

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 Peterlík, 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.,

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Pod Děkanou 82, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

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

Doudova 22, 147 00 Praha 4

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR
pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-3778

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

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně
si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy
článků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archi-
vovány v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce
obrazovou dokumentaci.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez před-
chozího písemného souhlasu vlastníka autorských
práv kopírována a rozmnožována za účelem další-
ho rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způ-
sobem (ať mechanickým, nebo elektronickým –
včetně požívání fotokopii, nahrávek či informač-
ních databází).



OBSAH

ÚVODNÍK

V. Palička

87

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**Antiosteoporotické léky selektivně ovlivňují parametry pevnosti kostí:
duální účinek stroncium ranelátu**

P. Ammann

88

**Zvýšená hladina sérového parathormonu při normální hladině sérového
kalcia u pacientů odoperovaných pro primární hyperparatyreózu**

O. Nývltová, D. Nováková

92

Cirkadiánní rytmus parathormonu a jeho role v kostním metabolismu

M. Luchavová, V. Zikán

95

**Úloha leptinu v metabolických procesech během prenatálního
a raně postnatálního života**

P. Veselá, M. Bayer

102

ZPRÁVA

Prof. Rajko Doleček pětáosmdesátiletý

J. Marek

105

Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., sedmdesátníkem

J. Škrha

106

INFORMACE

Program 13. kongresu slovenských a českých osteologů

109

Abstrakta – 13. kongres slovenských a českých osteologů

115

Abecední seznam přednášejících

132

Obrázek na titulní straně: Osteoporóza Sudeckova typu po špatně reponované
Collesově zlomenině [z archivu MUDr. Václava Vyskočila, PhD.]



OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:

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

Associate Editor:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Advisory Board:

MUDr. Jan Rosa, Praha

MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň

Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Rastislav Dzurík, DrSc., Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

Prof. Roman S. Lorenc, M.D., PhD., Warszawa, PL

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., 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.,

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

EDITORIAL

V. Palička

87

REVIEW

Osteoporosis drugs selectively affect bone strength parameters: dual effect of strontium ranelate

P. Ammann

88

Increased serum parathyroid hormone concentration with normal serum calcium levels in patients operated for primary hyperparathyroidism

O. Nývltová, D. Nováková

92

The parathyroid hormone circadian rhythm and its role in bone metabolism

M. Luchavová, V. Zikán

95

Role of leptin in metabolic processes during prenatal and early postnatal life

P. Veselá, M. Bayer

102

NEWS

Prof. Rajko Doleček celebrated his 85th birthday

J. Marek

105

106

Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc. celebrated his 70th birthday

J. Škrha

107

INFORMATION

Programme of the 13th Congress Slovak and Czech Osteologists

109

Abstracts – 13th Congress on Osteoporosis

115

Presenters in alphabetical order

132

Cover page: Sudeck osteodystrophy after wrong reposition of Colles' fracture [file image MUDr. Václav Vyskočil, PhD.]

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

toto číslo Osteologického bulletinu dostáváte do rukou při zahájení XIII. kongresu slovenských a českých osteologů a značná část čísla je věnována abstraktům z této nejvýznamnější vědecké akce obou našich odborných společností. Každoroční setkání specialistů obou zemí je nesmírně cenné z mnoha pohledů. Samozřejmě převažuje pohled odborný: program je bohatý a přinese jistě plno zajímavých sdělení. Všimněme si, jak výraznou roli získává pohled „preventivní“, nebo alespoň zaměřený na včasnou diagnostiku. Je to posun, charakteristický pro moderní medicínu, ke které patří především prevence. Je to ale nepochybně i odraz snahy o individuální přístup k nemocnému. Ať se to někomu líbí, či ne, ať chceme, či nechceme, určitá forma personalizované medicíny se bude postupně prosazovat ve všech medicínských oblastech. Snaha o stanovení individuálního rizika fraktury pro každého jednoho pacienta není samozřejmě snahou o odklon od obrovských populačních dat, potřebných pro medicínu založenou na důkazech. Je to snaha tato populační data převést z nazírání plátců, organizátorů medicíny, vědeckých studií a „pohodlnějšího“ medicínského pohledu („platí to pro velké skupiny, bude to platit i pro Vás“) do pohledu konkrétního pacienta a jeho úhlu pohledu: „jestliže tento pokles MD zvyšuje riziko zlomeniny v průměru dvakrát, jsem já přesně v tom průměru, nebo ne“ a podobně „jestliže tento lék je velmi účinný u 95 % pacientů, jsem já osobně v těch 95 procentech, nebo v těch zbývajících pěti?“. Na první část podobných otázek se snaží najít – alespoň částečnou odpověď – metoda FRAX. Jistě s velkým zá-

jmem budeme diskutovat s jejím autorem, profesorem Kanisem, ale i s ostatními. Samozřejmě i další části odborného programu jsou velmi zajímavé, ať již jsou zaměřené na léčebné potupy – z hlediska jejich přínosu či rizik, nebo na metabolické problémy a sledování kvality kostní tkáně.

Zajímavý je i pohled na skutečnost, že vývoj klinické osteologie v našich dvou zemích začíná mít mnohé odlišné stránky a charakteristiky. Liší se stupeň přístrojového vybavení, liší se struktura osteocenter a jejich „oficializace“ formou vyhlášek ministerstva zdravotnictví, liší se systém vzdělávání a existence atestace z klinické osteologie. Na druhé straně máme mnoho společného, a především nás spojují dlouholetá přátelství a dobré vztahy, takže těch „rozdílů“ jistě využijeme k poučení a vhodné aplikaci toho lepšího na obou stranách. Společné setkání na kongresech k tomu dává mnoho dobrých příležitostí.

V třetím letošním čísle Osteologického bulletinu ale najdete i další zajímavé články: přepis přednášky profesora Ammanna z loňského kongresu v Ostravě o nesmírně zajímavém léku, jakým stroncium ranelát nepochybně je. Neoddělitelnost osteologie a endokrinologie dokumentují i další tři články. Věřím, že i toto číslo Osteologického bulletinu vás zaujme, ať již ho budete číst na XIII. kongresu v Bratislavě, nebo v klidu svých pracoven a domovů.

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

Antiosteoporotické léky selektivně ovlivňují parametry pevnosti kostí: duální účinek stroncium ranelátu

P. AMMANN

Division of Bone Diseases (WHO Collaborating Center for Osteoporosis Prevention), Department of Rehabilitation and Geriatrics, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

SOUHRN

Ammann P.: **Antiosteoporotické léky selektivně ovlivňují parametry pevnosti kostí: duální účinek stroncium ranelátu**

Pevnost kostí je určena biomechanickými parametry, např. rozměry, tvarem, kostní hmotou a vnitřní kvalitou tkáně. Mnohé antiosteoporotické léky zvětšují množství kostní hmoty, ale také pozměňují kvalitu tkáně. Při posuzování patofyziologie osteoporózy a následně i při výběru vhodné antiosteoporotické léčby by měly být pečlivě zhodnoceny všechny parametry kostní síly.

Klíčová slova: osteoporóza, mikroarchitektura, kvalita kostí, stroncium ranelát

SUMMARY

Ammann P.: **Osteoporosis drugs selectively affect bone strength parameters: dual effect of strontium ranelate**

Bone strength is determined by biomechanical parameters such as bone mass, size, shape and tissue quality. Many osteoporosis treatments build bone mass but also change tissue quality. Careful investigation of all determinants of bone strength should be considered in the pathophysiology of osteoporosis and consequently in the selection of proper antiosteoporotic treatment.

Keywords: osteoporosis, microarchitecture, bone quality, strontium ranelate

Osteologický bulletin 2010;15(3):88–90

Adresa: Patrick Ammann, Division of Bone Diseases (WHO Collaborating Center for Osteoporosis Prevention), Department of Rehabilitation and Geriatrics, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine Geneva, Switzerland

Došlo do redakce: 16. 3. 2010

Přijato k tisku: 7. 6. 2010

Úvod

Kost je fyziologicky tvořena tak, aby vydržela opakovanou námahu, například při chůzi, běhu a skákání, a odolala vzniku poranění (resp. zlomenin) při obvyklých aktivitách a zatížení. Riziko zlomeniny závisí především na mechanické síle, která při úrazu na kost působí. Odolnost kosti vůči fyziologické zátěži je dána jejím vlastním přirozeným uspořádáním, přičemž objektivním měřítkem celkové kvality kosti jsou biomechanické testy odolnosti vůči zlomení. Mezi parametry, které pevnost kosti určují, patří její geometrie a mikroarchitektura, ale také vlastní kvalita kostní tkáně, která je dána mírou mineralizace a uspořádáním kostní matrix, například orientací kolagenových vláken a chemickou strukturou. Pokud chceme zjistit, jak se kost přizpůsobuje úbytku kostní hmoty a jak reaguje na léčbu, je třeba systematicky zhodnotit všechny tyto parametry. Remodelační proces tyto parametry modifikuje, a proto je jako takový cílem různých přístupů k léčbě osteoporózy.

Kostní obrat a léčba osteoporózy

Během menopauzy a při rozvoji osteoporózy dochází ke změnám obratu kostní tkáně: zvýšená osteoresorpce a osteoformace vede v konečném součtu k negativní bilanci [1]. Ke změnám dochází u jednotlivých parametrů (úbytek kostní hmoty, změny v mikroarchitektuře a kvalitě kostní tkáně), což znamená vyšší predispozici ke vzniku zlomenin

i po mírném traumatu a také naznačuje potřebu výzkumu v této oblasti. Ve snaze zabránit negativní bilanci kostního obratu léčíme osteoporózu inhibicí kostní resorpce nebo stimulací její formace [2]. Antiresorptiva, jako bisfosfonáty, selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM) a estrogeny, tlumí resorpci kosti. Tyto látky brání další degradaci kostní tkáně, takže jsou považovány za antikatabolika. Zároveň ale tlumí i formaci nové kosti. Parathormon (PTH) naproti tomu tvorbu kosti stimuluje, takže působí anabolicky, nicméně léčba PTH také zvyšuje kostní resorpci. Stroncium ranelát kombinuje pozitivní účinky předchozích typů léčby osteoporózy: tlumí resorpci kostní tkáně, ale na rozdíl od antikatabolik zachovává formaci nové kosti, takže výsledkem je přírůstek kostní hmoty jako důkaz pozitivní bilance kostního obratu.

Parametry pevnosti kostní tkáně a léčba osteoporózy

Jak již bylo uvedeno dříve, antiosteoporotická léčba svým působením na kostní obrat brání další degradaci kosti nebo vede k pozitivní bilanci kostního obratu. Jednotlivé preparáty působí selektivně na různé parametry pevnosti kostí, a tak jejich pevnost zvyšují. Většina metod zkoumajících pevnost kostí je invazivního typu, proto se při výzkumu pracuje se zvířecími modely [3]. Ty hrají významnou roli při hodnocení účinků léčby na mechanické vlastnosti kostí a jejich determinanty.

Geometrie (rozměry) kostí

Mezi hlavní parametry, které určují pevnost kostí, patří vnější průměr kosti a tloušťka kortikalis [3–6]. Zvětšení vnějšího průměru dlouhé kosti podstatně zvyšuje její odolnost vůči flexi [7,8]. Nárůst tloušťky kortikalis má podobný, i když možná menší účinek. Například u potkanů určuje vnější průměr dlouhých kostí jejich mechanické vlastnosti až z 55 % [4,9]. Osteoanabolika, např. inzulinu podobný růstový faktor 1, růstový hormon, parathormon a stroncium ranelát, u rostoucích potkanů stimulují periostální apozici a zvětšují vnější průměr dlouhých kostí, což má za následek zjevně lepší mechanické vlastnosti [3–6,8,10–12]. Zvýšení průměru kosti o 3 až 5 % může dlouhou kost zpevnit o 15 až 20 %. K nárůstu tloušťky kortikalis může také dojít při léčbě anti-resorpčními přípravky, které posilují pevnost kostí inhibicí endosteální resorpce [4]. U dospělých lidí budou kosti mohutnější, nevíme však přesně, do jaké míry budou také pevnější. Zvýšení průměru kosti v rozsahu, v jakém bylo zjištěno po podávání antiosteoporotické léčby u potkanů, nebylo zatím u lidí potvrzeno [13].

Mikroarchitektura

Hlavními parametry mikroarchitektury kostí jsou objem trámčité kosti, její denzita, vzdálenost trámčů, jejich morfologie a charakter jejich propojení [3]. Změna kterékoliv z těchto vlastností může ovlivnit pevnost kosti. Například časný pokles pevnosti kosti po ovariektomii lze vysvětlit změnou v architektuře kosti, ovšem k významnému poklesu pevnosti obratlů obvykle dochází dříve než ke snížení denzity kostního minerálu (BMD) [4,14–17]. Časový rozdíl mezi změnou těchto dvou parametrů může být způsoben časnými změnami v mikroarchitektuře (například perforace či úplná destrukce trámčů), aniž by byla zásadně ovlivněna BMD [9]. Výskyt závažných zlomenin obratlů (měřeno semikvantitativně) je spojen se zhoršením kostní mikroarchitektury [18]. Tento kontinuální a progredující proces má na svědomí rychlý kaskádovitý nárůst rizika zlomenin obratlů. Antiosteoporotika ovlivňující remodelaci kosti brání jejímu řídnutí (antikatabolika), nebo indukují pozitivní bilanci obratu, a to buď stimulací formace kosti (osteoanabolika), nebo kombinací obou účinků, tj. podporou formace kosti a inhibicí resorpce kostní tkáně (stroncium ranelát). Pozitivní vliv byl jasně prokázán u PTH, který zlepšuje mikroarchitekturu kosti [19]. Novější studie prokázaly podobné pozitivní účinky na mikroarchitekturu i u stroncium ranelátu. Při hodnocení biopsií z hřebene lopaty kyčelní kosti byla u pacientek po 3 letech léčby stroncium ranelátem (studie SOTI, TROPOS) prokázána významně větší tloušťka kortikalis a zlepšení mikroarchitektury, tj. zvýšený počet trámčů a vyšší hodnota indexu modelu trámčité kosti (SMI – structural model index, tj. poměr mezi sloupcovými a deskovými trámci ve prospěch mohutnějších a odolnějších desek) než u pacientek, které užívaly placebo [20]. Podobné pozitivní účinky byly zjištěny v longitudinální studii využívající technologii měření *in vivo* metodou Extreme CT; účinek stroncium ranelátu zde byl srovnáván s alendronátem [21]. Tloušťka kortikalis i hmota trámčité kosti se u pacientek léčených stroncium ranelátem zvýšila ve srovnání s výchozími hodnotami a tyto účinky byly významně lepší než u alendronátu. Roční podávání stroncium ranelátu pacient-

kám, které dříve užívaly bisfosfonáty, významně zvýšilo objem trámčité kosti, tloušťku i propojení trámčů [22]. Tyto výsledky souhrnně naznačují, že stroncium ranelát má pozitivní vliv na mikroarchitekturu kosti a tloušťku kortikalis, což jsou faktory, které do značné míry určují pevnost kostí, a klinicky se odrazí ve snížení rizika zlomenin.

Vnitřní kvalita kostní tkáně

Kost je heterogenní tkáň, která se skládá z minerální složky (hydroxyapatitu) a organického kolagenu. Teoreticky mají na vnitřní kvalitu kostní tkáně vliv obě složky. V minulosti byl častěji studován stupeň mineralizace kosti. Objektivně lze kvalitu kosti charakterizovat měřením pomocí nanoindentace [23]. U potkanů lze maximální zátěž kosti předpovědět z 60 % měřením BMD obratlů. Doplněním testů o výpočet modulu elasticity (zohledňujícího pružnost tkáně) se přesnost predikce zlepšuje na 71 % a s výpočtem tvrdosti (plasticita tkáně) na 95 %. To ilustruje význam vnitřní kvality kostní tkáně při posuzování pevnosti kosti. Aktuální předběžné studie také ukazují, že významná je i kvalita vlastního materiálu při procesu tvorby kosti. Byla totiž prokázána heterogenita kostní tkáně během různých fází remodelace a studie přinesly také důkazy o změnách vyvolaných příjmem proteinů, hormonů a podávaných antiosteoporotik [24–26]. Konkrétně snížení množství proteinů v potravě potkanů (při zachování kalorické hodnoty) negativně ovlivňuje kvalitu kortikální kosti a trabekul i bez vlivu remodelace tkáně. Příjem proteinů může přímo ovlivnit kvalitu kostní hmoty. Další práce prokázala účinek podávání stroncium ranelátu na kvalitu kostní tkáně, resp. jejích elastických a plastických vlastností, které se významně zlepšily v porovnání s kontrolní skupinou [27]. Tento nově objevený účinek, tj. zlepšení vnitřní kvality kostní tkáně nově vytvořením léčby stroncium ranelátem, může brzdit i vznik a šíření mikrotrhlin v kostech. Tento příznivý účinek by se také mohl stát novým cílem při vývoji dalších antiosteoporotik.

Antiosteoporotika selektivně ovlivňují pevnost kostí a její parametry

U potkanů po ovariektomii se mechanické vlastnosti kostí zlepšily při podávání bisfosfonátů, selektivních modulatorů estrogenových receptorů (SERM) a parathormonu (PTH) [28]. Inhibitory kostní resorpce brání ztrátě kostní hmoty a další degradaci její mikroarchitektury; PTH naproti tomu stimuluje nárůst kostní hmoty. Skutečná kvalita kostní tkáně se zlepšila po léčbě inhibitory kostní resorpce, více u SERM než u bisfosfonátů, nikoliv však u potkanů léčených PTH [29]. Tento pozitivní vliv souvisel s mírou mineralizace dosažené u potkanů léčených bisfosfonáty; důvod zlepšení kvality kostní tkáně u potkanů léčených SERM je nutno ještě vyjasnit. Další práce u ovariektomovaných potkanů prokázaly, že stroncium ranelát ovlivňuje pevnost kostí, a to nejen pouhým zlepšením mikroarchitektury a geometrie, ale také svým vlivem na vlastní kvalitu kostní tkáně [27,30]. Změna kvantity a kvality kosti při podávání stroncium ranelátu je výsledkem duálního mechanizmu účinku, tedy ovlivnění jak osteoresorpce, tak i osteoformace. Tyto poznatky podtrhují selektivitu účinku antiosteoporotik na různé parametry pevnosti kostí.

Závěr

Antiosteoporotika ovlivňující remodelaci kosti brání ztrátě kostní hmoty (antiresorptiva), nebo indukují pozitivní bilanci kostního obrátu, a to buď stimulací kostní formace, která tak převýší její resorpci (osteoaanabolika), nebo kombinací obou účinků, tj. stimulací kostní formace a inhibicí kostní resorpce (stroncium ranelát). Tyto vlivy na kostní obrát se projevují v selektivě účinků na různé parametry kvality kostí. Antiresorptiva působí z větší části na vnitřní kvalitu kostní tkáň, osteoaanabolika na kostní hmotu a mikroarchitekturu a stroncium ranelát ovlivňuje současně kvalitu kosti, její hmotu i mikroarchitekturu. Z hlediska klinické praxe je důležité, že rozsáhlé údaje o stroncium ranelátu podle Evidence Based Medicine jsou dokladem příznivého dopadu výše popisovaného zlepšení parametrů kvality kosti na snížení rizika zlomenin a s tím souvisejícího zlepšení kvality života postmenopauzálních žen s osteoporózou.

Předneseno na 12. kongresu SMOS a SOMOK v Ostravě 2. 10. 2009.

