výboru SMOS, prof. Bayer jako vyzvaný řečník: Osteoporosis Audit: From Report to Policy).
- EU Osteoporosis Consultation Panel Meeting, Brusel, 13. 10; World Osteoporosis Day – European Launch 14. 10. 2008, Brusel. Za SMOS se zúčastnil prof. Bayer.
- 2nd European Osteoporosis Summit – Central Europe, Varšava, Polsko, 21.–22. 11. 2008 (výbor oficiálně zastupoval doc. Kutílek (aktivní účast), dr. Rosa, dále se účastnil prof. Štěpán).
- 3rd European Osteoporosis Summit – Central Europe, Krakov, 24.–26. září 2009; výbor oficiálně zastupoval doc. Kutílek (aktivní účast).
- 3rd Summit Conference on Osteoporosis, Central Eastern Europe, 27.–28. 11. 2009, Budapešť, Maďarsko (aktivní účast prof. Palička, prof. Štěpán, doc. Kutílek; zúčastnili se i dr. Rosa, prof. Bayer, dr. Zikán, dr. Novosad)

Čestné členství SMOS

V tomto volebním období uděleno (2007): prof. P. Broulík, prof. R. Doleček, prof. J. Payer.

Zprávu zpracoval v říjnu 2009 vědecký sekretář SMOS MUDr. J. Rosa.

Schválili členové výboru SMOS.

Zpráva pokladníka výboru SMOS ČLS JEP za období 1. 1. 2006–30. 6. 2009

Vzhledem k tomu, že se naše společnost může spolehnout na poměrně malý příjem (prakticky pouze na členské příspěvky, ostatní příjmy jsou předem neodhadnutelné a závisí na finančním úspěchu spolupřátaných odborných akcí), byly každý rok plánovány výdaje jen mírně nad úroveň příjmů z členských příspěvků.

Rok 2006 byl zahájen s částkou 636 116 Kč, která byla ve fondu JEP (rezervní fond společností JEP).

Hlavním příjmem společnosti byly členské příspěvky ve výši 300 Kč na člena. Ty byly v letech 2006, 2007, 2008 a první polovině roku 2009 ve výši: 60 966 Kč, 65 300 Kč, 60 851 Kč a 38 400 Kč (1. pololetí roku 2009).

Dalšími příjmovými položkami byly smlouvy o spolupráci s produkčními agenturami a farmaceutickými firmami v rámci pořádaných odborných akcí. Jedná se především o česko-slovenské osteologické kongresy, pořádané pravidelně v dvouletých intervalech naší společností na území ČR (v roce 2007 v Luhačovicích a nyní v roce 2009 v Ostravě) a sympozia Sekundární osteoporóza, pořádané MUDr. V. Vyskočilem jako hlavním organizátorem v Plzni v roce 2006 a 2008. Rozpočty těchto akcí (náklady produkce se pohybují v několika milionech) a hospodářský výsledek je předem neodhadnutelný (cílem je vždy minimálně vyrovnaný rozpočet). Proto i plánovaná výdajová stránka společnosti je tomu přízřivně přizpůsobena. Ve výdajích figuruje ma-

lá částka určená na odměnu pro sekretářku společnosti (v minimální výši 1 000 Kč měsíčně, tedy 12 000 Kč ročně) a pro vedení sekretariátu – nákup spotřebního kancelářského materiálu (cca 20 000 Kč ročně), cestovné pro členy výboru v rámci náhrady cestovních výdajů na zasedání výboru), náklady na základní občerstvení při zasedání výboru, náklady na udržování webových stránek SMOS a poštovné. Dalšími nákladovými položkami jsou členské příspěvky do IOF (500 CHF/rok), ČNFO (2 000 Kč/rok), Ceny společnosti za nejlepší vědecké práce (20 000 Kč). Dále platby pro TRIOS (časopis Osteologický bulletin ve výši 100 Kč za člena Společnosti), tedy v částkách kolem 22 000 Kč. V roce 2006 byl pořízen fantom Hologic Spine Phantom v ceně 49 665 Kč pro cross-kalibrační měření DXA přístrojů osteocenter.

Přehled příjmů a vydání – viz *tabulka 1*.

Hospodaření SMOS je trvale ziskové, k 30. 6. 2009 je na účtu společnosti (fond JEP 1 104 544 Kč). Za funkční období výboru společnosti tedy k tomuto datu (a tedy neuzavřenému roku 2009, kdy lze ještě očekávat příjem z kongresu SMOS v Ostravě), je nárůst prostředků na účtu SMOS o 461 710 Kč.

MUDr. Petr Kasalický, CSc.
Pokladník SMOS ČLS JEP

Tabulka 1

	příjmy z ČP	jiné příjmy	výdaje	zisk	zisk po zdanění	fond JEP
2005						636 116
2006	60 966	183 923	130 227	183 923	139 781	666 190
2007	65 300	303 115	73 385	295 030	221 694	887 885
2008	60 851	240 000	120 643	200 208	159 095	109 7826
1. pol./2009	38 400		18 568			110 4544

Zpráva revizní komise SMOS

Po přečtení Zprávy o činnosti a aktivitách SMOS za funkční období výboru 2006–2009 a Zprávy pokladníka SMOS za období 1. 1. 2006–30. 6. 2009 konstatují, že obě zprávy jsou v souladu se stanovami SMOS a nebyly shledány žádné nesrovnalosti.

V Praze 29. 09. 2009

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.