Literatura

1. Peck WA, Burkhardt P, Christiansen C et al. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94: 646–650.
2. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19: 399–428.
3. Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int* 2002;13:97–104.
4. Ammann P, Rizzoli R, Meyer JM et al. Bone density and shape as determinants of bone strength in IGF-I and/or pamidronate-treated ovariectomized rats. *Osteoporos Int* 1996;6:219–227.
5. Oxlund H, Ejersted C, Andreassen TT et al. Parathyroid hormone (1–34) and (1–84) stimulate cortical bone formation both from periosteum and endosteum. *Calcif Tissue Int* 1993;53:394–399.
6. Ejersted C, Andreassen TT, Oxlund H et al. Human parathyroid hormone (1–34) and (1–84) increase the mechanical strength and thickness of cortical bone in rats. *J Bone Miner Res* 1993;8:1097–1101.
7. Turner CH, Burr DB. Basic biomechanical measurements of bone: a tutorial. *Bone* 1993;14:595–608.
8. Kenedi RM. Textbook of biochemical engineering. Glasgow, Blackie, 1980: 39–73.
9. Ammann P, Rizzoli R, Bonjour JP. Preclinical evaluation of new therapeutic agents for osteoporosis. In: Meunier PJ. Osteoporosis: diagnosis and management. London, Martin Dunitz, 1998:257–273.
10. Andreassen TT, Jorgensen PH, Flyvbjerg A et al. Growth hormone stimulates bone formation and strength of cortical bone in aged rats. *J Bone Miner Res* 1995;10:1057–1067.
11. Jorgensen PH, Bak B, Andreassen TT. Mechanical properties and biochemical composition of rat cortical femur and tibia after long-term treatment with bio-synthetic human growth hormone. *Bone* 1991;12:353–359.
12. Toromanoff A, Ammann P, Riond JL. Early effects of short-term parathyroid hormone administration on bone mass, mineral content, and strength in female rats. *Bone* 1998;22:217–223.
13. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 2003;14:S13–S18.
14. Bagi CM, DeLeon E, Ammann P et al. Histo-anatomy of the proximal femur in rats: impact of ovariectomy on bone mass, structure, and stiffness. *Anat Rec* 1996;245:633–644.
15. Bagi CM, Ammann P, Rizzoli R et al. Effect of estrogen deficiency on cancellous and cortical bone structure and strength of the femoral neck in rats. *Calcif Tissue Int* 1997;61:336–344.
16. Bourrin S, Ammann P, Bonjour JP et al. Recovery of proximal tibia bone mineral density and strength, but not cancellous bone architecture, after long-term bisphosphonate or selective estrogen receptor modulator therapy in aged rats. *Bone* 2002;30:195–200.
17. Ammann P, Rizzoli R, Slosman D et al. Sequential and precise in vivo measurement of bone mineral density in rats using dual energy X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1992;7:311–316.
18. Goldstein SA, Goulet R, McCubbrey D. Measurement and significance of three dimensional architecture to the mechanical integrity of trabecular bone. *Calcif Tissue Int* 1993;53:127–133.
19. Sato M, Zeng GQ, Turner CH. Biosynthetic human parathyroid hormone (1–34) effects on bone quality in aged ovariectomized rats. *Endocrinology* 1997;138:4330–4337.
20. Arlot M, Jiang Y, Genant HK et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008;23:215–222.
21. Rizzoli R et al. Strontium ranelate has a more positive influence than alendronate on distal tibia cortical and trabecular bone microstructure in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:165–166.
22. Busse B, Priemel M, Jobke B et al. Effects of strontium ranelate therapy after long-term bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res* 2007;22:S484–S485.
23. Lewis G, Nyman JS. The use of nanoindentation for characterizing the properties of mineralized hard tissues. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008;87: 286–301.
24. Hengsberger S, Ammann P, Legros B et al. Intrinsic bone tissue properties in adult rat vertebrae: modulation by dietary protein. *Bone* 2005;36:134–141.
25. Ammann P, Bourrin S, Bonjour JP et al. Protein undernutrition-induced bone loss is associated with decreased IGF-I levels and estrogen deficiency. *J Bone Miner Res* 2000;15:683–690.
26. Bourrin S, Ammann P, Bonjour JP et al. 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. *Endocrinology* 2000;141: 3149–3155.
27. Ammann P, Badoud I, Barraud S et al. Strontium ranelate treatment improves trabecular and cortical intrinsic bone tissue quality, a determinant of bone strength. *J Bone Miner Res* 2007;22:1419–1425.
28. Ammann P. Bone strength and ultrastructure. *Osteoporos Int* 2009;20:1081–1083.
29. Sato M, Bryant HU, Iversen P et al. Advantages of raloxifene over alendronate or estrogen on nonreproductive and reproductive tissues in the long-term dosing of ovariectomized rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:298–305.
30. Bain SD, Jerome C, Shen V et al. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants. *Osteoporos Int* 2009;20:1417–1428.

Zvýšená hladina sérového parathormonu při normální hladině sérového kalcia u pacientů odoperovaných pro primární hyperparatyreózu

O. NÝVLTOVÁ^{1,2}, D. NOVÁKOVÁ¹

¹KNM, FN Motol, ²Endokrinologická a osteologická ambulance v Kladně

SOUHRN

Nývtová O., Nováková D.: **Zvýšená hladina sérového parathormonu při normální hladině sérového kalcia u pacientů odoperovaných pro primární hyperparatyreózu**

Sdělení se zabývá etiologií postoperačně vzniklé zvýšené hladiny sérového parathormonu (PTH) u pacientů, kteří byli úspěšně odoperováni pro primární hyperparatyreózu (HPT) a u nichž je postoperační kalcémie zcela v normě. Většina autorů se shoduje v názoru, že se jedná o sekundární hyperparatyreózu (HPT), jejíž příčinou je hypovitaminóza D a hladová kost [1]. Na jejím vzniku se podílejí metabolické změny způsobené primární HPT a restrikce v příjmu kalcia v předoperačním období, které v souhrnu vedou k demineralizaci skeletu.

Jsou však i práce, které dávají vznik sekundární HPT u pacientů odoperovaných pro primární HPT do souvislosti s věkem pacientů, hmotností adenomů a renálními funkcemi, markery kostního metabolismu, densitou skeletu a rasou.

O rekurenci či perzistenci primární HPT se jedná asi v 1–2 % a není předmětem tohoto sdělení.

Klíčová slova: parathormon, primární hyperparatyreóza, sekundární hyperparatyreóza, hypovitaminóza D, paratyreoidektomie, normokalcemická hyperparathormonémie

SUMMARY

Nývtová O., Nováková D.: **Increased serum parathyroid hormone concentration with normal serum calcium levels in patients operated for primary hyperparathyroidism**

The article is concerned with the etiology of a postoperative increase in serum parathyroid hormone (PTH) level in patients successfully operated for primary hyperparathyroidism (HPT) who have normal postoperative calcium levels. Most authors agree on this being secondary HPT due to hypovitaminosis D and hungry bone syndrome [1]. It is contributed to by metabolic changes caused by primary HPT and restricted calcium intake in the preoperative period, resulting in skeletal demineralization.

Other works, however, relate secondary HPT in patients operated for primary HPT to the age, adenoma weight and renal functions, bone metabolism markers, bone density and race.

Recurrent and persistent hyperparathyroidism account for approximately 1–2 % of cases and are not dealt with in the article.

Keywords: parathyroid hormone, primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, hypovitaminosis D, parathyroidectomy, normocalcemic hyperparathormonemia

Osteologický bulletin 2010;15(3):92–94

Adresa: MUDr. Olga Nývtová, Klinika nukleární medicíny a endokrinologie, FN Motol, V úvalu 84, 150 06 Praha 5, e-mail: nylvtova.endokrinologie@email.cz

Došlo do redakce: 2. 12. 2009

Přijato k tisku: 16. 5. 2010

Úvod

Postoperačně zvýšená hladina sérového parathormonu při normální hladině sérového kalcia u pacientů odoperovaných pro primární hyperparatyreózu je podle výsledků studií zaměřených na tuto problematiku přítomna v odstupu 1–5 měsíců od operace asi v 18–40 % [2,3,4,5,7,8,9,11], a to i v tom případě, že u nemocných je bezprostředně po operaci dokumentován pokles PTH do fyziologických mezí. Je však velmi pravděpodobné, že v každodenní ambulanci praxi diagnostikujeme zvýšení PTH v daleko menším procentu a to nejspíše u nemocných, které léčíme pro sekundární osteoporózu. U ostatních pacientů nebývá zvykem

dlouhodobě monitorovat hladinu PTH, o úspěšnosti operace nás nepřímou informuje histologický nález a sledování kalcémie.

K nutnosti zamyslet se nad otázkou, co je příčinou zvýšené hladiny PTH u normokalcemických nemocných po paratyreoidektomii, a ke studiu odborné literatury mne přivedl nález zvýšení hladiny parathormonu u pacientky, která 6 týdnů před tím prodělala operaci pro primární hyperparatyreózu s histologickým průkazem adenomu z hlavních buněk. Řešila jsem otázku – „jedná se o rekurenci či perzistenci primární HPT, nebo se jedná o sekundární HPT při dlouhotrvající depleci kalcia nebo vitamínu D?“

Stručný souhrn výsledků studií:

K uvedenému tématu se podařilo vyhledat asi 20 relevantních studií za posledních 18 let. Studie jsou prezentovány především chirurgickými pracovišti, autoři endokrinologického zaměření nejsou zastoupeni. Problematikou se zabývali především autoři ze severovýchodních států Evropy a Severní Ameriky.

Z výsledků dostupných studií vyplývá, že jen u minimálního procenta (1–2 %) nemocných jde o **rekurenci onemocnění**. U nich zvýšení PTH predikuje vznik hyperkalcémie, ke které může dojít v odstupu až 3 let.

Zbylou velkou skupinu asi 98 % nemocných se zvýšeným PTH tvoří odoperovaní pacienti, u nichž se většina autorů shoduje v názoru, že postoperačně **došlo k vývoji sekundární HPT**. Etiologie jejího vzniku však není zcela jasná, i když bylo toto téma předmětem mnoha odborných sdělení především v 90. letech. Studie se lišily svým uspořádáním a sledováním různých dat a jejich možného vztahu k nálezům zvýšení PTH. Byla studována závažnost primární HPT, výška hladiny PTH a Ca a hladina vitamínu D před operací a bezprostředně po ní ve vztahu k pooperačně vzniklé zvýšené hladině PTH. Dobrý terapeutický efekt suplementace vitamínem D nebo kalcíem, jindy kombinací obou preparátů, byl především v prospektivních studiích důkazem efektivní léčby vzniklé sekundární HPT.

Jiní autoři sledovali souvislosti nálezů pooperačně zvýšené hladiny PTH s hmotností adenomu, případně s přítomností vícečetného postižení tělísek. Byl hledán vztah k renálním funkcím, denzitě skeletu a markerům kostního metabolismu.

K problému postoperačně zvýšené hladiny PTH při normální kalcémii u pacientů odoperovaných pro primární HPT se vrátili většinou stejní autoři o 10 let později. Řešili otázku, čím se liší nemocní, u nichž došlo k vývoji sekundární HPT od těch, u nichž k vývoji sekundární HPT nedošlo. Studie z posledních let se zabývají také zvýšením PTH v závislosti na technice operace. Bilaterální explorace s identifikací všech 4 příštítných tělísek je dávana do kontrastu k minimálně invazivní paratyreoidektomii (MIP) prováděné v kombinaci s peroperačním stanovením PTH.

V následujícím stručném přehledu se pokusím o rozdělení autorů do skupin podle závěrů, k nimž ve svých studiích došli.

Skupina autorů, mezi něž patří A. Bergenfelz a spol. [2], D. Todd, T. D. Beyer [3] a A. Denizot a spol. [4], došla k názoru, že vznik sekundární HPT u pacientů, kteří prodělali úspěšnou operaci pro primární HPT, závisí na existenci hladové kosti. Tato je důsledkem metabolických změn způsobených primární HPT a současně restrikcí v příjmu kalcia v předoperačním hyperkalcemickém období. Byla také nalezena korelace postoperačního zvýšení hladiny PTH s předoperačně i pooperačně nízkou hladinou vitamínu D.

Práce J. Silverberga [1] nazvaná „Vitamin D Deficiency and Primary Hyperparathyroidism“ se snaží sumarizovat data o spojitosti hypovitaminózy D a vzniku primární HPT. Upozorňuje na možnost, že koexistence hypovitaminózy D s primární HPT způsobuje ještě předoperačně diagnostické

rozpaky tím, že u pacientů snižuje hladiny sérového kalcia, které neodpovídají výši PTH. Tito pacienti pak mají před i po prodělané operaci vysoké riziko hladové kosti. Nepoznaná hypovitaminóza D tak vede postoperačně velmi rychle ke zvýšení hladiny PTH jako důsledku vzniku sekundární HPT.

Tracy S. Wang a spol. [5] a E. Nordengström [6] se ztotožňují s výsledky výše jmenované skupiny, navíc však v závěru svých studií vyslovují domněnku, že u některých pacientů při hledání zdroje hypersekce PTH nebyla pomocí metody ^{99m}Tc sesta MIBI detekována všechna hyperfunkční tělíška. Dle jejich názoru operační metoda minimálně invazivní paratyreoidektomie v kombinaci s peroperačním stanovením PTH nezaručuje odstranění veškeré hyperfunkční tkáně. Tito pacienti i po operaci trpí přetrvávající lehkou primární HPT. Proto jsou výsledky pacientů, kteří prodělali bilaterální exploraci s identifikací všech čtyř příštítných tělísek s ohledem na výskyt pooperační hyperparathormonémie, lepší.

Sally E. Carty [7] ve své 6 let trvající prospektivní studii dokázal, že nález pooperačního zvýšení hladiny PTH v kombinaci s normokalcémií je častější u pacientů po resekci dvou adenomů. Dobrou terapeutickou odezvou odložené suplementace kalcíem a vitamínem D u pacientů, kteří měli zvýšenou hladinu PTH 5 měsíců po operaci, také považuje za důkaz, že příčinou vzniku zvýšené hladiny PTH je hladová kost a hypovitaminóza D. Avšak na rozdíl od jiných autorů navrhuje, aby se pro nález postoperačního zvýšení hladiny PTH u normokalcemických pacientů neuzíval termín sekundární HPT, který je zavádějící a je vhodný v jiném kontextu. Navrhuje termín „**kompenzatorní normokalcemická hyperparathormonémie**“, který více vystihuje situaci než termín sekundární HPT.

S otázkou hypovitaminózy D jako důvodu vzniku postoperační sekundární HPT úzce souvisí názor autorů K. S. Dhillon a spol. [8], kteří se domnívají, že příčinou vzniku sekundární HPT po operaci pro primární HPT je rezistence ledvinové 1-alpha hydroxylázy na PTH. Nedochozí proto ke konverzi kalcidiolu na kalcitriol, a fakticky se projevuje nedostatek aktivního metabolitu vitamínu D. Na rezistenci 1-alpha hydroxylázy usuzují ze skutečnosti, že hladiny kalcitriolu a poměr kalcitriol ku kalcidiolu a kalcitriol ku PTH jsou pooperačně výrazně nižší u normokalcemických pacientů se zvýšenou hladinou PTH ve srovnání s pacienty s normální hladinou PTH.

Ve světle dnešních poznatků o vyšším výskytu osteoporózy u příslušníků černé rasy žijících ve vyšších zeměpisných šířkách nás nepřekvapí výsledek studie Elizabeth A. Mittendorf [9] z Clevelandu, Ohio, která ve své prospektivní studii prokázala, že zvýšená hladina PTH, kterou zjistila u normokalcemických pacientů po operaci pro primární HPT, je častěji spojena s černou rasou a muskuloskeletálními symptomy, které předcházejí operaci.

Autoři J. Westerdahl a spol. [10] a A. K. Mandal [11] se zabývali korelací nálezů elevace PTH a předoperačního zvýšení markerů kostní resorpce. Dokumentovali sníženou denzitu kosti a zvýšenou hladinu kostní alkalické fosfatázy, osteokalcinu a propeptidu I kolagenu u normokalcemických pacientů s pooperační elevací PTH.

Závěr

1. Z uvedených studií vyplývá, že příčinou postoperačně zvýšeného PTH u normokalcemických pacientů, kteří prodělali operaci pro primární HPPT je asi v 98 % vznik sekundární HPT, o rekurenci či perzistenci primární HPT, se jedná asi v 1–2 %.
2. Monitorování hladiny PTH spolu s hladinami Ca v období 2–5 měsíců od operace odhalí vznik sekundární HPT. Její kauzální léčba přispěje k rychlejší obnově kosti (tato dg a terapeutická intervence je zvlášť důležitá u pacientů léčených pro již rozvinutou sekundární osteoporózu).
3. Za úvahu stojí i preventivní podávání kalcia a vitamínu D u všech nemocných po prodělané operaci pro primární HPT po dobu nejméně 6 měsíců s monitorováním úspěchu suplementace stanovením hladiny PTH alespoň před zamýšleným ukončením léčby. V případě zvýšení hladiny PTH a normokalcémie pak pokračovat v léčbě s úpravou dávky léku.
4. Předoperační vyšetření metabolitů vitamínu D před plánovanou paratyreoidektomií by jistě pomohlo vytipovat pacienty, kteří mají postoperačně vysoké riziko vzniku sekundární HPT.

Literatura

1. Silverberg SJ. Vitamin D Deficiency and Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2007; 22:S2;V100/V104.
2. Bergenfelz A, Valdemarsson S, Tibblin S. Persistent elevated serum levels of intact parathyroid hormone after operation for sporadic parathyroid adenoma: evidence of detrimental effects of severe parathyroid disease. *Surgery* 1996;119(6): 624–633.
3. Beyer TD, Solorzano CC, Prinz RA et al. Oral vitamin D supplementation reduces the incidence of eucalcemic PTH elevation after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2007;141(6):777–83. Epub 2007 Apr 2.
4. Denizot A, Pucini M, Chagnaud C et al. Normocalcemia with elevated parathyroid hormone levels after surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2001;182(1):15–19.
5. Wang TS. Persistently elevated parathyroid hormone levels after parathyroid surgery. *Surgery* 2005;138(6):1130–1135.
6. Nordenström E, Westerdahl J, Bergenfelz A. Long-term follow-up of patients with elevated PTH levels following successful exploration for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2004;28(6):570–575.
7. Carty SE, Roberts MM, Virji MA, Haywood L, Yim JH. Elevated serum parathyroid hormone level after "concise parathyroidectomy" for primary sporadic hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;132(6):1086–1092.
8. Dhillon KS, Cohan P, Darwin C, Van Herle A, Chopra IJ. Elevated serum parathyroid hormone concentration in eucalcemic patients after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism and its relationship to vitamin D profile. *Metabolism* 2004;53(9):1101–1106.
9. Mittendorf EA, McHenry CR. Persistent parathyroid hormone elevation following curative parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(3):275–279.
10. Westerdahl J, Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfelz A. Postoperative elevated serum levels of intact parathyroid hormone after surgery for parathyroid adenoma: sign of bone remineralization and decreased calcium absorption. *World J Surg* 2000;24(11):1323–1329.
11. Mandal AK, Udelsman R. Secondary hyperparathyroidism is an expected consequence of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Surgery* 1998;124(6):1021–1026.
12. Abugassa S, Nordenström J, Eriksson S et al. Skeletal remineralization after surgery for primary and secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 1990;107(2): 128–133.
13. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L et al. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clinical endocrinology* 2005;63:506–513.

The parathyroid hormone circadian rhythm and its role in bone metabolism

M. LUCHAVOVÁ, V. ZIKÁN

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Luchavová M., Zikán V.: **Cirkadiánní rytmus parathormonu a jeho role v kostním metabolismu**

Cirkadiánní rytmus parathormonu (PTH) je dobře dokumentován u zdravých jedinců. Nicméně role tohoto rytmu v kostním metabolismu a faktory ovlivňující fyziologii rytmu je potřeba objasnit. Základní rytmus PTH je endogenní a vnější faktory, jako např. nutriční, endokrinní nebo neurální vlivy mohou modulovat jeho amplitudu. U žen s postmenopauzální osteoporózou byl cirkadiánní rytmus PTH oploštěný a byly pozorovány další abnormality v sekreci PTH. Obnova endogenního rytmu PTH pomocí úpravy hormonálního prostředí a/nebo úpravy diety s podáváním vápníku a fosfátů v závislosti na rytmu PTH, může příznivě podporovat stimulaci kostní novotvorby. Také kalcilytika, která nabízejí nový přístup k léčbě osteoporózy, mohou pro svoji optimální účinnost vyžadovat podávání v závislosti na endogenním cirkadiánním rytmu PTH.

Klíčová slova: parathormon, cirkadiánní rytmus, osteoporóza, endokrinopatie, kalcilytika

SUMMARY

Luchavová M., Zikán V.: **The parathyroid hormone circadian rhythm and its role in bone metabolism**

The circadian rhythm of parathyroid hormone (PTH) is well established in healthy subjects; however, its role in bone metabolism and factors controlling its physiology need to be clarified. The underlying rhythm of PTH is endogenous and external factors such as nutritional, endocrine or neural factors can modulate its amplitude. In postmenopausal osteoporosis, the circadian rhythm of PTH is blunted and abnormalities in the PTH secretion pattern are observed. Restoration of endogenous PTH rhythm by modifying the hormonal environment or nutritional manipulation using timed calcium and phosphate loads may be important for stimulation of bone formation. Also calcilytics, which offer a novel approach to the treatment of osteoporosis, may require timed dosage respecting the endogenous circadian rhythm of PTH for their optimal use.

Keywords: parathyroid hormone, circadian rhythm, osteoporosis, endocrinopathies, calcilytics

Osteologický bulletin 2010;15(3):95–100

Adresa: MUDr. Mária Luchavová, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 00, Praha 2, e-mail: Maria.Luchavova@vfn.cz

Došlo do redakce: 8. 3. 2010

Přijato k tisku: 20. 7. 2010

Introduction

Parathyroid hormone (PTH) is main polypeptide hormone that regulates plasma calcium and phosphate homeostasis and bone remodeling. The parathyroid gland secretes PTH in response to very small decrements in blood ionized calcium in order to maintain the normocalcaemic state. The plasma membrane of parathyroid cells contains high levels of the calcium sensing receptor (CaR), which plays a central role in the control of PTH secretion. In healthy individuals, PTH is secreted in a tonic pattern of constant secretion and in pulses which recur every 8.5 min (range, 5–12 min) [Fig. 1]. In addition to pulsatile secretion, circadian variation in PTH secretion was demonstrated as early as the 1970s [2]. Most recent studies measuring intact PTH 1–84 have confirmed biphasic rhythm with a small but significant increase between 04:00 p.m. and 07:00 p.m. and a larger broader increase in PTH between 02:00 a.m. and 06:00 a.m. and a nadir occurring at approximately 10:00–11:00 a.m. [Fig. 2]. Although PTH rhythm is in synchrony with serum

calcium, phosphate and bone turnover markers [4]; the physiology of the rhythm is not fully understood. It has been demonstrated that a large component of PTH rhythm is endogenous [3] and the amplitude of the rhythm is controlled by various exogenous factors, such as dietary factors [5,6,7] and endocrine, neuroendocrine or neural factors [8,9,10]. PTH increases in advancing age; however, most studies assessing PTH in relation to bone metabolism evaluated PTH only in the morning blood collection. The blunting of the nocturnal peak of PTH levels has been observed in women with postmenopausal osteoporosis [11,12] and abnormalities in endogenous PTH rhythm were documented in some endocrine diseases such as primary or secondary hyperparathyroidism, acromegaly and adult growth hormone deficiency [13]. Once-daily PTH injections are superior to constant long-term (24 h) infusion in stimulating bone formation. Therefore, there is a possibility that restoration of endogenous PTH rhythm by modifying the hormonal environment and/or nutritional factors may have an importance

for stimulation of bone formation. This review summarizes the known abnormalities of the PTH circadian rhythm and analyzes possible factors that regulate its circadian variability.

Effects of parathyroid hormone on bone remodeling

In addition to regulation of calcium homeostasis, PTH is also main hormone controlling bone remodeling [14]. Exogenous administration of PTH increases the rate of bone remodeling, but it can result in either loss or gain of bone mass depending on the balance between formation and resorption. It is well known, that pulsatility in hormone secretion can modulate target organ responsiveness. Continuously elevated concentration of PTH results in a loss of responsiveness (desensitization) of bone cells to PTH action and intermittent administration of PTH could allow resensitization of the PTH receptors. Administration of PTH intermittently produces a marked anabolic response of the skeleton. The exposure to PTH is within 2–3 hours after PTH 1–34 administration. In contrast, PTH given by continuous infusion at doses that were anabolic when given once by daily injection induced high bone resorption and hypercalcaemia. In patients with primary hyperparathyroidism continuously elevated PTH is associated with hypercalcaemia and bone loss, especially in cortical bone.

Figure 1
Ultradian rhythm of PTH. Minute- to-minute PTH concentration time profile in one subject.
Adapted according to Schmitt CP et al. [1].

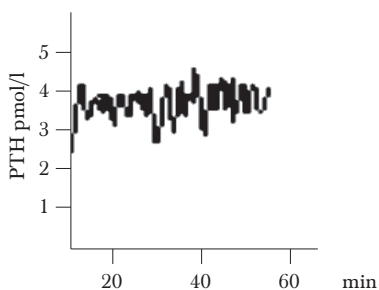
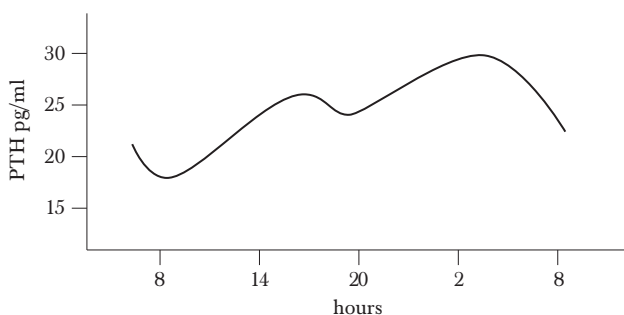


Figure 2
Circadian rhythm of PTH. Estimated population mean rhythm curve for plasma PTH. Adapted according to El-Hajj Fuleihan G. et al. [3].



At the cellular level PTH can activate the bone remodeling cycle by increasing receptor activator of nuclear factor B ligand (RANKL) from osteoblasts. RANKL increases osteoclast activity and osteoclastogenesis. OPG act as a decoy receptor for RANKL and prevents osteoclastogenesis and bone resorption by inhibiting RANKL-RANK interaction. It has been shown that subcutaneous administration of human PTH (1–38) in rats induce a transient decrease in OPG mRNA in bone. On the contrary, the continuous administration of human PTH (1–38) is associated with long-term inhibition of OPG secretion and lasting stimulation of RANKL production [15]. More recently, OPG has been shown to demonstrate a circadian rhythm in healthy subjects with a daytime increase and nocturnal decrease [4]. OPG secretion was inversely related to PTH and bone resorption marker (beta CTX) over a 24 h period. Interestingly, in postmenopausal women, the temporal relationship between PTH and OPG was altered and significantly greater nocturnal decline in serum OPG was observed when compared with healthy premenopausal women or elderly men [4]. Authors suggested that higher nocturnal increase in bone resorptive activity in postmenopausal women is related to greater decrease of OPG concentration. Circadian changes in serum OPG in subjects with osteoporosis have not been published.

Factors controlling the circadian variability of PTH

Nutritional factors

Acute fasting abolished the PTH circadian variability [7] as well as circadian rhythm of bone resorption marker [16]. In humans, studies measuring biochemical markers of bone resorption and PTH showed that evening calcium (Ca) supplementation (1000 mg at 23 h for 14 days) blunted the nocturnal increase in PTH as well as nocturnal increase in bone resorption marker (urine deoxypyridinoline and NTX). In contrast, morning Ca supplementation had no significant effect on overall daily excretion of bone resorption marker [5]. These data showed that timing of Ca ingestion may be important to influence PTH rhythm and its effects on bone resorption. Bed-time calcium load can be useful to decrease nocturnal calcium wasting. But these results do not mean that each pattern of nocturnal increase in PTH is deleterious for the bone, because the nocturnal PTH peak seems to be useful to decline night-time urinary calcium excretion and inefficient renal calcium conservation at night may contribute to the osteoporotic process. Fraser et al. showed that the circadian rhythms for serum phosphate and PTH are very similar to the acrophase for serum phosphate which precedes that for PTH [7]. Postmenopausal osteoporotic women showed a blunting of their nocturnal serum phosphate and PTH increases. However, the cause of the blunted phosphate and PTH response to nocturnal fasting is unknown. It has been hypothesized that the administration of phosphate load at night-time to stimulate PTH increase and calcium given in the morning may restore the endogenous PTH circadian rhythm [13]. However, no long-term study proving this approach has been published yet. Silverberg et al. studied oral phosphate administration for 5 days in healthy postmenopausal women and in osteoporotic women and young healthy individuals [17]. In osteoporotic women, the age-appropriate rise in PTH was not observed when compa-

red to healthy postmenopausal women and $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ production decreased. The cause of this blunted PTH response after oral phosphate administration in osteoporotic women is unknown. The results support the hypothesis of abnormal PTH responsiveness in osteoporosis [18]. On the other hand, there is a possibility of suppression of parathyroid gland activity due to a non-parathyroid mechanism [18].

Endocrine factors

The abnormalities in the PTH circadian rhythm or its pulsatile secretion abnormalities in endocrinopathies are reviewed in Table 1.

Hyperparathyroidism

The alteration in PTH variability is caused by changes in hormone secretion and in hormone synthesis. The rhythm is altered in atrophic or hypertrophic gland. Changes in secretion, e.g. ectopic secretion, cause changes in frequency, shift in secretion peak, loss of the rhythmicity. Patients with primary hyperparathyroidism lose the circadian rhythm for PTH, which is restored after adenoma removal [19]. In addition, the loss of circadian rhythm of PTH was documented in patients with pseudohypoparathyroidism [20]. Secondary hyperparathyroidism is characterized by proportional increases in both the pulsatile and tonic secretion components and glomerular filtration rate dependent decrease of metabolic hormone clearance, which accounts for a two- to three-

fold increase of mean plasma PTH [21]. Age-related increases in serum PTH concentrations, which are observed both in men and in women, may contribute to the increase of bone resorption [22] and cortical bone loss. It is assumed that vitamin D deficiency, impaired renal 1α hydroxylase activity and low calcium absorption may contribute to the secondary hyperparathyroidism of aging. Ledger et al. showed that elderly women had an exaggerated response to EDTA induced hypocalcaemia and also had a higher non-suppressible component of PTH secretion [23]. Interestingly, these abnormalities disappeared after 1 week of $1,25$ -dihydroxyvitamin D_3 therapy. Changes in PTH circadian rhythm or its pulsatile secretion has not been studied in vitamin D deficiency.

Sex hormone deficiency

Estrogen deficiency in menopause is a major cause of osteoporosis in women. Estrogen acts to maintain the appropriate ratio between bone-forming osteoblasts and bone-resorbing osteoclasts. In addition, estrogen improves calcium balance through effects on intestinal and renal calcium handling. It has been postulated that estrogen deficiency along with vitamin D deficiency, impaired renal 1α hydroxylase activity and low calcium intake may contribute to the secondary hyperparathyroidism in elderly. No age-related increases in serum PTH was observed in postmenopausal women who had been on long-term estrogen therapy [24].

Table 1
Changes in PTH circadian rhythm or its secretory dynamics and skeletal sensitivity to the effects of PTH in endocrine abnormalities

Hormone	Bone sensitivity to PTH	PTH secretory dynamics	PTH circadian rhythm
Growth hormone/IGF-1	Decreased in deficiency [34] Increased in excess [33]	Altered in excess [32]	Altered in deficiency [34] Altered in excess [33]
Estradiol	Increased in deficiency [25]	E2 – reduces pulsatility [46]	Altered in women with postmenopausal osteoporosis [12,11]
Testosterone	Increased in deficiency [25]	Not tested	Not tested
Cortisol	Decreased in excess [36]	Increases pulsatility [35]	Not tested
Trijodthyronine	Decreased in deficiency [42]	Not tested Lower PTH in excess, higher in deficiency [42]	Not tested
Prolactin	Not tested	Not tested Higher PTH in excess [48]	Not tested
$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	Decreased in deficiency	Not tested; Altered response to acute changes in serum calcium in deficiency [23]	Not tested
PTH	Not tested	Altered in PHPT [28]	Lost in PHPT [19]
Calcitonin	Increased in deficiency (*)	Not tested	Not tested

Abbreviations: *in animal models [48], not tested in human; PTH: parathyroid hormone; PHPT: primary hyperparathyroidism; E2: estradiole; IGF-1: insulin-like growth factor

Both estrogen and testosterone deficiency have been shown to increase skeletal sensitivity to PTH [25]. Ledger et al. showed that in elderly women suppression of PTH secretion (by 24 h calcium infusion) resulted in a greater decrease in bone resorption markers than that found in young premenopausal women [22]. By contrast, bone resorption decreased to a greater extent in the younger men (age 40–50 years) as compared to the elderly men (age 70–78 years) [26]. Authors indicated that elderly men have only partial sex steroid deficiency and therefore, in contrast to elderly postmenopausal women, appear to be relatively protected against the bone resorbing effects of the age-related increase in serum PTH. The circadian rhythm of serum intact PTH differed between the sexes, with an earlier and greater increase at night in men [27]. In postmenopausal osteoporotic women, the further blunting of nocturnal increase in PTH levels was observed [11,12]. In fact, in postmenopausal osteoporotic women PTH levels decreased during the period between 10:00 p.m. and 7:00 a.m. [12]. It has been reported that the blunting of nocturnal PTH peak resulting in the inefficient renal calcium conservation during the night could contribute to the bone loss [11]. Whether sex steroid replacement can restore the circadian rhythm of PTH in osteoporotic men and women has not been investigated. In another study, Harms et al. reported that estrogen replacement therapy decreases PTH pulsatility in postmenopausal women [46].

GH-IGF-1 axis

Growth hormone (GH) production peaks during the first two hours of sleep. The production drops by sleep deprivation. GH is known to play an important role in bone metabolism. There is an evidence, that GH may have a regulatory role in PTH secretion and full anabolic effect of PTH on bone may require the action of GH/insulin like growth factor – 1 (IGF-1) system [29,30]. Acromegaly is associated with skeletal changes characterized by appositional bone growth, increased bone dimensions and increased bone turnover [31]. A correlation between PTH concentration and bone turnover markers in active and treated acromegaly has led to the suggestion that the effect of GH/IGF-1 system on bone turnover may be mediated by PTH. Active acromegaly enhances spontaneous PTH pulsatility by increasing the PTH puls half-duration and increasing the PTH puls mass [32]. Biochemical cure of acromegaly resulted in increased levels of PTH and decreased levels of nephrogenous cAMP (a marker of PTH renal activity), serum calcium and bone turnover markers concentrations [33]. These results suggest reduced PTH target-organ sensitivity. Adult growth hormone deficiency (AGHD) is associated with bone insensitivity to PTH and abnormal PTH circadian rhythm. Typical is the reduction of bone turnover and increased prevalence of osteoporosis. GH replacement therapy restores bone sensitivity to PTH and enhances PTH circadian rhythm with subsequent changes in bone turnover, Ca, and PO₄ metabolism resulting in BMD increase in AGHD patients [34]. Recently, Joseph et al. showed that decrease in GH/IGF-1 with aging may contribute to the PTH rhythm abnormalities and to the decreased effects of PTH on bone and renal cells in postmenopausal women with osteoporosis [8]. Moreover, the study of Joseph et al. showed that GH treatment decreased

PTH circulating levels, restored the circadian rhythm of PTH and resulted in increased sensitivity to the effects of PTH with the increases in bone remodeling markers as well as urinary cAMP excretion [8]. However, whether changes in PTH rhythm are causative or create a response to the pathology needs to be investigated.

Hypercortisolism

The central mechanism of bone loss in glucocorticoid induced osteoporosis is reduced bone formation, due to actions that affect cells of the osteoblastic lineage. Glucocorticoids (GCs) have also indirect actions on bone. The hypothalamic-pituitary – gonadal axis and growth hormone – IGF-1 axis are decreased by GCs. Moreover, GCs may affect spontaneous PTH secretory dynamic, with a reducing the tonic release of PTH and an increase in its pulsatile secretion [35]. The abnormalities in PTH secretory dynamic may reflect either direct or indirect effects of GCs on the parathyroid glands or effects at the level of bone cells activity. The exogenous intermittent PTH treatment in patients treated with low dose GCs treatment resulted in a partial inhibition of the PTH-induced increase in bone formation [36]. The decrease in bone responsiveness to PTH may be partially explained by the alteration of GH-IGF-1 axis by GCs. Indeed, GH administration can reverse some of the negative effects of chronic GCs treatment on the bone metabolism [37]. In addition, abnormalities in endogenous GH secretion may change PTH rhythm [38]. It has been hypothesized that secretory dynamics of PTH could reflect effects at the level of bone metabolism with signals generated from bone to the parathyroid [35]. Signals generated from bone to parathyroids are not well known. Recently, FGF-23 which is synthesized in osteocytes was able to suppress PTH secretion and PTH gene expression in rats [19]. More recently, Samadfam et al. showed that osteoblastic bone formation is a potent modulator of FGF-23 production and release into the circulation [40]. As GCs have pro-apoptotic effects on osteoblasts and osteocytes, it is tempting to speculate that GCs could change FGF-23 production and abnormalities in FGF-23 secretion can influence the PTH secretory dynamic; however, further investigation is necessary to test this hypothesis.

TSH-thyroid hormone axis

Thyroid hormone increases bone remodeling, both osteoblast and osteoclasts activity are increased, by elevated levels of thyroid hormone. The osteoporosis associated with hyperthyroidism is traditionally viewed as secondary consequence of altered thyroid function. However, there is the evidence, that TSH has direct effect via the TSH receptor found on osteoblast and osteoclast precursors and low levels of TSH causes decrease of BMD. A mild hypercalcaemia with lowered PTH secretion was observed in hyperthyroidism [41]. In addition the circadian rhythm of bone resorption markers has been lost in some patients with thyrotoxicosis [13]. In contrast, primary hypothyreosis results in decrease in bone remodeling. Bone sensitivity to hypocalcemia is lowered and basal PTH secretion is increased [42]. The changes in pulsatile or circadian PTH variability have not been studied in patients with hypothyreosis.

Neuroendocrine and neural regulation

Although dietary and endocrine factors are most relevant candidates for the regulation of PTH rhythm, neural and/or neurohumoral regulation cannot be dismissed. In this regard the relationship between prolactin and PTH secretion has been studied. Prolactin secretion provides a significant circadian variability and prolactin can directly stimulate PTH secretion *in vitro* [43]. Logue et al. found a strong correlation between endogenous PTH secretion and prolactin levels, with changes in PTH preceding prolactin peak by 2 hours [19]. However, this relationship was abolished by an acute sleep shift [9]. No other clinical studies, such as the PTH variability in patients with prolactinomas have been conducted.

Schmitt et al. showed that sympathetic nervous system has a modulating effect on pulsatile PTH secretion as selective α -1 adrenergic blockade acutely increased plasma PTH by augmenting the mass of hormone secreted per burst, but it did not alter the rhythmicity of pulsatile PTH release [44]. In uremic patients after total parathyroidectomy and heterotopic auto transplantation of parathyroid tissue, oscillatory PTH secretion is transiently lost but recovers within months, compatible with functional re-innervations of the auto transplanted tissue [40]. Therefore, there is a possibility that neural regulation can play a role in the regulation of PTH secretory pattern. It has been shown that sympathetic stimulation provides a circadian rhythmicity to bone mass by interacting with the clock genes *Per* and *Cry* in osteoblast [45]; however whether neural regulation also regulates the clock genes in parathyroids needs to be clarified.

Conclusion

The circadian rhythm of PTH in healthy human subjects is clearly established; however, factors controlling the physiology of the rhythm and its effects on bone metabolism need to be investigated. Alterations in endogenous PTH circadian rhythm and its secretory dynamics have been observed in women with postmenopausal osteoporosis and in patients with some endocrine abnormalities. Hormones may influence the bone sensitivity to the effects of PTH and/or PTH secretory pattern. The blunting of the circadian rhythm of PTH may result in a loss of responsiveness (desensitization) of bone cells to PTH and that this, in turn, results in stimulation of bone resorption and cortical bone loss. However, whether changes in PTH rhythm are causative or create a response to the pathology needs to be clarified. Intermittent PTH administration is a powerful osteoanabolic therapy. In contrast continuous PTH administration or endogenous PTH excess results in a bone loss. Therefore, there is a possibility that also endogenous PTH circadian variability or its pulsatile secretory pattern might be important for stimulation of bone formation. Restoration of bone sensitivity to the effects of PTH by modifying the hormonal environment and/or nutritional manipulation by using timed calcium and phosphate loads may be another approach to the treatment of osteoporosis. Calcilytic compounds, new pharmacological agents, offers a novel approach to the treatment of osteoporosis and their optimal use may require timed dosing respecting the endogenous circadian rhythm of PTH.

Acknowledgement: This work was supported by IGA Ministry of Health of Czech Republic NS 10564-3.

References

- Schmitt CP, Hömme M, Schaefer F. Structural organization and biological relevance of oscillatory parathyroid hormone secretion. *Pediatr Nephrol* 2005;20:346–351.
- Jubiz W, Canterbury JM, Reiss E, Tyler FH. Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: correlation with serum calcium, phosphate, albumin, and growth hormone levels. *J Clin Invest* 1972;51:2040–2046.
- el-Hajj Fuleihan G, Klerman EB, Brown EN, Choe Y, Brown EM, Czeisler CA. The parathyroid hormone circadian rhythm is truly endogenous – a general clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:281–286.
- Joseph F, Chan BY, Durham BH, Ahmad AM, Vinjamuri S, Gallagher JA, Vora JP, Fraser WD. The circadian rhythm of osteoprotegerin and its association with parathyroid hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3230–3238.
- Blumsohn A, Herrington K, Hannon RA, Shao P, Eyre DR, Eastell R. The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:730–735.
- Calvo MS, Kumar R, Heath H. Persistently elevated parathyroid hormone secretion and action in young women after four weeks of ingesting high phosphorus, low calcium diets. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1334–1340.
- Fraser WD, Logue FC, Christie JP, Cameron DA, O'Reilly DS, Beastall GH. Alteration of the circadian rhythm of intact parathyroid hormone following a 96-hour fast. *Clin Endocrinol* 1994;40:523–528.
- Joseph F, Ahmad AM, Ul-Haq M, Durham BH, Whittingham P, Fraser WD, Vora JP. Effects of growth hormone administration on bone mineral metabolism, PTH sensitivity and PTH secretory rhythm in postmenopausal women with established osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008;23:721–729.
- Logue FC, Fraser WD, O'Reilly DS, Christie J, Cameron DA, Wallace DC, Beastall GH. Sleep shift dissociates the nocturnal peaks of parathyroid hormone (1–84), nephrogenous cyclic adenosine monophosphate, and prolactin in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:25–29.
- Schmitt CP, Löcken S, Mehls O, Veldhuis JD, Lehnert T, Ritz E, Schaefer F. PTH pulsatility but not calcium sensitivity is restored after total parathyroidectomy with heterotopic autotransplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:407–414.
- Eastell R, Calvo MS, Burritt MF, Offord KP, Russell RG, Riggs BL. Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:487–494.
- Fraser WD, Logue FC, Christie JP, Gallacher SJ, Cameron D, O'Reilly DS, Beastall GH, Boyle IT. Alteration of the circadian rhythm of intact parathyroid hormone and serum phosphate in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998;8:121–126.
- Fraser WD, Ahmad AM, Vora JP. The physiology of the circadian rhythm of parathyroid hormone and its potential as a treatment for osteoporosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:437–444.
- Jilka RL. Molecular and cellular mechanism of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone* 2007;40:1434–1446.
- Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, Chandrasekhar S, Martin TJ, Onyia JE. Catabolic effects of continuous human PTH (1–38) *in vivo* is sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology* 2001;142:4047–4054.
- Schlemmer A, Hassager C. Acute fasting diminishes the circadian rhythm of biochemical markers of bone resorption. *Eur J Endocrinol* 1999;140:332–337.
- Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Segre GV, Clemens TL, Bilezikian JP. Abnormalities in parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ formation in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989;320:277–281.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP. Parathyroid function and responsiveness in osteoporosis. In: *The parathyroids. Basic and clinical concepts*. Second edition. Academic press, 2001:843–851.
- Logue FC, Fraser WD, Gallacher SJ, Cameron DA, O'Reilly DS, Beastall GH, Patel U, Boyle IT. The loss of circadian rhythm for intact parathyroid hormone and nephrogenous cyclic AMP in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 1990;32:475–483.
- Gallagher SJ, Fraser WD, Logue FC. The loss of diurnal rhythm of PTH secretion in untreated pseudohypoparathyroidism. *Bone* 1991;12:297.
- Santamaria R, Almaden Y, Felsenfeld A, Martin-Malo A, Gao P, Cantor T, Aljama P, Rodriguez M. Dynamics of PTH secretion in hemodialysis patients as determined by the intact and whole PTH assays. *Kidney Int* 2003;64:1867–1873.
- Ledger GA, Burritt MF, Kao PC, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of parathyroid hormone in mediating nocturnal and age-related increases in bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3304–3310.
- Ledger GA, Burritt MF, Kao PC, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Abnormalities of parathyroid hormone secretion in elderly women that are reversible by short term therapy with 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:211–216.
- Vincent A, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, Khosla S. Effect of estrogen replacement therapy on parathyroid hormone secretion in elderly postmenopausal women. *Menopause* 2003;10:165–171.

25. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2266–2274.
26. Kennel KA, Riggs BL, Achenbach SJ, Oberg AL, Khosla S. Role of parathyroid hormone in mediating age-related changes in bone resorption in men. *Osteoporos Int* 2003;14:631–636.
27. Calvo MS, Eastell R, Offord KP, Bergstralh EJ, Burritt MF. Circadian variation in ionized calcium and intact parathyroid hormone: evidence for sex differences in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:69–76.
28. Harms HM, Schlinke E, Neubauer O, Kayser C, Wüstermann PR, Horn R, Külpmann WR, von zur Mühlen A, Hesch RD. Pulse amplitude and frequency modulation of parathormone in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:53–57.
29. Hock JM, Fonseca J. Anabolic effect of human synthetic parathyroid hormone (1–34) depends on growth hormone. *Endocrinology* 1990;127:1804–1810.
30. Bikle DD. Growth hormone/insulin-like growth factor-1/PTH axis in bone. *J Bone Miner Res* 2008;23:581–583.
31. Ezzat S, Melmed S, Endres D, Eyre DR, Singer FR. Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1452–1457.
32. Mazziotti G, Cimino V, De Menis E, Bonadonna S, Bugari G, De Marinis L, Veldhuis JD, Giustina A. Active acromegaly enhances spontaneous parathyroid hormone pulsatility. *Metabolism* 2006;55:736–740.
33. White HD, Ahmad AM, Durham BH, Chandran S, Patwala A, Fraser WD, Vora JP. Effect of active acromegaly and its treatment on parathyroid circadian rhythmicity and parathyroid target-organ sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:913–919.
34. White HD, Ahmad AM, Durham BH, Patwala A, Whittingham P, Fraser WD, Vora JP. Growth hormone replacement is important for the restoration of parathyroid hormone sensitivity and improvement in bone metabolism in older adult growth hormone-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3371–3380.
35. Bonadonna S, Burattin A, Nuzzo M, Bugari G, Rosei EA, Valle D, Iori N, Bilezikian JP, Veldhuis JD, Giustina A. Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects. *Eur J Endocrinol* 2005;152:199–205.
36. Oxlund H, Ortoft G, Thomsen JS, Danielsen CC, Ejersted C, Andreassen TT. The anabolic effect of PTH on bone is attenuated by simultaneous glucocorticoid treatment. *Bone* 2006;39:244–252.
37. Mauras N. Can growth hormone counteract the catabolic effects of steroids? *Horm Res* 2009;72:48–54.
38. Ahmad AM, Hopkins MT, Fraser WD, Ooi CG, Durham BH, Vora JP. Parathyroid hormone secretory pattern, circulating activity, and effect on bone turnover in adult growth hormone deficiency. *Bone* 2003;32:170–179.
39. Galitzer H, Ben-Dov I, Lavi-Moshayoff V, Naveh-Manly T, Silver J. Fibroblast growth factor 23 acts on the parathyroid to decrease parathyroid hormone secretion. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:363–367.
40. Samadfam R, Richard C, Nguyen-Yamamoto L, Bolivar I, Goltzman D. Bone formation regulates circulating concentrations of fibroblast growth factor 23. *Endocrinology* 2009;150:4835–4845.
41. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003;115:151–162.
42. Castro JH, Genuth SM, Klein L. Comparative response to parathyroid hormone in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Metabolism* 1975;24:839–848.
43. Magliola L, Forte LR. Prolactin stimulation of parathyroid hormone secretion in bovine parathyroid cells. *Am J Physiol* 1984;247:E675–680.
44. Schmitt CP, Oby J, Feneberg R, Veldhuis JD, Mehls O, Ritz E, Schaefer F. Beta 1-adrenergic blockade augments pulsatile PTH secretion in humans. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:325–350.
45. Fu L, Patel MS, Bradley A, Wagn FF, Kasenty G. The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. *Cell* 2002;122:803–815.
46. Harms HM, Neubauer O, Kayser C, Wüstermann PR, Horn R, Brosa U, Schlinke E, Külpmann WR, von zur Mühlen A, Hesch RD. Pulse amplitude and frequency modulation of parathyroid hormone in early postmenopausal women before and on hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:48–52.
47. Raymond JP, Isaac R, Merceron RE, Wahbe F. Comparison between the plasma concentrations of prolactin and parathyroid hormone in normal subjects and in patients with hyperparathyroidism or hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:1222–1225.
48. Davey RA, Turner AG, McManus JF, Chiu WS, Tjahjono F, Moore AJ, Atkins GJ, Anderson PH, Ma C, Glatt V, MacLean HE, Vincent C, Boussein M, Morris HA, Findlay DM, Zajac JD. Calcitonin receptor plays a physiological role to protect against hypercalcemia in mice. *J Bone Miner Res* 2008;23:1182–1193.

Úloha leptinu v metabolických procesech během prenatálního a raně postnatálního života

P. VESELÁ, M. BAYER

Dětská klinika, FN Hradec Králové, UK v Praze, LF v Hradci Králové

SOUHRN

Veselá P., Bayer M.: **Úloha leptinu v metabolických procesech během prenatálního a raně postnatálního života**

Leptin je cytokinům podobný hormon složený ze 167 aminokyselin. Je produktem ob genu, který je lokalizovaný na 7. chromozomu. Tento hormon produkuje řada buněk, mimo jiných i chondrocyty, osteoblasty a placenta (hlavním zdrojem jsou však adipocyty). Již v prenatálním období ovlivňuje i kostní metabolismus – působí jak na ventromediální neurony thalamu, tak receptory chondrocytů i osteoblastů. Sérové hladiny leptinu a IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor I) v pupečnickové krvi pozitivně korelují s ponderálním indexem (vztah porodní hmotnosti a délky), tj. jsou vyšší u hypertrofických novorozenců. U předčasně narozených dětí jsou však sérové hladiny leptinu statisticky významně nižší, významněji nižší jsou u hypotrofických novorozenců (v porovnání s hypertrofickými). V raně postnatálním období je hlavním exogenním zdrojem leptinu mateřské mléko. IGF-1, jehož hladiny jsou také závislé na stavu výživy, se podílí na růstu od fetálního období do dvou let věku. Catch-up a s ním související zvýšená sérová hladina leptinu může být v tomto období reakcí na intrauterinní růstovou restrikcí.

Klíčová slova: leptin, kostní tkáň, novorozenec, prenatální a postnatální období

SUMMARY

Veselá P., Bayer M.: **Role of leptin in metabolic processes during prenatal and early postnatal life**

Leptin is a cytokine-like hormone encoded by the ob (obese) gene located on chromosome 7. It is composed of 167 amino acids. The hormone is secreted by a number of cells, including chondrocytes, osteoblasts and placenta cells (adipocytes are the main source). It influences bone metabolism during prenatal life, by binding to receptors on ventromedial hypothalamic neurons, osteoblasts and chondrocytes. There is a positive correlation between serum levels of leptin and IGF-1 (insulin-like growth factor 1) in cord blood and the ponderal index (relationship between birth weight and height). It is higher in the blood of newborns with high birth weight. Leptin serum levels are statistically significantly lower in preterm newborns. Breast milk is the main external source of leptin during early postnatal life. IGF-1 levels are nutritionally regulated during the first years of life (from the prenatal period). Catch-up growth and associated elevated leptin levels might be a reaction to intrauterine growth restriction.

Keywords: leptin, bone tissue, newborn, prenatal and postnatal period

Osteologický bulletin 2010;15(3):102–104

Adresa: Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Dětská klinika, FN Hradec Králové, UK v Praze, LF v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: bayerm@lfhk.cuni.cz

Došlo do redakce: 7. 12. 2009

Přijato k tisku: 19. 8. 2010

Úvod

Růst a vývoj kostních struktur od novorozeneckého věku má prediktivní význam pro kvalitu skeletu v dospělosti a riziko vzniku fraktur. Peak bone mass (PBM) je výsledkem kostního přírůstku od intrauterinního života do dospělosti.

Ze studií na donošených novorozencích je známo, že leptin ovlivňuje vývoj chondrocytů i osteoblastů. Hladina leptinu v pupečnickové krvi má pozitivní vztah ke kostní hmotě a porodní hmotnosti novorozenců, kteří v době porodu dosáhli 37. gestačního týdne [1]. Zdrojem leptinu v pupečnickové krvi jsou tukové buňky fétu, buňky placentárního trofoblastu a mateřský organizmus (zvýšená hladina v séru matek hypotrofických fétů/ novorozenců) [2].

Během prvních dnů života dochází k fyziologickému poklesu hmotnosti o 3–6 %. V souvislosti s touto skutečností jsou sníženy i sérové hladiny leptinu – u donošených a plně kojených novorozenců 4. den života až o 26 % [3]. Mateřské mléko je hlavním exogenním zdrojem leptinu v novoroze-

neckém věku. Koncentrace leptinu v mateřském mléce byla vyšší u matek novorozenců – děvčat než chlapců, bez prokázané závislosti na antropometrických ukazatelích [4]. Absorpce tohoto cytokinu nezralými gastrickými buňkami vede ke snížení jeho endogenní produkce [5]. Leptin přes jádra hypothalamu (nucleus arcuatus, dorsomedialis, paraventricularis) redukuje příjem potravy [6].

Leptin – původ v organismu novorozence a matky

Leptin je produkt ob genu lokalizovaného na 7. chromozomu. Je sestaven ze 167 aminokyselin. Patří do rodiny cytokinů. Syntetizovat a secernovat leptin je schopna mimo adipocyty i řada jiných buněk – chondrocyty, osteoblasty, mammární epitelální buňky, myocyty, buňky sliznice žaludku, placenty, testes, ovaríí, vlasových folikulů.

Diurnální rytmus cirkulujícího leptinu koreluje s hladinami estradiolu (je opačný než u kortisonu). Sérovou hladinu leptinu zvyšuje např. podávání agonistů GnRH (gonadotro-

pin releasing hormone) ženám podstoupivším in vitro fertilizaci. Toto zvýšení není spojeno se vzestupem BMI (body mass index). Hladina leptinu v pupečnickové krvi je snížena u dětí matek kuřaček [4]. Placentární insuficience a s ní spojená hypoglykémie a hypoinzulinemie fétu vede ke snížené expresi mRNA pro leptin [7].

Jak ovlivňuje leptin kostní metabolismus?

Leptin v prenatálním období neovlivňuje jen růst fétu, ale sehrává i úlohu v kostním metabolismu. Prostřednictvím neuronů v hypothalamu leptin programuje příjem potravy během postnatálního života. Působí na nucleus arcuatus, který obsahuje dvě populace neuronů sehrávajících důležitou úlohu v centrální projekci jím šířené informace (knock-out receptorů pro leptin vede k anorexii). NPY (neuropeptide Y) a AgRP (agouti-related peptide) mají orexigenní funkci, zatímco melanokortiny plní funkci anorexigenní. Z nucleus arcuatus se neurony „přepojují“ do nucleus paraventricularis a dorsomedialis. Naprogramování této dráhy sehrává úlohu v kontrole příjmu stravy a metabolismu [6].

Nejvýznamnějším hypothalamickým mediátorem leptinu ovlivňujícím skelet je β -adrenergní systém. Leptin aktivuje β -1 adrenergní receptory a touto cestou aktivuje osu somatotropin – IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor 1). Anabolické působení IGF-1 na kortikální kost by mohlo být jedním z mechanismů, který vysvětluje pozitivní osteotropní efekt leptinu. Tento cytokin také stimuluje β -2 adrenergní receptory, které aktivují osteoklastickou resorpci a nezávisle na tělesné hmotnosti snižují novotvorbu trabekulární kosti. Funkční β -adrenergní systém je však lokalizován i na osteoblastech, leptin tak může ovlivnit kostní remodelaci přímo na tkáňové úrovni. Leptin však může do určité míry kompenzovat insuficienci systému CART (cocaine-amphetamine related transcript), který se podílí na vývoji trabekulární kosti [8].

Narušení fyziologických procesů během prenatálního a perinatálního období má dopad na postnatální regulační mechanismy. Vztah leptinu k trofice fétu i novorozence byl prokázán již dříve. Nově je diskutována úloha tohoto hormonu v ovlivnění funkce osteoblastů i osteoklastů během prenatálního života. Vzhledem k nezralosti metabolických pochodů lze u předčasně narozených hypotrofických novorozenců předpokládat sníženou hodnotu maximálního objemu kostní hmoty v rané dospělosti a vyšší riziko osteoporotických změn ve vyšším věku.

U donošených novorozenců hlavní úloha leptinu v regulaci kostního metabolismu jednoznačně neprokázána nebyla [9].

U dospělých eutrofických žen je k dispozici průkaz pozitivní korelace mezi sérovými hladinami leptinu a densitou kostního minerálu. Poukazováno je též na inhibici osteoklastů leptinem, pravděpodobně zvýšením míry exprese mRNA pro osteoprotegerin [10].

Na zvířecím modelu (myších) byla sledována výrazněji vyvinutá primární osifikační centra dlouhých kostí u novorozenců mláďat, jejichž matky během gravidity dostávaly leptin (subkutánní aplikace do infraskapulární oblasti ve vysokých, ale netoxických dávkách 2 mg/kg hmotnosti), ovlivňující diferenciaci mezenchymálních buněk na osteoblasty [11].

Korelace mezi sérovými hladinami leptinu a trofikou fétu/novorozence

Hormonální změny v graviditě ovlivňují fetální vývoj a růst. Je známo, že kvalita metabolických procesů z prenatálního období určuje i jejich postnatální charakter. Pokud dojde k předčasnému porodu, lze předpokládat, že došlo k narušení fyziologických pochodů.

Pozitivní korelace mezi sérovými hladinami leptinu v pupečnickové krvi, porodní hmotností vztažené ke gestačnímu věku a ponderálním indexem potvrzuje hypotézu, že leptin je převážně produkovan fétem (nebyla prokázána pozitivní závislost mezi hladinami leptinu v pupečnickové krvi a placentární produkci tohoto hormonu) [12].

Bylo prokázáno, že sérové hladiny leptinu a IGF-1 v pupečnickové krvi pozitivně korelují s ponderálním indexem (porodní hmotností a délkou). Vysoké sérové hladiny vazebného proteinu pro IGF-1 (binding protein, IGFBP-1) v pupečnickové krvi naopak provázejí nízkou porodní hmotnost. Soudí se, že nedostatečná výživa plodu zvyšuje hladiny IGFBP-1 (jedná se pravděpodobně o odraz nevyhovujících podmínek pro růst) [13].

Hladina leptinu je zvýšena u hypertrofických novorozenců, v porovnání s eutrofickými či hypotrofickými. U předčasně narozených novorozenců je koncentrace leptinu v séru nižší (ve srovnání s novorozenci narozenými v termínu). Během prvních dnů života dochází k poklesu sérových hladin leptinu, zřejmě v návaznosti na hormonální změny a jako adaptace na změnu charakteru nutrice. U předčasně narozených dětí byly zjištěny statisticky významně nižší sérové hladiny leptinu. Tento jev byl výraznější u novorozenců narozených před 34. týdnem gestace. Hladiny leptinu v mateřském mléce předčasně narozených dětí a dětí narozených v termínu však byly i přes variabilitu v obou skupinách srovnatelné [14]. U hypotrofických novorozenců se opakovaně nacházejí snížené hladiny IGF-1, IGFBP-1, leptinu a inzulinu. Zároveň byly u hypotrofických novorozenců narozených v termínu zjištěny zvýšené hladiny růstového hormonu [15].

Metabolické děje v organismu novorozence však může změnit i kuřáctví matky, které je spojeno se zvýšením hladin prolaktinu a růstového hormonu. Naopak je spojeno s poklesem sérových hladin adipocity produkovaných hormonů – včetně leptinu [16].

Hladiny hormonů ovlivňujících růst v postnatálním období

Byly prokázány významné rozdíly týkající se sérových hladin hormonů u hypotrofických a eutrofických novorozenců. Bylo zjištěno, že hypotrofičtí novorozenci mají během prvního týdne vyšší plazmatické hladiny růstového hormonu a nižší hladiny IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor) než novorozenci eutrofičtí. Růstový hormon je silným lipolytickým a ketogenním hormonem a je považován za ochránce fetálního a novorozeneckého mozku před hypoglykemií. Bylo opakovaně zjištěno, že plazmatická hladina leptinu koreluje s objemem tukové tkáně. Pohlavní rozdíly v koncentraci leptinu jsou plně vyjádřeny již 48 hodin po porodu [14].

IGF-1, jehož hladiny jsou také závislé na stavu výživy, se podílí na růstu od fetálního období do dvou let věku. Během

tohoto období dochází k postupnému nárůstu počtu receptorů pro růstový hormon v hepatocytech. Catch-up a s ním související zvýšená hladina leptinu v séru může být v tomto období reakcí na intrauterinní růstovou retardaci. IGF-1 má přímý mitogenní účinek na růstové chrupavky, z tohoto důvodu má jeho sérová hladina prediktivní hodnotu z hlediska rychlosti růstu [17].

Závěr

Vztah sérové hladiny leptinu k trojici fětu a novorozence byl již prokázán. Zatím není blíže stanovena míra regulace funkce osteoblastů a osteoklastů tímto hormonem v prenatálním a časném postnatálním období. Vedle účasti v mnoha metabolických procesech sehrává leptin pozitivní roli v ovlivnění růstu. Jeho nižší hladiny byly detekovány u předčasně narozených hypotrofičických novorozenců.

Míra nezralosti metabolických pochodů může mít v budoucnosti vliv na maximální objem kostní hmoty i výšky dosažené v rané dospělosti.

Literatura

1. Javaid MK, Godfrey KM, Taylor S. Umbilical cord leptin predict neonatal bone mass. *Calcif Tissue Int* 2005;76:341–347.
2. Mise H, Youra S, Itoh H. The relationship between maternal plasma leptin levels and fetal growth restriction. *Endocrine Journal* 2007;54(6):945–951.
3. Bueno O, Bueno G, Moreno LA. Zinc supplementation in infants with asymmetric intra uterine growth retardation; effect on growth, nutritional status and leptin secretion. *Nutr Hosp* 2008;23(3).
4. Janečková R. The Role of Leptin in Human Physiology and Pathophysiology. *Physiol Res* 2001;50:443–459.
5. Picó C, Sánchez J, Olivek P. Role of leptin present in Materna milk in the control of energy balance during the post-natal period. *Genes Nutr* 2007;2:139–141.
6. Beuret SG, Simerly RB. Developmental programming of hypothalamic feeding circuits. *Clin Genet* 2006;70:295–301.
7. Alison JF, Abigail LF. The hungry fetus? Role of leptin as a nutritional signal before birth. *J Physiol* 2009;587:1145–1152.
8. Žofková I. Vztah hormonů tukové tkáně a gherlinu ke kostnímu metabolismu. *Vnitř lék* 2009;55(6):560–564.
9. Mustafa A, Selim K, Esad K. The relationship between birth weigh, leptin and bone mineral status in newborn infants. *Neonatology* 2007;91(2):101–106.
10. Cirmanová V, Bayer M, Starka L, Zajíčková K. The effect of leptin on bone: an evolving concept of action. *Physiol Res* 2008;57(1):143–151.
11. Bertoni L, Ferretti M, Cavani F. Leptin increases growth of primary ossification centres in fetal mice. *Journal of Anatomy* 2009.doi: 10.1111/j.1469-7580.01134.x.
12. Weyermann M, Beermann Ch, Brenner H. Adiponectin and Leptin in Maternal Serum, Cord Blood, and Breast Milk. *Clinical Chemistry* 2006;52(11):2095–2102.
13. Lars JV, Stein TN, Ronnaug AO. Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics* 2002;109:1131–1135.
14. Bazaes A, Salazar TE, Pittaluga E. Leptin and Lipid Metabolism in Small For Gestational Age Infants at 48 Hours of Age. *Pediatrics* 2003;111(4):804–809.
15. Hytunantti TK, Juntunen M, Koistinen HA, Koivisto VA. Postnatal changes concentration of free and bound leptin. *Arch Dis Child Fetal neonatal ed.* 2001;85:F123–F126.
16. Christos SM, Varvarigou A, Kaklamani GV. Effect of birth and Maternal Smoking on Cord Blood Leptin Concentrations of Full-Term and Preterm Newborns. *J Clin Endocrinol metab* 1997;82(9):2856–2861.
17. Ong K, Kratzsch J, Kiess W. Circulating IGF-1 levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate. *J Clin Endocrinol metab* 2002;87(3):1041–1044.s

Vážení členové Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu,

jestliže jsme v závěru června oslavili (i celým číslem Osteologického bulletinu) významné životní jubileum pana prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc., musím vám všem připomenout, že v červenci oslavili významné životní jubileum další dva čestní členové SMOS a špičkoví odborníci – prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc. a prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc. Oba vypadají, že nestárnou, oba jsou stále vědecky i klinicky činní a aktivní, a tak „jen tato připomenutí“ svědčí o tom, že čas běží.

Poprosil jsem tentokrát o laudační články dvě velké osobnosti české medicíny – prof. MUDr. Jana Škrhu, DrSc., prorektora Univerzity Karlovy a prof. MUDr. Josefa Marka, DrSc., mnohaletého předsedu Endokrinologické společnosti. Důvody jsou nasnadě.

Profesor Škrha se stále v určitém smyslu považuje za žáka profesora Štěpána a rád vzpomíná na mnohé dny (a především odpoledne a večery), které spolu strávili v laboratoři, i na dny na klinice a je jistě člověkem, který o Janu Štěpánovi ví hodně. Oprávněně si jej váží a určitě se od něj hodně naučil. Ale to vlastně my všichni. Není na škodu si připomenout, že profesor Štěpán vedl první oficiální osteologické pracoviště vybavené DXA technikou v ČR, že je v osteologických kruzích světa nejznámější a také oprávněně nejuznávanější odborník. Jeho vědecké práce a studie v osteologii nemají v ČR konkurenci a – tak jak už to u nás bývá – jeho mezinárodní věhlas je v ČR stále málo doceňován. Ale vy, kteří se občas účastníte mezinárodních konferencí a kongresů, jistě postřehnete, že pro světové špičky oboru jsou česká osteologie a Jan Štěpán synonymum. Myslím, že na to můžeme být hrdí – jeho výsledky jsou ve světě nepochybně vysoce ceněny.