Pokyny pro autory

Redakce časopisu *Osteologický bulletin* (OB) přijímá příspěvky v češtině, slovenštině nebo angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Zasláný příspěvek musí být určen výhradně pro publikaci v časopise *Osteologický bulletin* a musí být doplněn prohlášením, že nebyl a nebude zadán k uveřejnění v jiném časopise. Zároveň musí být imprimován všemi autory, kteří svým podpisem stvrdí, že souhlasí s údaji v rukopise, s jejich rozbohem a závěry. Na konci rukopisu uveďte celá jména, vědecké hodnosti a tituly všech autorů a adresy jejich pracovišť. Hlavní autor uvede navíc číslo telefonu, faxu a své rodné číslo.

Příspěvky jsou doplněny souhrnem v češtině a angličtině. Anglický překlad souhrnu může dodat autor, jinak jej zajistí nakladatelství.

Práce je po stránce obsahové a formální posuzována dvěma recenzenty a podle jejich posudku rozhodne redakční rada o přijetí či odmítnutí. O výsledku bude autor vyrozuměn písemně. Podle připomínek recenzentů může být práce vrácena autorům na doplnění, na drobné či větší úpravy či na přepracování. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy a zkrátit rukopis, uzná-li za nutné (v případě zkrácení rukopisu bude vyžádán autorův souhlas). Nevyžádané rukopisy a přílohy se nevracejí.

Zpracování rukopisu

Rukopis zasílejte redakci ve třech exemplářích. Po jeho recenzi a přijetí bude požadována jeho elektronická verze v některém ze standardních textových editorů, předaná elektronickou poštou nebo na příslušném médiu. To opatřete jménem autora (autorů) a názvem příspěvku. Při psaní rukopisu na počítači je třeba psát řádky plynule (tzv. „nekonečný řádek“), tzn. klávesu ENTER stisknout pouze na konci každého odstavce. Rozlišujte znaky l (malé l) a 1 (jedna), O (velké O) a 0 (nula).

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

1. Vlastní text.
2. Souhrn s názvem práce, 3–6 klíčovými slovy, jména autorů, názvy a adresami pracovišť autorů.
3. Seznam literatury.
4. Dokumentaci (grafy, tabulky, obrázky, schémata) v provedení použitelném pro tisk.
5. Texty k dokumentaci.

Souhrn je v současné době důležitou součástí sdělení, je obvykle jedinou informací o obsahu práce, která se ukládá do elektronických databází. Proto je třeba, aby byl při zachované stručnosti co nejvýstižnější. Články k uveřejnění v angličtině zasílejte paralelně v češtině pro kontrolu překladu. Originální práce mají být členěny do následujících kapitol:

Úvod – Materiál a metodika – Výsledky – Diskuze – Závěr.

Zkracování slov, zejména v nadpisech, se nedoporučuje. Pokud se nějaký výraz v textu často opakuje a autor uzná za vhodné jej zkrátit, uveďte zkratku v závorce po jejím prvním použití. Všechny zkratky použité v textu vysvětlete na konci článku na zvláštním listu zařazeném před seznam literatury.

Odkazy na literaturu v textu uvádějte čísla normální velikosti v závorkách. Seznam literatury je třeba sestavit v chronologickém (nikoli abecedním) pořadí podle odkazů v textu a očíslovat. V textu jsou odkazy na literaturu uváděny číslem odpovídajícím číslu citace v seznamu.

Formální úprava seznamu literatury se řídí normou obvyklou v kvalitních odborných časopisech. Užívá se plné formy citací: příjmení a zkratky křestních jmen autorů, plný název citované práce v jazyce originálu, rok vydání, ročník, stránky; u monografií místo vydání, nakladatel, rok vydání a stránkový rozsah. Inicialy křestních jmen a zkratky názvu časopisu se píšou bez teček, za zna-ky oddělovací rok vydání, ročník a stránky se nedělá mezera.

Příklady:

Článek v časopise:

Schwartz PJ, Priori SG, Vanoli E, Zaza A, Zuanetti G. Efficacy of diltiazem in two experimental feline models of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:661–8.

(Je-li více autorů než čtyři, uveďte první tři a zkratku et al.).

Monografie:

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York; Harper and Row, 1974:406.

Kapitola z monografie:

Streeter DD Jr. Gross morphology and fiber geometry of the heart. In: Berne RM, Sperelakis N, eds. *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*. Washington, D.C.: American Physiology Society, 1979:61–112.

Práci je možno doplnit tabulkami a obrazovou dokumentací ve formě grafů, schémat, vzorců, obrázků, černobílých i barevných diapozitivů či fotografií. Tyto přílohy připojte volně na konec rukopisu v pořadí podle odkazů v textu. Nadpis tabulky se píše přímo nad tabulku, u ostatních (tj. u obrazové dokumentace) se popisky a legendy píšou na samostatný list. Obrazová dokumentace musí být přiložena v dokonalém provedení (vhodném pro tisk) – tj. originály a nikoli xerokopie pérovek nebo polotónových předloh, fotografie buď v diapozitivu, nebo na papíře. Všechny přílohy je třeba na zadní straně opatřit jménem prvního autora, zkratkou nadpisu práce, číslem stránky rukopisu, k níž se příloha vztahuje, a číslem, pod kterým je zmíněna v textu a pod kterým je uveden průvodní text. V textu označte místo, kam má být příloha zařazena, čtverečkem s označením přílohy (např. „obr. 1“). Totéž označení umístěte jako odkaz na přílohu do závorky v textu.

Příspěvky zasílejte na adresu redakce:

Trios, s. r. o.
redakce *Osteologického bulletinu*
Zakouřilova 142
149 00 Praha 4