Profesor Rajko Doleček je pojem pro několik generací české (a jistě i československé) medicíny. Je bytostným endokrinologem s širokým záběrem do mnoha endokrinních aspektů – včetně osteoporózy. Ale byl i mediální hvězdou v tom nejlepší slova smyslu. Byl vlastně prvním, kdo dokázal využít veřejných sdělovacích prostředků k oslovení laické veřejnosti. A udělal to s nezaměnitelným šarmem a elegancí, dokázal popularizovat vědu a současně zaangažovat veřejnost pro prevenci chorob, kterým dnes říkáme populační. Prožil toho v životě mnoho, má bohatou a ne vždy lehkou anamnézu s mnoha bolavými místy, ale věda a medicína mu přinášela vždy potěšení. A platí to dodnes – neutuchající diskutér, přednášeč i vědec – ku prospěchu osteologie dnes hodně zaměřen na změny endokrinních regulací (nejen) kostního metabolismu u pacientů v těžkých, kritických stavech. S výhodou aplikuje své obrovské endokrinologické znalosti do této málo probádané oblasti. Jeho aktivita a čilost je skutečně obdivuhodná.

Připojuji se jménem všech členů Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně s přáním zdraví, pohody, úspěchů a spokojenosti v pracovním i osobním životě oběma jubilatům.

S hlubokou úctou,

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c.
předseda výboru SMOS

Prof. Rajko Doleček pětadesátiletý

Jeden z nejznámějších českých lékařů prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc. se narodil 1. 6. 1925 v Praze. Svých 85 let se dožil v obdivuhodné duševní svěžesti, stále vytrvale pracuje ve Fakultní nemocnici v Ostravě na endokrinologické ambulanci a v rámci výzkumu i v popáleninovém centru. V České republice se prof. Doleček stal proslulým především díky svým televizním pořadům o obezitě v České televizi („Nebezpečný svět kalorií“ a „Tak už dost!“), kterými se stal národním symbolem boje proti obezitě, ale stranou nezůstaly ani další televizní seriály jako „Tajemný svět hormonů“, seriál o cukrovce „Nemoc půl milionu“, seriál pro seniory „Dejte léta životu“. Obezitou se prof. Doleček začal intenzivněji zabývat v r. 1956, když přebral krajskou endokrinologickou ambulanci v Ostravě. Sám píše, že v této ambulanci bylo 30 % obézních, o které se nikdo nestaral. Podařilo se mu založit ambulanci pro obézní a začal bojovat za racionální výživu a dostatek pohybu. Následovaly knižní publikace a zmíněné televizní seriály a v neposlední řadě i internetová poradna pro hubnoucí.

V odborném světě, především zahraničním, je však prof. Doleček znám především jako odborník na endokrinní a metabolické změny po popálení a traumatech. O této problematice začal publikovat již v r. 1959. Na podkladě těchto svých prací získal v r. 1968 stipendium ve Spojených státech. Výsledkem jeho pobytu byla publikace dalších vědeckých sdělení, dvě knižní publikace v angličtině: *Metabolická odezva popáleninového traumatu* (1969) a *pozdější Endokrinologie popáleninového traumatu* (1990) a pozvání na řadu kongresů v USA, Japonsku a Indii. Také svou habilitaci (1965), doktorát věd (1970) a profesuru (1993) založil na prezentaci svých výzkumů popáleninového traumatu po endokrinologické a metabolické stránce. Osteologové jistě znají jeho práce „Skeletní změny u nemocných s popáleninami“ z r. 1960, kde již tehdy upozorňuje na osteoporózu popálených, vysvětluje její hormonální příčiny a volá po včasné léčbě, i jednu z jeho posledních prací „Endocrine changes after burns: the bone involvement“ (2003), kde problematiku osteoporózy popálených podrobně rozebírá na podkladě nejnovějších znalostí. K endokrinologům byl ještě mnohem štedřejší a hormonálním změnám po popáleninovém traumatu věnoval několik desítek sdělení. Prof. Doleček se snaží přispět i k výzkumu terapeutických možností, jak zmírnit důsledky popáleninového traumatu: léčbou neuroleptiky (1959), anabolickými hormony (1963) či analgeticky působícím ceruletiudem, aktivátorem sekrece endorfinů (1983).

Hledání nových léčebných možností bylo vždy v popředí zájmu prof. Dolečka. Po promoci na Karlově univerzitě v r. 1950 se dostává na umístěnku nejprve na plicní oddělení frýdeckomístecké nemocnice. Již tam píše odborné publikace a mezi prvními je sdělení „Steroidy v léčbě plicní tuberkulózy“ (1951). Po dvouleté vojenské službě nastoupil na interní oddělení ostravské krajské nemocnice. Splnilo se mu tak jeho původní přání být endokrinologem. K tomu při-

spělo i zakládání krajských endokrinologických ambulančí organizované prof. Šilinkem. Následuje dlouhá řada prací zabývajících se endokrinologickou problematikou. Týkaly se zavádění nových laboratorních metod k hormonálním stanovením, využívání endokrinních dynamických testů a sledování hormonálních změn za různých situací, kupř. ve stáří či po operaci hypofýzy.

Problematice hledání nových léčebných možností zůstával trvale věrný. Měli bychom zmínit alespoň léčbu alopecie glukokortikoidy (1965), léčbu vitiliga metyraponem (1968), léčbu subakutní tyreoiditidy nesteroidním protizánětlivým lékem diftalonem (1977), léčbu malnutrice pizotifenem (1979), léčbu akromegalie bromokriptinem (1976–1993), léčbu alergických příhod u diabetiků ketotifenem (1981) a pochopitelně i léčebné pokusy o ovlivnění obezity fenmetrazinem a dexfenmetrazinem (1963), thyroglobulinem a hormony štítné žlázy (1964–1968), anorektikem AN 448 (1973) či mazindolem (1979).

Prof. Doleček byl však nejen odborně činný, byl i vynikajícím organizátorem a společníkem. Sám se pamatuji, že dvoje Endokrinologické dny, které uspořádal v Ostravě a blízké Karviné, patřily k těm společensky nejúspěšnějším ze všech Endokrinologických dnů u nás pořádaných.

Maminka prof. Dolečka byla Srбка z Bosny, tatínek Čech. Když mu byl rok, tatínek odjel s rodinou do Jugoslávie zastupovat koncert ČKD. Prof. Doleček tam zůstal až do r. 1949, takže v Bělehradě absolvoval obecnou školu, gymnázium a dva semestry lékařské fakulty. Prožil tam celou válku a četná bombardování a boje, účastnil se protinacistického odboje, sháněl s odborníky letecké motory pro jugoslávskou armádu. Pracoval u jugoslávské mise UNRRA v Bělehradě a Terstu. Samozřejmě, že na tato svá léta nemohl zapomenout a vztahy se Srbskem i se svou předčasně zesnulou ženou Dobrou nadále utužoval. Stal se hostujícím profesorem bělehradské lékařské fakulty, byl vyznamenán nejvyšším vyznamenáním Srbské pravoslavné církve – řádu Sv. Sávy I, řádem Njegoše Republiky Srbské, získal významnou Vukovu cenu Srbska a prestižní cenu literárně-kulturního časopisu „Zbilja“. Po rozpadu Jugoslávie vydal řadu knižních i časopiseckých publikací v češtině, srbštině i angličtině, kde líčí tragické události, které následovaly po tomto rozdělení, z hlediska jednoznačného odsouzení sousedů Srbska, obsazení Kosova silami NATO i právoplatnosti Haagského tribunálu.

Prof. Doleček vždy vynikal obdivuhodným optimizmem. Přejeme mu, aby tento optimizmus mu i nadále vydržel, aby vydržel i jeho pracovní elán a samozřejmě pevné zdraví. Aby nám ještě dlouho mohl udělovat své cenné lékařské rady. Aby měl i nadále hodně radosti z rodiny svého syna Branka. A samozřejmě, aby i nynější slibný vývoj v jeho milovaném Srbsku zahladil brzy stopy Dolečkovy nespokojenosti.

prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.

Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc. sedmdesátníkem

Nikdo z klinických biochemiků ani osteologů by si nepředstavil, že čas tak rychle utíká při pohledu na jednoho ze svých předních představitelů. Profesor Štěpán letos v červenci oslavil své jubileum v kruhu rodiny. V tichosti a bez zvláštních oslav, jak je jeho zvykem. Je to rysem vědce, který neprahne po medailích a poctách, ale po dalším kousku poznání, k němuž se probíjí celý život svou obrovskou pílí a mravenčí prací. Právě proto bychom si měli připomenout alespoň v úryvcích jeho životní milníky.

Narodil se v Kolíně a po maturitě po krátkém zaměstnání v dělnické profesi, pak vystudoval fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze „cum laude“. Věnoval se biochemii v I. ústavu pro chemii lékařskou a soudní, odkud v roce 1975 přešel jako vědecký pracovník do Laboratoře pro endokrinologii a metabolismus III. interní kliniky. V roce 1976 obhájil kandidátskou dizertační práci týkající se mechanismu hyperfosfatemie u obstrukčního ikteru, v roce 1979 složil atestaci z klinické biochemie I. a II. stupně a intenzivní studium isoenzymů alkalické fosfatázy u osteoporózy vedlo k doktorské dizertační práci v roce 1986. Pak následovala habilitace (1991) a jmenování profesorem (1996).

Jeho vědecká dráha přinesla přes 300 publikací, zejména v zahraničních časopisech, což dokládá vysoká citovanost a Hirschův index 30. Je autorem řady monografií, z nichž publikace věnované osteoporóze mu přinesly světový vzhlas. Profesor Štěpán se stal členem mezinárodních společností (International Bone and Mineral Society, American Society for Bone and Mineral Research, European Calcified Tissue Society, WHO Osteoporosis Study Group či European Foundation for Osteoporosis), řady českých společností a získal ocenění doma i v zahraničí. Působil na institucích v Evropě (Německu, Nizozemí či Velké Británii) i v USA (University of Loma Linda, Kalifornie). Spolu s prof. Schreiberem a prof. Kölbelem se stal nositelem státní ceny za objev faktoru podobného digitalisu (1988).

Dovoluji si nyní připojit aspoň krátkou osobní vzpomínku. Když jsem skládal přijímací zkoušku na Fakultu všeobecného lékařství, v komisi mě zkoušel z chemie pan asistent Štěpán. Po pohovoru mě vyzval, pokud budu mít zájem, abych k němu nastoupil tehdy na I. ústav pro chemii lékařskou a soudní. Slíbil jsem, že přijdu po prvním ročníku, neboť nevím, co mě v prvním ročníku čeká. Nastoupil jsem pak do laboratoří ústavu v Kateřinské ulici, kde jsme pracovali na metodě separace mitochondriálního a cytosolového isoenzymu aspartát aminotransferázy a možnosti jejího využití v klinické diagnostice stupně postižení hepatocytů. Od prvního okamžiku jsem poznal člověka, který mi imponoval svým přístupem k práci a k výzkumu. V roce 1975 odešel z ústavu na III. interní kliniku, kam dostal nabídku pro svou orientaci na isoenzymy alkalické fosfatázy. Jednalo se samozřejmě o využití hodnocení kostního isoenzymu v diagnostice osteopatií a později i dalších onemocnění, která byla provázána aktivací osteoblastů. Neváhal jsem ani na okamžik a přešel jsem s ním do Laboratoří pro endokrinologii a metabolismus, o níž jsem sám mnoho slyšel a měl k ní velkou úctu. Pan asistent Štěpán se stal mým vzorem. Pracovali jsme tehdy v úzké pracovní skupině pana asistenta Broulíka, kam se na stůl vešel fotometr Eppendorf a vedle toho zbylo místo na několik stojánek se zkumavkami. Všichni tři jsme se tam najednou nevešli, takže jsem

tam docházel jen ve vyhrazeném čase. Později se pan asistent Štěpán přestěhoval do samostatné laboratoře, kde se intenzivně věnoval studiu alkalické fosfatázy, kdežto laborantka paní Míla Formánková zpracovávala moče a stanovovala hydroxyprolin. Zde jsem dostal prostor na jednom laboratorním stole a zároveň pobídka pana asistenta, abych se podíval na možnost stanovení isoenzymů amylázy. Pak se odvíjelo krásné období, kde jsem mohl poznat styl jeho práce. Mnoho nemluvil, oba jsme pracovali beze slova na svých analýzách. Často jsme zůstávali do večerních hodin a jako poslední jsme pak odcházeli z laboratoří. Tady jsem získal školu – je třeba zpracovat materiál, získat řadu výsledků, při neúspěchu opakovat ... a postupně se dostat ke zpracování a naučit se vytvořit text vlastního odborného sdělení. V průběhu tohoto řetězce není třeba mnoha slov, ale bezprostřední příklad pana asistenta nepotřeboval vysvětlit. Dostal jsem od něho základní zásady vědecké práce. Dnes bychom řekli zásady, které by si měl osvojit každý doktorand. Metoda na stanovení isoenzymů amylázy se stala československým patentem. I to bylo zásluhou pana asistenta. Ale jeho laboratoř již tehdy vytvářela kořeny k budoucímu osteocentru.

Pan asistent zejména v prvních letech působení na klinice pracoval i na lůžkovém oddělení, a poznal tak potřeby klinické práce, kterou měl velmi rád. Věnoval se s velkým zaujetím a citem svěřeným pacientům. Jeho další práce se pak zaměřila na osteoporózu a s ní jsou již spojeny počátky osteocentra, které založil. Bylo to jedinečné propojení klinické práce, zejména ambulantní, s využitím zobrazovacích metod (denzitometrie kostí) a biochemické laboratoře, která přímo navazovala na klinická a zobrazovací vyšetření. Opět byl vedle výzkumného pracovníka velký učitel. Obklopoval se mladými absolventy, kteří s ním vytvářeli jedinečné pracovní prostředí propojující vědu s klinickou praxí a pedagogickým procesem. Ne všichni byli schopni vydržet v plném nasazení, jak to vyžadoval učitel. O to více však hovořily výsledky a vytvoření osteologické Štěpánovy školy. Ty se promítly do celostátního měřítka a povědomí české osteologie.

I po odchodu profesora Štěpána z III. interní kliniky do Revmatologického ústavu zůstává v laboratořích a osteocentru jeho nesmazatelná stopa. Je to stopa poctivé práce, která nebyla ohraničena časem a jejímž prostřednictvím pracovníci dosáhli významných vědeckých hodnot. Na to nemůžeme zapomenout.

Chtěl bych proto, milý Honzo, využít této příležitosti, abych Ti poděkoval za to, co jsem od Tebe získal – vztah k intenzivní vědecké práci, školu pedagogiky ... Ale to by bylo málo. Tvoje charakterové vlastnosti a něco, co se nemusí sdělovat ústně, ale co vyzařuje z člověka, a záleží na druhém, aby to pochopil a aby se dále něčemu naučil. Je to vlastností jen některých osobností. V tobě se pojí právě ty prvky, které vytvářejí osobnost profesora Univerzity Karlovy, na níž může být Alma mater hrdá. Víím, že přitom mávneš rukou ve skromnosti, která je Tě vlastní. A já Tě dovedu pochopit. Přeji Ti hodně zdraví do mnoha dalších let, uspokojení z další tvůrčí vědecké práce a též mnoho hezkých chvil ve tvém rodinném kruhu.

Jan Škrha

13. kongres slovenských a českých osteologů 9.–11. 9. 2010 Bratislava

Odborný program

ČTVRTEK 9. 9. 2010

12.30–13.00 SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ

13.00–13.30 Úvodní přednáška:

Odkryté tajemství minulosti Bratislavy: najnovšie archeologické nálezy na bratislavskom hrade a v Dóme

PhDr. Eva Kowalská, DrSc.

Slovenská akadémia vied, Bratislava

13.30–14.20 Odborný blok 1 – ÚSKALÍ DLOUHODOBÉ LÉČBY BISFOSFONÁTY

Předsedající: Doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.

Prof. MUDr. Jozef Vojtaššák, CSc.

MUDr. Václav Vyskočil

Advantages and limitations of long-term bisphosphonate therapy

Roman S. Lorenc, Kryskiewicz E.

Department of Biochemistry and Experimental Medicine, the Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

20 min

Risks of long-term bisphosphonate therapy

Peter Lakatos

1st Department of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

20 min

Bisfosfonátová osteonekróza sánky – kazuistika

Lívia Sladká¹, Švorcová E.²

¹I. stomatologická klinika, odd. maxilofaciálnej chirurgie, FN LP a UPJŠ Košice, ²Klinika hematológie a onkohematológie, FN LP a UPJŠ Košice

10 min

14.20–15.20 Satelitní sympozium firmy Roche + GlaxoSmithKline

15.20–15.35 Přestávka

15.35–16.35 Odborný blok 2 – KVALITA KOSTI V KLINICKÉ PRAXI

Předsedající: MUDr. Peter Maresch, PhD.

Prof. MUDr. Viera Spustová, DrSc.

MUDr. Pavel Novosad

Bones are no Eifeltowers – the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck bone strenght

Gerold Holzer

Department of Orthopaedics, Medical University of Vienna, Waehringier Guertel 18–20, A-1090 Vienna, Austria

20 min

Kvalita kostí z pohľadu klinickej praxe

Peter Maresch

OTK, Bratislava

10 min

Diagnostika a liečba kostnej choroby u pacientov s chronickým ochorením obličiek – osteoporóza alebo renálna dystrofia?

Viera Spustová

Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

10 min

Biomechanické parametry zatížení kosti u osob s osteoporózouMiroslav Janura¹, Novosad P.²¹*Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého, Olomouc, ²Mediekos Labor, Zlín*

10 min

Patologické interakcie v segmente chrbtice – rizikový faktor zlomenín stavcov

Jaroslava Wendlová

FNsP akademika L. Déreera, Bratislava

10 min

16.35–17.35 Satelitní sympozium firmy MSD/Schering-Plough

17.35–18.05 Satelitní sympozium firmy Abbott

18.05–18.30 Plenární schůze SOMOK

20.00–24.00 Společenský večer

PÁTEK 10. 9. 2010

8.30–9.40

Odborný blok 3 – VÝZNAM 10LETÉHO RIZIKA OSTEOPOROTICKÝCH ZLOMENIN/FRAX

Předsedající: Prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

MUDr. Pavol Masaryk, PhD.

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

Use of FRAX in identification of persons who are at high fracture risk

John A. Kanis

WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, UK

30 min

FRAX a indikácia antiporotickej liečby v SR – pilotná štúdia

Pavol Masaryk, Letkovská A.

NURCH, Piešťany

10 min

Rizikové faktory osteoporózy a význam FRAX pre lekárov prvého kontaktu

Soňa Tomková, Suchá B.

Nemocnica Košice-Šaca, a. s., LF UPJŠ Košice

10 min

Pije či nepije, to je otázka (pro FRAX)

Petr Kasalický, Rosa J., Šlechtická A., Bubeníček P.

Osteocentrum MEDISCAN-Euromedic, Praha

10 min

FRAX a jeho perspektívy v Slovenskej republike – vieme stanoviť intervenčný prah?Zdenko Killinger¹, Lalciková E.¹, Tomková S.², Payer J.¹¹*V. interná klinika FNsP a LF UK, Nemocnica Ružinov, Bratislava, ²Osteocentrum, Nemocnica Košice-Šaca, a. s.*

10 min

9.40–9.55 Přestávka

9.55–10.55 Satelitní sympozium firmy Servier

10.55–11.35 **Odborný blok 4 – KOST A METABOLICKÝ SYNDROM**

Předsedající: Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc.
MUDr. Viera Gonsorčíková, PhD.
Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

Vitamín D pri zápalových reumatických ochoreniach

Jozef Rovenský, Stančíková M., Masaryk P.
Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

10 min

Existuje spojenie medzi osteoporózou a metabolickým syndrómom?

Kristína Brázdilová, Dlesk A., Koller T., Killinger Z., Payer J.
V. interná klinika LF UK a FNsP Bratislava

10 min

Svalová sila a denzitometrické parametry u pacientů s poruchami štítné žlázy

Jan Rosa¹, Pouzarová K.¹, Tauš M.¹, Malá I.², Kasalický P.¹
¹DC MEDISCAN-Euromedic, Praha, ²Katedra statistiky a pravděpodobnosti, VŠE Praha

10 min

Význam vápnika v kostnom metabolizme a možné riziká jeho nadmerného prívodu

Kornélia Štefíková, Krivošíková Z., Spustová V.
Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

10 min

11.35–12.35 Satelitní symposium firmy Amgen + GlaxoSmithKline

12.35–14.00 Oběd

14.00–15.00 Satelitní symposium firmy Nycomed

15.00–15.40 **Odborný blok 5a – VLIV DLOUHODOBÉ FARMAKOTERAPIE NA KOST**

Předsedající: MUDr. Soňa Tomková, PhD.
MUDr. Zlatka Kmečová, PhD.
MUDr. Jan Rosa

Odborné usmernenie MZ SR pre diagnostiku a liečbu glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy

Soňa Tomková, Killinger Z., Brázdilová K., Payer J.

10 min

Tělesné složení a kostní denzita u pacientů s roztroušenou sklerózou dlouhodobě léčených glukokortikoidy

Vít Zikán¹, Týblová M.², Luchavová M.¹, Havrdová E.², Raška I.¹, Michalská D.¹
¹3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha, ²Neurologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

10 min

Kortikosteroidy, osteoporóza a zápalové choroby čriev

Zlatka Kmečová, Šváč J., Miklošková E.
Interná klinika FNsP FDR, Banská Bystrica

10 min

Zmeny kostnej denzity u pacientok s karcinómom prsníka

Beáta Špániková, Špánik S.
Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, LF UK Bratislava

10 min

15.40–16.10 Satelitní symposium firmy Teva

16.10–16.20 Přestávka

16.20–16.50 Satelitní symposium Sanofi – Aventis Pharma Slovakia

16.50–17.30

Odborný blok 5b – VLIV DLOUHODOBÉ FARMAKOTERAPIE NA KOST

Předsedající: MUDr. Soňa Tomková, PhD.
MUDr. Zlatka Kmečová, PhD.
Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.

Kostné zmeny u pacientov s hemofiliou

Emöke Šteňová, Šteňo B., Bátorová D., Jankovičová T., Prigancová A., Badidová A.
FNSP Bratislava-Staré Mesto

10 min

Osteoporóza indukovaná antinádorovou hormónovou liečbou karcinómu prostaty

Beáta Špániková, Špánik S.
Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, LF UK Bratislava

10 min

Prevenca a terapie osteopatie indukované antiepileptiky

Lenka Franeková
Revmatologické a rehabilitační odd. – Osteocentrum Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

10 min

Suplementácia kalcium a D vitamínom pri liečbe osteoporózy

Juraj Payer¹, Tomková S.², Vaňuga P.³, Killinger Z.¹
¹*V. interná klinika LF UK a Univerzitynej nemocnice Bratislava, ²Revmatologická a osteologická ambulancia, Nemocnica Košice-Šaca, a. s., ³Endokrinologické oddelenie Národného endokrinologického a diabetologického ústavu, Lubochňa*

10 min

17.30–18.30

Satelitní sympozium firmy Novartis Slovakia

20.00–24.00

Společenský večer

11. 9. 2010 SOBOTA

8.30 – 9.10

Odborný blok 6a – PREMENOPAUZÁLNÍ A SEKUNDÁRNÍ OSTEOPORÓZA

Předsedající: MUDr. Peter Vaňuga, PhD.
Prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.
Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.

Changes of Bone Metabolism in Eating Disorders

Heinrich Resch, Wild J., Weiss P.
Medical Department II, KH Barmherzige Schwestern (St. Vincent Hospital) Academic Teaching Hospital of the Medical University, Vienna, Austria

20 min

Premenopauzálna osteoporóza

Peter Vaňuga
Osteocentrum NEDÚ, n. o., Lubochňa

10 min

Intolerance laktózy – jde o chorobu?

Milan Bayer
Dětská klinika FN, UK v Praze, LF v Hradci Králové

10 min

9.10–9.40

Satelitní sympozium firmy Eli Lilly Slovakia

9.40–10.20

Odborný blok 6b – PREMENOPAUZÁLNÍ A SEKUNDÁRNÍ OSTEOPORÓZA

Předsedající: MUDr. Peter Vaňuga, PhD.
 Prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.
 MUDr. Petr Kasalický, CSc.

Riziko osteoporotických fraktur u diabetikůPeter Jackuliak¹, Mokán M.², Killinger Z.¹, Payer J.¹¹V. interná klinika LF UK a FNsP Bratislava, ²I. interná klinika Jesseniovej LF UK a MFN Martin

10 min

Gravidita, laktácia a riziko osteoporózy

Zdenek Málek

Osteocentrum Mediekos Labor, Zlín

10 min

Vplyv liečby rastového hormónu na kostnú densitu a osteomarkery

Martin Kužma, Homerová Z., Killinger Z., Payer J.

V. interná klinika LF UK a FNsP Bratislava

10 min

Vplyv pohlavných hormónov a hormónov štítnej žľazy na kostnú hustotu u ľudí s Downovým syndrómom – rozdiely v závislosti od pohlaviaZora Krivošíková¹, Šustrová M.², Spusová V.¹, Štefíková K.¹¹Oddelenie klinickej a experimentálnej farmakoterapie, ²Oddelenie klinickej imunológie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

10 min

10.20–10.30

Přestávka

10.30–11.00

Satelitní sympozium AQUA OS Distribution

11.00–11.30

Satelitní sympozium firmy Richter Gedeon

11.30–12.10

Odborný blok 7 – VARIA

Předsedající: Doc. MUDr. Milan Ochodnický, CSc.
 MUDr. Ján Klôc
 Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.

Súčasné možnosti operačnej korekcie deformít končatín v osteoporotickom teréneJán Klôc¹, Smoterová J.²¹Osteocentrum, Prešov, ²NZZ vo FNsP J. A. Reimana, Prešov

10 min

Chirurgické možnosti ošetrenia osteoporotických fraktúr miniinvazívne

Luboš Reháč, Horváth J., Tisovský P., Žabka M.

I. ortopedicko-traumatologická klinika LF UK, FNsP a SZÚ, Bratislava

10 min

Balónová kyfoplastika KYPHON

Jiří Jenšovský

Osteocentrum, Ústřední vojenská nemocnice, Praha-Střešovice

10 min

Genetické vyšetření VDR, ESR1 a LRP5 u pacientů Osteologického centra Zlín, četnost jejich poruch a vztahy k základním osteologickým parametrůmPavel Novosad¹, Fojtík P.², Hrdý P.¹, Cibulková P.³, Bóday A.³¹Mediekos Labor, Zlín, s. r. o., ²Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, a. s., Ostrava,³P&R LAB, Nový Jičín, laboratoře molekulární biologie

10 min

12.10

ZÁVĚR KONGRESU

POSTERY

Minerálna kostná denzita a aktuálny stav výživy stredoškolských študentov

Karol Bitter^{1,2}, Fatrcová-Šramková K.^{2,3}

¹Špecializovaná nemocnica sv. Svorada, Zobor, n. o. Nitra; ²Slovenská únia proti osteoporóze, Miestna pobočka pre okres Nitra; ³Katedra výživy ľudí FAPZ SPU v Nitre

Dětská kost a bronchiální astma

Petra Čamborová, Novosad P.

Dětská osteologická ambulance, Osteocentrum Zlín, Mediekos Labor, s. r. o.

Stroncium ranelát a kinezioterapia – významné činitele zvýšenia pevnosti kosti

Elena Ďurišová¹, Rexová E.¹, Zvarka J.², Rexa P.¹

¹Reumatologicko-rehabilitačné centrum, Hlohovec, ²Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Príjem živín a pohybová úroveň u dospelých osôb vzhľadom na profylaxiu osteoporózy

Katarína Fatrcová-Šramková, Mrázová J., Kolesárová A.

Katedra výživy ľudí FAPZ SPU v Nitre

Zmeny kostného metabolizmu u pacientov s nešpecifickými zápalovými ochoreniami čriev

Ema Kresanová, Hlavatý T., Koller T., Tóth J., Holováčová K., Killinger Z., Payer J.

V. interná klinika FNŠP a LF UK Bratislava, Ružinov

Efektivita dvojročnej liečby bisfosfonátmi so zameraním na compliance v podmienkach osteologickej ambulancie

Eudmila Kubincová

Osteologická ambulancia, NsP Žilina

Liga proti osteoporóze, Slovensko

Judita Ondřejková

Osteoporóza u pacientů s roztroušenou sklerózou: role vitamínu D a jeho receptoru

Ivan Raška

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Naše skúsenosti s D-hormónom

Jela Schudichová¹, Trnovská I.², Bacmaňák S.³

¹ÚKB, MFN, Martin, ²Neštátna gynekologická ambulancia, Martin, ³Neštátna ortopedická ambulancia, Martin

Echoartrografia inzerčných tendopatií ramena pri osteoporóze

Jozef Vojtaššák, jun., Vojtaššák J., sen.

Orthos Paidion, Bratislava, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

INTOLERANCE LAKTÓZY – JDE O CHOROBU?

M. Bayer

Dětská klinika FN, UK v Praze, LF v Hradci Králové

Laktóza tvoří sacharidovou komponentu mléka. V tenkém střevě je štěpena β -D-galaktosidázou. Její aktivita stoupá během gravidity a vrcholí po porodu. Po odstavení dítěte klesá. V některých populacích však zůstává aktivita laktázy vysoká po celý život. Ve světě tak existuje celá plynulá řada fenotypů od jejího úplného chybění po tzv. „normální“ hodnoty. Tolerance laktózy vznikla ve společnostech, jež začaly jako nutriční zdroj využívat mléko jiných savců. Selekcí pak během stovek generací převládá mutovaný fenotyp, v němž je aktivita laktázy dána dominantní alelou. V našich geografických podmínkách vykazuje určitý deficit laktázy 10–20 % dospělých. Nerozštěpená laktóza podléhá v tlustém střevě fermentaci bakteriemi, stoupá osmotická nálož a tvoří se nadbytek plynů. Vznikající organické kyseliny dráždí střevní stěnu. Dochází k nadýmání, škroukání, bolesti, vzestupu motility a flatulenci. Stolice bývají střikavé, vodnaté, světlé, zpěněné a kysele páchnoucí. V oblasti análního svěrače je kůže podrážděná. Intenzita a trvání obtíží závisí na množství laktázy ve střevní sliznici a nabídce laktózy v čase. Diagnózu lze stanovit laktózovým tolerančním testem, moderní jsou testy dechové. Histochemicky je možné určit aktivitu laktázy ve vzorku sliznice duodena. Léčba – mléčné výrobky s omezením laktózy, bezlaktózové zdroje živin či doplňky stravy s laktázou. Molekulárně potvrzený deficit laktázy sám o sobě zřejmě není rizikem pro vznik osteoporózy, pokud je příjem vápníku dostačující. Na metabolismus kostní tkáně ale mají vliv i další faktory v mléce obsažené. Situace, která pro většinu dospělých vlastně chorobou není, tak může na skelet nepříznivě působit nepřímo, vyražením mléka a mléčných výrobků z diety.

MINERÁLNÁ KOSTNÁ DENZITA A AKTUÁLNÝ STAV VÝŽIVY STREDOŠKOLSKÝCH ŠTUDENTOV

K. Bitter^{1,2}, K. Fatrcová-Šramková^{2,3}

¹Špecializovaná nemocnica sv. Svorada, Zobor, n. o. Nitra; ²Slovenská únia proti osteoporóze, Miestna pobočka pre okres Nitra; ³Katedra výživy ľudí FAPZ SPU v Nitre

Cieľom práce bolo vyšetriť minerálnu kostnú denzitu, posúdiť podľa nej riziko fraktúry a ďalej zhodnotiť index telesnej hmotnosti (BMI) a výživu u 385 stredoškolských študentov (247 dievčat a 138 chlapcov) v Nitre vo veku 15–19 rokov. Vek bol presne určený podľa WHO z dátumu narodenia a dátumu vyšetrenia. Hodnoty minerálnej kostnej denzity (BMD) boli merané ultrazvukovým denzitometrom Sahara Hologic 3.01 (Hologic Inc., Waltham, USA), hodnoty Z skóre a skutočnej BMD boli vypočítané. Telesnú hmotnosť sme merali použitím váhy Tanita (Tanita Corporation, Tokyo, Japan), telesnú výšku výškomerom (Ultrasound Height Measuring Unit MZ10020) (ADE GmbH & Co, Hamburg, Germany). BMI sme hodnotili pomocou percentilových grafov (Ševčíková et al., 2004). Na štatistické zhodnotenie bol použitý χ^2 -test. Rozdiely v minerálnej kostnej denzite (meranej v spolupráci so Špecializovanou nemocnicou sv. Svorada Zobor, n. o. Nitra) boli medzi dievčatami a chlapcami preukazné ($P < 0,05$), priaznivejšie výsledky dosiahli chlapci. Nižšia minerálna kostná denzita, t.j. vyššie

riziko fraktúry kostí bolo zistené u 18,62 % dievčat a 10,87 % chlapcov. Veľmi nízke alebo nízke hodnoty BMI sa vyskytovali u 21,82 % súboru, a to viac u dievčat ($P < 0,01$), veľmi vysoké alebo vysoké hodnoty boli zistené u 29,09 % probandov, a to naopak viac u chlapcov ($P < 0,05$). Hodnotený bol aj aktuálny stav výživy študentov.

Práca bola riešená v rámci projektu „Nitra-Zdravé mesto“ a KEGA 301-035SPU-4/2010.

EXISTUJE SPOJENIE MEDZI OSTEOPORÓZOU A METABOLICKÝM SYNDRÓMOM?

K. Brázdilová, A. Dlesk, T. Koller, Z. Killinger, J. Payer

V. interná klinika LF UK a FNsP Bratislava

Úvod: Osteoporóza a metabolický syndróm predstavujú v súčasnosti medicínske problémy so závažným epidemiologickým rozsahom. Predpokladá sa u nich prítomnosť viacerých identických patofyziologických faktorov. Patria sem napr. produkty oxidácie lipidov, zápalové faktory, estrogény, parathormón. Deficit vitamínu D sa zdá byť z nich jeden z najdôležitejších.

Súbor a metodiky: Cieľom našej štúdie bolo zhodnotiť vzťah medzi kostnou denzitou, percentom telesného tuku, koncentraciami vitamínu D₃ a jednotlivými známkami metabolického syndrómu. Vyšetřili sme 55 pacientov (37 žien, 18 mužov, vekový priemer 67,8 rokov) bez anamnézy osteoporózy, avšak s prítomnosťou metabolického syndrómu (definovaného podľa EASD a IDF, 2006). Použili sme denzitometer firmy Hologic (tuk, kostná denzita), koncentrácie vitamínu D₃ boli merané chromatograficky.

Výsledky: Osteoporózu (T skóre menej ako -2,5) sme dokázali u 32,7 % (15 žien, 3 mužov) a osteopéniu (T skóre medzi -1,5 a -2,5) u 29 % pacientov (13 žien, 3 mužov). Hypovitaminózu D₃ sme dokázali u 90 % pacientov s priemernou hodnotou 19,36 ug/l (64 % odberov v zime, 36 % v lete, bez súvislosti s ročným obdobím). Zistili sme negatívnu koreláciu medzi BMI a percentom telesného tuku a koncentraciami vitamínu D₃ a taktiež negatívnu koreláciu medzi hypovitaminózou D₃ a prítomnosťou diabetes mellitus ako súčasťou metabolického syndrómu.

Záver: Vitamín D zohráva významnú úlohu nielen v prevencii a liečbe osteoporózy. Nami pozorovaná negatívna korelácia medzi nízkymi koncentraciami vitamínu D₃ a prítomnosťou diabetes mellitus môže mať v budúcnosti aj praktický význam. Spojenie osteoporózy a metabolického syndrómu bude možné uplatniť v spoločnom terapeutickom prístupe k obom ochoreniam, a suplementácia vitamínu D môže preto hrať dôležitú úlohu taktiež v ich prevencii.

DĚTSKÁ KOST A BRONCHIÁLNÍ ASTMA

P. Čamborová, P. Novosad

Dětská osteologická ambulance, Osteocentrum Zlín, Mediekos Labor, s. r. o.

Astma je poměrně časté onemocnění dětského věku a je definováno jako chronický eozinofilní zánět dýchacích cest. Základem protizánětlivé terapie zůstávají u všech věkových skupin inhalační kortikosteroidy. Použití kortikoterapie je však limitováno jejími nežádoucími účinky. I když je inhalační podání kortikoidů jednoznačně bezpečnější než perorální, přesto přetrvávají pochybnosti o jejich celkových vedlejších účincích [1].

Dětský věk je rozhodujícím obdobím pro nárůst kostní hmoty. Přibližně 90 % maximální kostní hmoty je získáno v průběhu druhé dekády života [2]. Působení nežádoucích faktorů v tomto věkovém období může ovlivnit vývoj kosti. Léčba inhalačními kortikosteroidy může, ale nemusí, být provázena snížením kostní denzity (BMD). I přesto však může být spojena se zvýšeným výskytem fraktur [3].

Denzitometrické vyšetření kostní minerální hustoty (BMD) pomocí DXA je ideálním způsobem objektivizace stavu kostního zdraví u dětských astmatiků. Pokusíme se referovat o dětských pacientech s astmatem sledovaných ve zlínském Osteocentru.

Klíčová slova: bronchiální astma, inhalační kortikosteroidy, DXA, BMD

Cítace:

1. Rottier BL, Duiverman EJ. Anti-inflammatory drug therapy in asthma. *Paed Resp Rew* 2009;10:214–219.
2. Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:143–732.
3. Staa TP, Bishop N, Leufkens HG, Cooper C. Are inhaled corticosteroids associated with increased risk of fracture in children? *Osteoporos Int* 2004;15:785–791.

STRONCIUM RANELÁT A KINEZIOTERAPIA – VÝZNAMNÉ ČINITELE ZVÝŠENIA PEVNOSTI KOSTI E. Ďurišová¹, E. Rexová¹, J. Zvarka², P. Rexa¹

¹Reumatologicko-rehabilitačné centrum, Hlohovec, ²Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Osteoporóza je charakterizovaná znížením **pevnosti kosti**, ktoré predurčuje postihnutú osobu k zvýšenému riziku zlomenín. **Kostná sila** je tvorená zložkami množstva kostnej hmoty, makroarchitektoniky (veľkosť, tvar kosti), mikroarchitektoniky (počet a hrúbka kostných trámecov), zložkou vlastností materiálu (minerály, kolagén) a dynamickou zložkou kostného obratu.

Autori prezentujú práce popisujúce vplyv stroncium ranelátu a kinezioterapie na zvyšovanie pevnosti kosti. Stroncium ranelát účinkuje aj priamo na osteoblasty, a tak vytvára nové tkanivo. Tento účinok sa spája so zlepšením kostnej mikroarchitektúry (ako to znázorňujú mikro-CT snímky) tým, že zväčšuje hrúbku kortikálnej kosti, zvyšuje počet a znižuje oddeľovanie kostných trámecov. Toto sa odráža vo zvýšenej pevnosti kostného kortexu (trojbodové vyšetrenia ohybu femoru) a pevnosti kostných trámecov (vyšetrenie kompresie stavcov) pri dostatočnej mineralizácii a fyziologickej kortikálnej porézności kosti, s dôkazom súvislosti pri znižovaní incidencie zlomenín.

Pravidelná fyzická aktivita môže pomôcť udržať skeletálnu integritu počas celého života jedinca. Správne zostavené cvičenie zabezpečuje zvýšenie kostnej masy, zlepšuje svalovú silu, pohyblivosť, stabilitu, držanie tela, a tým znižuje incidenciu a závažnosť pádov s redukciovou rizika vzniku osteoporotických fraktúr. Podrobné informácie o pohybovej liečbe sú uvedené v publikácii s CD „**Ženské bolesti chrbtice (sterilita, inkontinencia, osteoporóza)**“, CD obsahuje nahrávky špeciálnych cvičebných zostáv.

Zo všetkých hľadísk je najdôležitejšie, aby kosti boli odolnejšie voči zlomeninám, a práve odolnosť voči zlomeninám je konečným testom pevnosti kosti.

PRÍJEM ŽIVÍN A POHYBOVÁ ÚROVEŇ U DOSPELÝCH OSÔB VZHLADOM NA PROFYLAXIU OSTEOPORÓZY

K. Fatrcová-Šramková, J. Mrázová, A. Kolesárová, M. Schwarzová

Katedra výživy ľudí FAPZ SPU v Nitre

S ohľadom na profylaxiu osteoporózy bola práca zameraná na analýzu príjmu niektorých nutrientov, pohybovej úrovne a telesného tuku v organizme náhodne vybraných dospelých osôb. Do súboru bolo zaradených 70 probandov, z toho 50 žien a 20 mužov (71 % a 29 %). Priemerný vek bol 43,27 ± 11,53 (u žien 41,58 ± 10,42; u mužov 47,50 ± 13,29) rokov, probandi boli vo veku 24–74 rokov. Vekové zloženie súboru bolo nasledovné: ≤ 35 rokov 29 % (32 % žien a 20 % mužov), 36–45 rokov 30 % (32 % a 25 %), 46–55 rokov 21 % (24 % a 15 %), 56–65 rokov 17 % (10 % a 35 %), > 65 rokov 3 % (2 % a 5 %). Telesný tuk bol meraný metódou bioelektrickej impedancie prístrojom Bodystat Quadscan 4000 (Bodystat Ltd, Doubles, Isle of Man, UK), podľa ktorého metodiky bol vyhodnotený aj stupeň pohybovej aktivity (1.–5.). Na hodnotenie príjmu nutrientov bol použitý 24-hod. recall a software Alimenta 3.4e (VÚP Bratislava). Štíhlej postave zodpovedalo 14 % probandov (viac mužov: 8 % vs. 30 %), normálnej postave 40 % (viac žien: 32 % vs. 60 %), nadváha 29 % (viac žien: 36 % vs. 10 %), obezita 17 % (viac žien: 24 % vs. 0 %). Podiel môže súvisieť s vekom. Polovica súboru (53 %) mala nízku/strednú aktivitu (2. stupeň). Tretina osôb bola so strednou aktivitou (3. stupeň). Strednej/vysokoj aktivite (4. stupňu) zodpovedalo 10 %. Pri hodnotení príjmu vybraných živín nás zaujal značný podiel osôb s pomerne nízkym príjmom vybraných nutrientov zodpovedajúci max. štvrtine odporúčanej výživovej dávky podľa OVD SR (Kajaba et al., 1999): 12 % súboru pri vápniku, 8 % pri horčíku, 12 % pri fosfore.

Práca bola riešená v rámci projektu KEGA 301-035SPU-4/2010.

PREVENČE A TERAPIE OSTEOPATIE INDUKOVANÉ ANTIPILEPTIKY

L. Franeková

Revmatologické a rehabilitační odd. – Osteocentrum Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Dlouhodobé užívání antiepileptik představuje pro pacienta riziko rozvoje osteoporózy a u ústavně léčených i osteomalacie. Epileptik prodělá za svůj život 2,2 násobně více zlomenin než ostatní populace. Antiepileptika zasahují do kostního metabolismu na několika úrovních – nejdůležitější je urychlená degradace metabolitů vitamínu D u antiepileptik indukujících cytochrom P 450 (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, topiramát, primidon), ovlivnění vstřebávání vápníku střevní sliznicí, tubulární reabsorpce vápníku (hyperkalciurie po valproátu), navození polékové hypogonadismu a ovlivnění sekrece neuropeptidů.

Bránit rozvoji osteopatie je především úlohou neurologa, který by při nasazování této léčby měl vysvětlit pacientovi režimová opatření – neomezovat pohybovou aktivitu a pobyt venku (kvůli expozici slunečnímu záření), vyvarovat se kouření, každopádně pro epileptiky platí úplný zákaz alkoholu.

Pacient by měl také zvýšit dietní příjem vápníku dle dávek doporučených jeho věkové kategorii. Alespoň u pacientů užívajících antiepileptika indukující cytochrom P 450, ústavně léčených a starších (nad 65 let) by měl být podáván vitamín D preventivně (1 000–2 000 IU/den) za kontrol hladina Ca a 25-hydroxycholecalciferolu. BMD by se měla stanovovat minimálně v pětiletých intervalech.

Léčbě zjištěných biochemických abnormalit (hypokalémie, vyšší kostní ALP, PTH, hypovitaminóza D) a poklesu BMD by měla předcházet důsledná diferenciální diagnostika (odlišení od osteomalacie a vyloučení jiných sekundárních forem osteoporózy). Základem léčby osteopenie a osteoporózy je substituční léčba vápníkem a vitamínem D ve vyšších dávkách – minimálně 2 000 IU denně. Nemáme k dispozici doporučené postupy v léčbě osteopatie indukované antiepileptiky. Důležitý při rozhodování o terapii je nejen výsledek denzitometrického měření, ale také riziko úrazu dané typem a frekvencí epileptických záchvatů. V léčbě osteoporózy u epileptiků se předpokládá účinnost léků určených k léčbě postmenopauzální osteoporózy, nejsou ovšem k dispozici studie, které by tuto účinnost potvrdily. Nasazení HRT či raloxifenu může způsobit dekompenzaci epileptického onemocnění.

Závěr: Kromě rutinně prováděných kontrol nežádoucích účinků antiepileptik by měl být zjišťován i vliv antiepileptik na skelet pacienta pomocí biochemických vyšetření a měření BMD a příslušně léčen. Optimální je prevence osteopatie podáváním vitamínu D u nejrizikovější skupiny epileptiků a dodržováním režimových opatření.

BONES ARE NO EIFELTOWERS – THE CONTRIBUTION OF CORTICAL VERSUS TRABECULAR BONE TO FEMORAL NECK BONE STRENGTH

G. Holzer

Department of Orthopaedics, Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18–20, A-1090 Vienna, Austria

Introduction: Osteoporotic fragility fractures are caused by both cortical thinning and trabecular bone loss. But the majority of what is measured by DEXA and what is affected by osteoporosis treatment is trabecular bone. Until now the contribution of cortical versus trabecular bone has been unclear and has not been established.

Design and Methods: To test the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck bone strength we studied 18 human cadaver femurs (5 female; 4 male). In one of a pair trabecular bone was removed from the femoral neck providing one bone with intact and the other without any trabecular structure in the femoral neck. Femurs were measured geometrically, x-ray and DEXA was performed before biomechanical testing (forces to fracture) using a model that allows the production of femoral neck fractures. Femoral necks were then osteotomized and scans analysed for cross-sectional area (CSA) and cross-sectional moment of inertia (CSMI) and compared with results of biomechanical testing.

Results: The differences between forces needed to fracture excavated and intact femora (Delta F / F mean) was 7.0 % on the average (range: 4.6 – 17.3 %). Neither geometrical data, BMD nor CSA or CSMI correlated with difference of fracture load (Delta F / F mean).

Conclusion: The relative contribution of trabecular versus cortical bone in respect to femoral neck bone strength seems to be marginal. Our data demonstrate the subordinate role of trabecular bone and its changes for fracture risk and the effects of treatment options in preventing fractures.

RIZIKO OSTEOPOROTICKÝCH FRAKTÚR U DIABETIKOV

P. Jackuliak¹, M. Mokáč², Z. Killinger¹, J. Payer¹

¹V. interná klinika LF UK a FNŠP Bratislava, ²I. interná klinika Jesseniovej LF UK a MFN Martin

Osteoporóza sa dnes považuje spolu s kardiovaskulárnymi a onkologickými ochoreniami za civilizačnú chorobu. Predstavuje celosvetovo významne narastajúci zdravotný problém, ktorý vzhľadom na vysoký výskyt fraktúr, výrazne prispieva k chorobnosti, úmrtnosti a zvyšuje náklady na zdravotnú starostlivosť. Diabetes mellitus je ďalšie závažné chronické ochorenie, ktoré v súčasnosti postihuje asi 246 miliónov ľudí na celom svete, a očakáva sa, že do roku 2050 to bude viac ako 380 miliónov ľudí. V súčasnosti je každých 5 sekúnd niekto diagnostikovaný na toto ochorenie. Obe ochorenia teda patria medzi najčastejšie metabolické ochorenia súčasnosti s obrovským epidemiologickým a farmakoekonomickým rozmerom. Existuje množstvo údajov potvrdzujúcich vysoký výskyt osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus 1. aj 2. typu.

U diabetikov je možné nájsť rôzne typy metabolického postihnutia kostí, okrem osteoporózy aj osteomaláciu, osteopetrózu či osteodystrofiu. Hlavným poškodzujúcim mechanizmom je pokles kostnej formácie a znížený kostný obrat. Znížená koncentrácia inzulínu je tiež považovaná za nezávislý prediktor rizika fraktúr. Avšak diabetes mellitus 2. typu, kde je kostná hmota naopak zvýšená, je paradoxne tiež asociovaný so zvýšením rizika fraktúr. V patofyziológii metabolickej kostnej choroby diabetikov je v súčasnej dobe v centre záujmu spôsob, akým je regulovaná diferenciácia mezenchymálnych kmeňových buniek na osteoblasty, resp. adipocyty. Kľúčovú úlohu tu zohrávajú PPAR- γ receptory, ich aktivácia či útlm aktivity, a tým zmena smeru diferenciácie kmeňovej bunky na osteoblasty alebo adipocyty. Príčiny vzniku osteoporózy u diabetikov sú mnohopočetné. Jednak sú to rizikové faktory rovnaké ako v populácii nediabetikov, a jednak sú pacienti s diabetom predisponovaní k vzniku fraktúr mechanizmami, ktoré vyplývajú z mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych diabetických komplikácií.

Autori poskytujú prehľad literárnych údajov o riziku osteoporotických fraktúr u diabetikov a snažia sa vyzdvihnúť význam a dôležitosť osteologického vyšetrenia pre bežnú klinickú prax starostlivosti o diabetikov.

BIOMECHANICKÉ PARAMETRY ZATÍŽENÍ KOSTI U OSOB S OSTEOPORÓZOU

M. Janura¹, P. Novosad²

¹Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého, Olomouc
²Mediekos Labor, Zlín

Úvod: Osteoporóza je systémové onemocnění skeletu, ktoré je charakterizované zmenami v mechanických vlastnostiach kosti. Jako příčiny jsou zpravidla označovány – úbytek kostní hmoty a změna její kvality. Při hodnocení zatíže-

ní kosti z hlediska biomechaniky musíme rozlišovat mezi kostní tkání a kostí jako orgánem (segmentem, „tuhým“ tělesem). Mechanické vlastnosti tohoto tělesa jsou ovlivněny zejména směrem působení zátěže a rychlostí deformace. Pro posouzení jejich vlivu je však nutné provést komplexní analýzu, tj. doplnit tradiční laboratorní měření o biomechanickou analýzu vybraných pohybových aktivit.

Metodika: Základní biomechanické metody používané při analýze pohybu jsou kinematická (systém Vicon MX, OxfordMetricsGroup, London) a dynamická analýza (tenzometrické plošiny Kistler, typ 9286AA, Kistler Instrumente AG, Winterthur). Jejich aplikací získáme komplexní pohled na provedení pohybu a následně na velikost zatížení kosterně svalového systému.

Výsledky: Na zatížení kosterního systému člověka se podílí nejen velikost působících sil, ale také biomechanické parametry segmentů. Stejně síly tak mohou u osob se srovnatelnou kvalitou kostní tkáně vyvolat významně rozdílné silové účinky. Ty se mohou projevit nejen v různém riziku vzniku zlomenin, ale také v rozdílných nárocích na udržení balance při provádění pohybu, které jsou rozhodující pro prevenci pádů.

Závěry: Aplikace základních biomechanických pravidel při analýze pohybu lidského těla má zásadní význam pro určení velikosti zatížení kosterní soustavy.

BALONOVÁ KYFOPLASTIKA KYPHON

J. Jenšovský

Osteocentrum, Ústřední vojenská nemocnice, Praha-Střešovice

Na světě je každý rok diagnostikováno asi 1,4 milionu nových, kompresivních, klinických – symptomatických – obratlových zlomenin. Nechirurgická intervence zahrnuje fyzický klid, analgetika, fyzioterapeutické postupy a v případě porotického původu antiresorbční terapii. Výsledky tohoto postupu jsou často neuspokojivé – dochází k deformitám páteře, kyfotizaci, snižování výšky, omezování plicních funkcí, gastrointestinálním problémům, snížení mobility, přetrvává bolestivý syndrom. První kompresivní obratlová zlomenina navíc zvyšuje velmi významně riziko dalších obratlových zlomenin.

Proto byla vyvinuta speciální, minimálně invazivní intervenční technika – balonová kyfoplastika. Poprvé byla použita v roce 1998 a od té doby bylo provedeno celosvětově již více než 600 000 výkonů. Výkon je nyní schopno celosvětově provádět 13 500 specialistů. Od letošního léta je tato technika rutinně dostupná i v ČR.

Základní studie na toto téma byla publikována v roce 2009 v prestižním časopise Lancet. Jednalo se o multicentrickou studii „FREE – Fracture Reduction Evaluation“, ověřující efektivitu a bezpečnost tohoto postupu (Wardlaw D, Cummings SR, Meirhaeghe JV et al. Lancet 2009; 373:1016–1024). V celkem 21 centrech, 8 zemích bylo do studie zahrnuto 300 pacientů s 1–3 akutními vertebrálními frakturami. 149 osob bylo ošetřeno technikou KYPHON a 151 osob bylo léčeno konzervativně. Při hodnocení kvality života 1 měsíc od fraktury došlo ke zlepšení skóre SF-36 u skupiny ošetřené kyfoplastikou v průměru o 7,2 bodu (95 CI 5,7–8,8) a o 2,0 bodu ve skupině léčené konzervativně (0,4–3,6) ($p = 0,0001$). Po půl roce i v jednu roci po

zahájení sledování skupina ošetřená kyfoplastikou vykazovala menší bolestivost a lepší funkční výsledky.

Indikací k provedení kyfoplastiky KYPHON jsou obecně vertebrální kompresivní fraktury, způsobené osteoporózou primární i sekundární, mnohočetným myelomem, metastázami, i traumatické. V ČR je indikací hrazenou z prostředků zdravotních pojišťoven korekce akutních osteoporotických zlomenin. Výsledné zlepšení zahrnuje rychlou úlevu od bolesti a zlepšení biomechaniky páteře s celou řadou dalších benefitů. Jedná se o krátkodobou (cca 45 min), minimálně invazivní proceduru.

USE OF FRAX® IN IDENTIFICATION OF PERSONS WHO ARE AT HIGH FRACTURE RISK

J. A. Kanis

WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, UK

Treatment is commonly directed on the basis of bone mineral density (BMD). In the UK, treatment is recommended when the T-score for BMD is found to be less than -2.5 SD. The same T-score has, however, quite a different significance at different ages. For example, the 10-year probability of hip fracture for women in the UK with a T-score of -3 SD is 3.2 % at the age of 50 years, but 19.8 % at the age of 80 years. Thus, fracture risk prediction is optimised by integrating information on risk factors that contribute to fracture risk independently of BMD.

A programme of the WHO Collaborating Centre at Sheffield has been to identify and validate readily used risk factors that can provide information on fracture risk in addition to that provided by BMD and age. Additional risk factors, identified from 12 prospective population-based cohorts, include previous fragility fractures, a family history of hip fracture, rheumatoid arthritis, smoking, alcohol and the use of oral glucocorticoids. Their combined use with (or without) BMD enhances the sensitivity of fracture prediction without sacrificing specificity. The utility of the risk factors has been validated in the independent population-based cohorts of 230,000 individuals followed for 1.2 million person-years.

The inter-relationship between risk factors has led to the development of FRAX®. FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX) provides models for the assessment of the 10-year probability of fracture in men and women, based on the risk of fracture and of death.

The risk of fracture varies markedly around the world – particularly the risk of hip fracture. By contrast, the risk offered by the various clinical risk factors does not vary markedly. For this reason, FRAX models are calibrated to the epidemiology of the country in which they are to be used. Several models are available for different countries including Austria, China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, and the UK and US. Several models are under development.

The ability to assess fracture risk from clinical risk factors permits intervention in men and women that is based not solely on BMD. Therefore, diagnostic thresholds for osteoporosis (based on BMD) differ from intervention thresholds which are more ideally based on fracture probabilities. The setting of intervention thresholds will vary from country to

country since these will depend the importance of osteoporosis, the health care budget allocated, current practice guidelines and health economic considerations. Several approaches have been used in the development of new guidelines. In the UK, intervention thresholds were set by age based on the fracture probability equivalent to that of women with a history of a prior osteoporosis related fracture. In order to optimise the use of BMD tests, assessment thresholds for the measurement of BMD were developed where BMD testing was targeted to individuals close to the intervention threshold. The development of guidelines based on fracture probability is expected to identify more women at high risk who would benefit from treatment than current guidelines and conversely, avoid unnecessary treatment in those at low risk.

PIJE ČI NEPIJE, TO JE OTÁZKA (PRO FRAX)

P. Kasalický, J. Rosa, A. Šlechtická, P. Bubeníček

Osteocentrum MEDISCAN-Euromedic, Praha

Cíl: Pro stanovení 10letého rizika zlomeniny podle algoritmu FRAX se používá řada anamnesticky jednoznačných skutečností. Nejasný ale zůstává faktor příjmu alkoholu, který je udáván jen pacientem a je problematicky verifikovatelný. V případě použití algoritmu FRAX pro stanovení intervenčního prahu (a úhrady této terapie z prostředků zdravotního pojištění) se ale správnost tohoto údaje může ukázat jako zásadní. To spolu s neexistencí české, resp. slovenské referenční populace pro FRAX, může výrazně ovlivnit intervenční práh, pokud by byl založený na tomto riziku. Pokusili jsme se za použití vzorku našich konkrétních pacientů ukázat dopad výběru dostupné referenční populace i vliv uvedení či neuvedení příjmu alkoholu do anamnézy.

Materiál: V měsíci květnu 2009 jsme analyzovali vzorek 183 žen a 15 mužů vyšetřených poprvé v osteologických ambulancích Osteocentra MEDISCAN. Z těchto 198 pacientů pouze 3 subjekty udaly denní příjem alkoholu více než 3 jednotky. Pro analýzu 10letého rizika dle FRAX jsme pro tyto pacienty použili referenční data UK, rakouská a německá.

Výsledek: Zjistili jsme překvapivě výrazné rozdíly mezi výsledky (především v riziku 20 % velké osteoporotické fraktury) při použití rakouské a německé referenční databáze (i když vzhledem k etnické příbuznosti bychom předpokládali podobné výsledky). Při použití německé populace by v tomto riziku bylo 34 osob, při použití rakouské 77 osob.

Pokud by subjekty udaly příjem alkoholu vyšší než 3 jednotky, počet osob v riziku by se dramaticky zvýšil (při použití německé populace skoro na dvojnásobek – tj. 64, při použití rakouské populace na 99). Rozdíly při stanovení 3% rizika fraktury prox. femuru byly méně výrazné.

Závěr:

1. Pokud naši pacienti nepřiznávají příjem alkoholu, je otázkou, zda to tak opravdu je, nebo zda v našich zemích tento příjem zamlčují a musíme hledat správnou otázku pro získání tohoto údaje.
2. Pokud by intervenční práh a úhrada terapie byla závislá na FRAX, u velkého procenta subjektů by uvedení příjmu alkoholu mohlo vést k překročení prahu pro úhradu tera-

pie ze zdravotního pojištění (tedy paradox, kdo pije, má právo na úhradu terapie).

3. Překvapivě velké diference 10letého rizika velkých osteoporotických fraktur při použití etnicky blízké německé a rakouské populace pro naše pacienty vyvolává otázku věrohodnosti a správnosti referenčních populací a i celého prahu pro intervenci.

FRAX A JEHO PERSPEKTÍVY V SLOVENSKEJ REPUBLIKE – VIEME STANOVITĚ INTERVENČNÝ PRAH?

Z. Killinger¹, E. Lalciková¹, S. Tomková², J. Payer¹

¹V. interná klinika FNŠP a LF UK, Nemocnica Ružinov, Bratislava, ²Osteocentrum, Nemocnica Košice-Šaca, a. s.

Úvod: V súčasnosti je antiporotická liečba indikovaná na základe kvantitatívneho ukazovateľa – hodnoty kostnej denzity. Vzhľadom na fakt, že viac ako polovica fraktúr vzniká u pacientov s hodnotou T skóre v oblasti osteopénie, je potrebné vyselektovať z tejto skupiny pacientov s vysokým rizikom vzniku fraktúr. Dostupným nástrojom je FRAX, vďaka ktorému je možné stanoviť 10 ročné absolútne riziko fraktúry. Je však potrebné zadefinovať hranicu rizika, ktorá by sa mohla použiť ako intervenčný práh, a tá je závislá aj od ekonomických možností tej ktorej krajiny.

Súbor: Vyšetřili sme skupinu 379 pacientov odoslaných do osteocentra na denzitometrické vyšetřenie, z toho 307 žien, 72 mužov. Priemerný vek súboru bol 63 rokov.

Metodiky: Dotazníkovou metódou (pomocou FRAXu) sme stanovili riziko fraktúry proximálneho femuru a veľkej osteoporotickéj fraktúry u jednotlivých podskupín (osteoporóza, osteopénia, norma) odoslaných do osteocentra na zmeranie denzity. Na stanovenie možného intervenčného prahu pre našu populáciu sme potom použili hodnoty FRAXu zo skupiny pacientov s hraničnou hodnotou T skóre (-2,5 až -3). Jedným z dôvodov bol aj cieľ najsť taký intervenčný práh, pri ktorom by sme liečili obdobný počet pacientov ako doposiaľ, ale cielenejšie.

Výsledky: Nami stanovená hranica indikácie terapeutickéj intervencie perspektívne využiteľná pre Slovenskú republiku predstavuje 19 % pre riziko veľkej osteoporotickéj fraktúry a 8 % pre riziko fraktúry krčka femuru. Použitie nižších prahov by viedlo k výraznému nárastu liečených pacientov.

Záver: V súčasnosti pozorujeme snahu liečiť aj pacientov so zníženou hodnotou kostnej denzity a vysokým rizikom fraktúry. Pre využitie hodnotenia rizika fraktúry na základe FRAXu v našej krajine sme sa pokúsili stanoviť práh, pri ktorom by sme liečili cielenejšie a zároveň by významnejšie nevzrástol počet liečených pacientov a neboli by potrebné vyššie náklady z rozpočtu zdravotníctva na liečbu tohto ochorenia.

SÚČASNÉ MOŽNOSTI OPERAČNEJ KOREKCIE DEFORMÍT KONČATÍN V OSTEOPOROTICKOM TERÉNE

J. Klöc¹, J. Smoterová²

¹Osteocentrum, Prešov, ²NZZ vo FNŠP J. A. Reimana, Prešov

Novšie princípy osteosyntézy v osteoporotickom teréne pomocou LCP dlahy a zaisteného klinca v našom materiáli boli využité aj u pacientov s deformitami dolných končatín

pri hypofosfatickej rachitíde, vrodených deformitách a zlomeninách.

LCP (Locking Compression Plates) obsahuje kombinované otvory pre zamykateľné, tak aj klasické skrutky. Táto osteosyntéza zásadne zlepšila pevnosť medzi kosťou a dlahou napriek situácii, že dlahu nenalieha priamo na povrch kosti, a tým neohrozuje jej cievne zásobenie. Implantáty LCP sú novou technikou, ktorá zachováva princípy AO, ale kladie dôraz na biologickú osteosyntézu, šetrenie mäkkých tkanív a zachovanie cievneho zásobenia kostí. Výhodou je ich využitie pri interfragmentárnej kompresii – ako "klasickú dlahu", alebo ako "vnútorného fixátora" s možnosťou výhodnej vzájomnej kombinácie oboch daných metód pri fraktúrach a operačnej korekcii deformít v porotickom teréne.

V materiáli funkčná analýza výsledkov korekcie deformít končatín s rotačnou, uhlovou deformitou a sekundárne dĺžkovým rozdielom. Využitie vyhodnocovanie deformít vo frontálnej a sagitálnej rovine, určené mechanické a kondylárne – kľbové osi s využitím dlhých radiogramov končatín.

Záver:

- LCP dlahy a zaistené klincovanie – nesporný prínos,
- zjednodušenie operačnej techniky, skrátenie časového intervalu výkonov,
- pohodlná repozícia,
- výborná stabilita osteosyntéz i v porotickej kosti a takmer žiadna sekundárna dislokácia,
- priaznivé funkčné výsledky, včasná rehabilitačná liečba.

KORTIKOSTEORIDY, OSTEOPORÓZA A ZÁPALOVÉ CHOROBY ČRIEV

Z. Kmečová, J. Šváč, E. Miklošková

Interná klinika FNŠP FDR, Banská Bystrica

Úvod: Osteoporóza je častou a závažnou komplikáciou u pacientov so zápalovými chorobami čriev. Incidencia a prevalencia zníženia kostnej denzity pri zápalových chorobách čriev sa udáva od 30–78 %. Príčina kostných zmien je multifaktorová, má však niekoľko spoločných charakteristík – malabsorpcia živín, minerálov, najmä kalcia a vitamínu D, symptomatický hypogonadizmus, sekundárna hyperparatyreóza, nízka telesná hmotnosť, hypomobilita, fajčenie a alkohol. K významným rizikovým faktorom patrí aj liečba, a to predovšetkým liečba kortikoidmi.

Cieľ: Cieľom našej práce bolo retrospektívne sledovanie zníženia kostnej denzity u pacientov s Crohnovou chorobou (MC) a ulceróznou kolitídou (UC) a posúdenie zníženia kostnej denzity v závislosti od kumulatívnej dávky kortikosteroidov.

Pacienti a metódy: Sledovali sme 57 pacientov s UC a 71 s MC. Osteoporóza bola verifikovaná denzitometricky (Hologic Discovery) v oblasti lumbálnej chrbtice a bedrového kĺbu. Pri spracovaní výsledkov sme použili analýzu podľa závislosti osi x a y.

Výsledky: U 71 pacientov s MC sme zistili normálny nález v oblasti bedrového kĺbu u 33 % pacientov a L-chrbtice u 28 % pacientov. Zníženie kostnej denzity sme potvrdili v oblasti bedrového kĺbu u 67 % pacientov (45 % osteopénia a 22 % osteoporóza) a v oblasti L-chrbtice zníženie kostnej denzity 42 % (9 % osteopénia a 33 % osteoporóza). U 57 pacientov s UC sme potvrdili normálny nález u 47 % paci-

entov v oblasti bedrového kĺbu a v oblasti L-chrbtice u 42 % pacientov. Zníženie kostnej denzity v oblasti bedrového kĺbu sme potvrdili u 53 % pacientov (35 % osteopénia a 18 % osteoporóza) a v oblasti L-chrbtice u 58 % (39 % osteopénia a 19 % osteoporóza). U pacientov s UC a MC sme potvrdili závislosť zníženia kostnej denzity od kumulatívnej dávky kortikosteroidov.

Záver: U pacientov so zápalovými chorobami čriev sme potvrdili zvýšený výskyt zníženia kostnej denzity. Okrem iných závažných faktorov sme potvrdili významnú závislosť zníženia kostnej denzity od kumulatívnej dávky kortikosteroidov.

ZMENY KOSTNÉHO METABOLIZMU U PACIENTOV S NEŠPECIFICKÝMI ZÁPALOVÝMI OCHORENAMI ČRIEV

E. Kresanová, T. Hlavatý, T. Koller, J. Tóth, K. Holáčková, Z. Killinger, J. Payer

V. interná klinika FNŠP a LF UK Bratislava, Ružinov

Úvod: Nešpecifické zápalové ochorenia čriev (IBD) je skupina ochorení, ktorá zahŕňa Crohnovu chorobu, ulceróznou kolitídu a tzv. nedeterminovanú kolitídu.

Sú to ochorenia primárne gastrointestinálne, avšak u 20–50 % pacientov sú komplikované postihnutím pohybového ústrojenstva. Etiopatogenéza osteologických komplikácií a rizikové faktory ovplyvňujúce ich zvýšený výskyt u IBD pacientov nie sú zatiaľ dostatočne objasnené.

Cieľ: Naším cieľom bolo stanoviť výskyt osteoporózy a osteopénie u pacientov s IBD dispenzarizovaných na V. internej klinike FNŠP Bratislava a zároveň zhodnotiť potenciálne rizikové faktory osteoporózy u IBD prostredníctvom analýzy parametrov kostného obratu.

Súbor a metódy: Kohortu tvorilo 48 pacientov, 30 s Crohnovou chorobou a 18 s ulceróznou kolitídou. U každého pacienta sme stanovili tieto klinické charakteristiky: typ a lokalizácia ochorenia, podstupená operácia, užívanie kortikoidov, diétne návyky, športová aktivita, fajčenie, aktivita ochorenia (SIBDQ). Vyšetřili sme kostnú denzitu v oblasti femuru a lumbálnej chrbtice metódou DEXA, CRP, Ca, vitamín D₃, osteokalcín, kostný izoenzym alkalické fosfatázy (bALP), CTx. Dáta boli analyzované použitím deskriptívnej štatistiky, Kruskal Wallis, Mann-Whitneyho testom a korelačnou analýzou.

Výsledky: Zníženú kostnú denzitu sme zistili u 58,33 % pacientov. Z toho 50 % na úrovni osteopénie a 8,33 % na úrovni osteoporózy. Z nich len 22,9 % vo veku nad 50 rokov. Vyšší výskyt abnormálneho zníženia kostnej denzity sme pozorovali u pacientov s Crohnovou chorobou. Zistili sme významnú koreláciu medzi sérovou hladinou vitamínu D₃ a aktivitou ochorenia, bALP, osteokalcínom a CTx. Parametre kostného obratu (bALP, osteokalcín, CTx) významne asociovali s aktivitou ochorenia, konzumáciou mlieka a dennej dávky kortikoidov. Naopak žiadna asociácia parametrov kostného obratu s typom ochorenia, jeho lokalizáciou, pohlavím, trvaním ochorenia, resekcii čreva, užívaním azatioprínu, amínosalicylátov, fajčením a CRP nebola potvrdená.

Záver: Potvrdili sme významný výskyt osteopénie a osteoporózy u nešpecifických črevných zápalových ochorení. Zistili sme taktiež výraznú závislosť kostného metabo-

lizmu u týchto pacientov s aktivitou ochorenia, deficitom vitamínu D₃, dennej dávky kortikoidov a diétnymi návykmi, ktoré môžu patriť k potencionalným rizikovým faktorom rozvoja osteoporózy u IBD pacientov. Na definitívne potvrdenie našich výsledkov by boli vhodné väčšie štúdie týkajúce sa etiopatogenézy osteologických komplikácií u IBD pacientov.

VPLYV POHLAVNÝCH HORMÓNOV A HORMÓNOV ŠTÍTNEJ ŽLÁZY NA KOSTNÚ HUSTOTU U LUDÍ S DOWNOVÝM SYNDRÓMOM – ROZDIELY V ZÁVISLOSTI OD POHLAVIA

Z. Krivošíková¹, M. Šustrová², V. Spustová¹, K. Štefíkovič¹

¹Oddelenie klinickej a experimentálnej farmakoterapie,

²Oddelenie klinickej imunológie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

Úvod: Hypogonadizmus a hypertyreóza sú častým prejavom u ľudí s Downovým syndrómom (DS). Pohlavné hormóny majú pri budovaní a udržiavaní kostnej hmoty kľúčovú úlohu u oboch pohlaví. Zistilo sa tiež, že pacienti so subklinickou hypertyreózou s normálnymi/nízkymi hodnotami TSH často trpia úbytkom kostnej hmoty. Naším cieľom preto bolo vyšetriť hormonálny profil, ako indikátor uvedených endokrinných porúch, ich potenciálny vplyv na BMD a rozdiely v závislosti od pohlavia.

Súbor a metodika: Do štúdie sme zahrnuli 102 ľudí s DS a 72 zdravých kontrol. Stanovovali sme sérový vápnik, kostné markery, DHEA-S, testosterón, 17- β -estradiol, progesterón, FSH, TSH a FT4. BMD sme vyšetrili v oblasti lumbálnej chrčtice a krčka femuru.

Výsledky: Pacienti s DS mali v porovnaní s kontrolami výrazne vyššie ALP ($p < 0,001$), osteokalcín ($p < 0,001$), CTx ($p < 0,001$), DHEA-S ($p < 0,001$) a FT4 ($p < 0,001$) a nižšie TSH ($p < 0,001$) a FSH ($p < 0,001$). Pacienti s DS mali významne nižšiu BMD v porovnaní s kontrolami a muži s DS mali nižšiu BMD v porovnaní so ženami s DS v oboch meraných miestach. Univariálna analýza ukázala významnú asociáciu medzi BMD a DHEA-S, estradiolom, testosterónom, FSH a TSH.

Záver: Výsledky našej štúdie ukazujú, že pacienti s DS majú zníženú BMD v oboch meraných oblastiach a že muži majú významne nižšiu BMD než ženy. Potvrdili sme tiež rozdiely v hormonálnom statuse medzi pacientmi s DS a kontrolami a našli sme významnú závislosť BMD v oboch meraných miestach a niektorými hormónmi. Presnejšie objasnenie účinkov hormónov na BMD v tejto skupine pacientov si vyžaduje ďalšie štúdie.

Finančná podpora: MZ SR, projekt č.2005/39-SZU-17, CENDO č. 19-00-24.

EFEKTIVITA DVOJROČNEJ LIEČBY BISFOSFONÁTMI SO ZAMERANÍM NA COMPLIANCE V PODMIENKACH ZAMERANÝCH OSTEOLÓGICKEJ AMBULANCIE

L. Kubincová

Osteologická ambulancia, NsP Žilina

Cieľ: Porovnať compliance jednotlivých dávkovacích režimov bisfosfonátov v podmienkach bežnej klinickej praxe.

Metodika: Retrospektívne hodnotenie dvojročnej compliance a úspešnosti liečby perorálnym týždenným (risedronátom), mesačným (ibadronát) a i.v. ročným (zolendronát) preparátom.

K hodnoteniu perorálnych foriem boli vybraté všetky pacientky, ktorým bol zvolený perorálny preparát prvýkrát predpísaný v období apríl až jún 2007 s diagnózou osteoporózy, ktoré mali v tomto období prvýkrát ordinovaný ibadronát – mesačná liečba, resp. risedronát – týždenná liečba. Do ramena i.v. liečby sme zaradili náhodne vybrané pacientky spomedzi prvých 100 liečených s minimálne štrnásť mesačným sledovaním – t.j. prakticky s dvojročnou liečbou.

Výsledky: Do súboru sme zaradili 28, resp. 30, resp. 38 pacientiek, ktoré spĺňali tieto kritériá. Dvojročná compliance predstavovala pre týždennú formu 35,7 %, pre mesačnú formu 50 % a pre ročnú formu 77,5 %. Jednotlivé príčiny drop-outu, resp. nutnosti vynechať liečbu, boli pre perorálne formy vynechanie liečby pacientkou, a to v 14,3 %, resp. 13,30 %, gastralgie v 14,3 %, resp. 13,3 %. Pri týždennej forme k častým príčinám patrili aj chýbajúci pokles v osteomarkeroch. Pre venóznú formu to najčastejšie bol trvajúci útlm v osteomarkeroch –15 %.

Záver: Účinnosť liečby chronických ochorení je vo všeobecnosti závislá od adhirencie pacienta. Možnosťou ako ju zvýšiť, je aj zjednodušenie spôsobu podania pre pacienta. Zároveň však bude s prenesením zodpovednosti za liečbu na lekára pravdepodobne vyžadovať ešte dôslednejšiu stimuláciu pacienta k dôslednej suplementácii Ca a vitamínu D tak, aby nedochádzalo k rozvoju sekundárnej hyperparatyreózy.

VPLYV LIEČBY DEFICITU RASTOVÉHO HORMÓNU NA KOSTNÚ DENZITU A OSTEOMARKERY

M. Kužma, Z. Homerová, Z. Killinger, J. Payer

V. interná klinika LF UK a FNŠP Bratislava

Úvod: Účinky rastového hormónu (RH) sú sprostredkované priamym pôsobením na cieľové tkanivá alebo prostredníctvom inzulínu podobnému rastovému faktoru (IGF-I). RH ovplyvňuje maximálnu kostnú masu a remodeláciu kosti. Vo viacerých štúdiách sa potvrdil pozitívny vplyv terapie rekombinantným RH na kostnú denzitu (BMD), ako aj na riziko osteoporotických fraktúr u pacientov s deficitom RH. Kostné markery po 12 mesiacoch terapie RH klesajú pravdepodobne po adaptácii na vysoké hladiny cirkulujúceho RH.

Cieľ: Sledovanie kostných zmien u pacientov s deficitom RH počas 2 rokov terapie rekombinantným rastovým hormónom.

Metódy: 40 pacientov s nástupom deficitu RH v dosplosti (22 žien, 18 mužov) vo veku od 19 do 57 (priemerný vek 35,9). Sledovali sme BMD krčka femuru a L-chrčtice, CTX a osteokalcín pred začatím terapie, po 1 a po 2 rokoch liečby RH. Každý pacient bol adekvátne liečený aj pre minimálne jeden ďalší hypofyzárny hormonálny deficit. Pacienti boli liečení RH podľa platných odporúčaní (priemerná dávka 0,35 mg/deň). Hladiny IGF-I boli počas sledovaného obdobia v terapeutickom rozmedzí.

Výsledky: Počas liečby RH sme u všetkých pacientov zistili signifikantné zvýšenie BMD, väčšiu zmenu sme zaznamenali pri L-chrčtici (vzostup o 10,7 %). Takisto sme pozorovali štatisticky významnejší vzostup BMD u mužov (krčok o 11,22 %; L-chrčtica o 17,66 %) v porovnaní so ženami (krčok femuru o 5,48 %; L-chrčtica o 5,04 %).

Rovnako sme zistili zvýšenie hladín osteokalcínu (začiatok 28,85 µg/l; 24. mesiac 49,53 µg/l) i CTX (začiatok 187,26 ng/l; 24. mesiac 250,87 ng/l) po 2 rokoch terapie RH.

Záver: U všetkých pacientov došlo k signifikantnému zvýšeniu kostnej denzity (viac u mužov), pričom najväčšie zmeny sme zaznamenali pri L-chrbtici. Rovnako došlo k vzostupu kostných markerov. Terapia RH u našich pacientov pozitívne ovplyvnila kostný status.

RISK OF LONG-TERM BISPHOSPHONATE THERAPY

P. Lakatos

1st Department of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Bisphosphonates are popular and effective treatment modalities of postmenopausal osteoporosis. Their anti-fracture efficacy has been demonstrated in studies of 3 or 4 year duration. The longest studies of 10 years with alendronate and 8 years with risedronate indicated sustained effect and good tolerability. Side effects of bisphosphonates have emerged with long-term use. These include esophageal irritation with oral therapy, as well as acute-phase reaction with the administration of parenteral forms. Rare but more important potential adverse events that have been connected to long-term bisphosphonate use include osteonecrosis of the jaw, subtrochanteric fractures and musculoskeletal complaints. The causal relationship between these latter ones and bisphosphonates has not been fully established, however, the fact that bisphosphonates accumulate in bone and remain there for years after treatment stopped might raise concerns. Trials with risedronate and alendronate show that anti-fracture efficacy is persisting for 1–2 years after the 3–5 year treatment stopped. Based on the literature, a drug holiday could be recommended after 4–5 years for patients with moderate fracture risk. These patients should be monitored carefully and re-treated if necessary, i.e. bone mineral density starts decreasing or a fracture occurs. Those osteoporotic patients who exhibit high fracture risk may go for a drug-holiday for 1–2 years after 8–10 years of bisphosphonate treatment. Alternative treatment modalities for these patients should be considered if necessary.

ADVANTAGES AND LIMITATIONS OF LONG-TERM BISPHOSPHONATE THERAPY

R. S. Lorenc, E. Kryskiewicz

Department of Biochemistry and Experimental Medicine, the Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

During the last decade the use of the bisphosphonates in treatment of osteoporosis has been broadly extended. Their long-term antifracture efficacy was demonstrated in several randomized clinical trials putting them at the end in position of being the most frequently prescribed treatment in osteoporosis. The documentation started from placebo-controlled trial of three and four year's duration with later on extension for ten years treatment with alendronate, eight years with risedronate, seven years with etidronate and five years with zoledronic acid up to now.

Because bisphosphonates accumulate in bone and are released for months or years after treatment is stopped several evaluations were pointed on accompanied symptoms that

could appear during the treatment. The high antifracture efficiency was documented but some side effects of the therapy were also reported and analyzed. The most commonly discussed side effects during bisphosphonate therapy were focused on esophageal irritation, osteonecrosis of the jaw, musculoskeletal complaints and atypical fractures. It can be stated that in proportion to very broad utilization of bisphosphonates the number of side effects are small and a clear cause – and effect relationship between effects and bisphosphonates very limited.

Generally it can be sum up that bisphosphonates are presently the most popular and effective treatment of osteoporosis. The spectrum of available bisphosphonates their timetable and way of applications is impressive. On the same the compliance and patient acceptance are still the main factors affecting their effective utilization.

GRAVIDITA, LAKTÁCIA A RIZIKO OSTEOPORÓZY

Z. Málek

Osteocentrum Mediekos Labor, Zlín

Počas gravidity spotrebuje plod k mineralizácii skeletu priemerne 30 g vápniku, ktorý pochádza prakticky výlučne zo stravy. Absorbcia Ca v čreve matky sa zvyšuje na dvojnásobok od 12. týždňa účinkom prolaktínu a placentárneho laktogénu. Hodnoty s-kalcitriolu sa zdvojnásobia už v 1. trimestri vďaka zvýšenej aktivite renálnej 1 α hydroxylázy, stimulovanej estradiolom, prolaktínom, placentárnym laktogénom. Hodnoty biochemických markerov a nálezy kostných biopsií potvrdzujú zvýšenú osteorezorbciu. Štúdie hodnotiace vývoj kostnej denzity v gravidite pomocou DXA alebo qCT zatiaľ chýbajú, ale predpokladá sa, že v gravidite nedochádza k zníženiu kostnej denzity.

Osteoporóza v gravidite môže vzniknúť u ženy s významnými rizikovými faktormi, ktorá má abnormálnu kostnú mikroarchitektúru už pred otehotnením. Osteoporóza sa manifestuje obvykle už v prvej gravidite bolesťou hrudnej alebo bedrovej chrbtice. Ťažšie ustupujú spontánne v priebehu niekoľkých týždňov a antiremodelačná liečba je rezervovaná len pre najťažšie prípady. Pravdepodobne iba lokálne faktory stoja za vývojom ojedinelej tranzitórnej osteoporózy v oblasti proximálneho femuru.

Dojčiaca matka stráca mliekom cca 280 až 400 mg Ca za deň. Táto spotreba je krytá Ca zo skeletu matky. Osteorezorbcia je indukovaná parathormónu podobným peptidom (PTHrP), ktorý vzniká pri dojčení v prsnej žľaze. Je potencionovaná centrálnym hypogonadizmom v priebehu laktácie. Výsledkom týchto mechanizmov je pokles kostnej denzity dosahujúci až 10 % za 6 mesiacov. Strata je ale kompletne nahradená v priebehu 1/2 až 1 roka po ukončení laktácie. Dojčenie preto neovplyvňuje dosiahnutý peak bone mass, kostnú denzitu pre- a postmenopauzálnych žien, ani riziko fraktúry krčku femuru u nich.

Tehotenstvo i dojčenie sú charakterizované špecifickými zmenami kalciumfosfátového metabolizmu, ktoré vzácné môžu viesť u predisponovaných osôb k vývoji osteoporózy. Pre zdravú ženu sú tieto zmeny úplne fyziologické a v dlhodobej perspektíve kosť neohrozujú. V gravidite suplementácia Ca prispieje k vytvoreniu väčšieho kalciového depa pre plod, ale v laktácii nedokáže zabrániť prechodnému poklesu kostnej denzity.

KVALITA KOSTI Z POHĽADU KLINICKEJ PRAXE – ÚVOD DO PROBLEMATIKY

P. Maresch

OTK, Bratislava

Úvodom musíme konštatovať známy fakt, že osteoporotické zlomeniny – ako klinický prejav zníženej kvality kosti – predstavujú závažné zmeny zdravotného stavu obyvateľstva (56 %), čo je viac ako v prípade infarktu myokardu (24 %), NCMP (11 %) a karcinómu prsníka (9 %). Samotná kvalita kosti je samozrejme významným faktorom pri riziku vzniku osteoporotickej zlomeniny, no vo svojom klinickom prejave ju musíme chápať vo vzájomnej súvislosti s ďalšími rizikovými faktormi (skeletálnymi, neskeletálnymi, ovplyvniteľnými, neovplyvniteľnými), pričom významnú úlohu zohráva pád (jeho mechanizmus, intenzita, okolnosti apod.).

Možno teda povedať, že najzávažnejší klinický prejav osteoporózy – osteoporotická zlomenina – je výslednicou spoluúčasti kvality kosti, rizikových faktorov a samotného pádu.

Kvalita kostí, ktorá priamo ovplyvňuje pevnosť kosti, predstavuje súbor viacerých premenných charakteristík. Tieto sú reprezentované makro a mikro architektonikou kosti, prejavmi kostného metabolizmu (kostného obratu), ako aj genetickými dispozíciami a možnými vplyvmi pôsobenia neskeletálnych rizikových faktorov (etnikum, vek, pohlavie, životný štýl, strava, obéza, telesná aktivita, atď.).

Pevnosť kostí nie je determinovaná len samotnou kostnou hmotou, ale aj jej priestorovým usporiadaním, rozmermi a trabekulárnou architektonikou. Hrúbka kortikalis a skvalitnenie mikroarchitektúry trabekulárnej kosti v zmysle zvýšeného počtu trabekúl, ich hrúbky, tvaru a konektivity sú potom určujúcimi faktormi kvality, a tým aj pevnosti kosti samotnej.

Našou snahou by malo byť, čo najpresnejšie určiť kvalitu kosti a následne sa ju snažiť, čo najúčinnejšie pozitívne ovplyvniť. Na splnenie týchto úloh máme aj v súčasnosti účinné diagnostické a terapeutické prostriedky.

Nemenej dôležitou úlohou pre nás je potom v čo najširšej miere a kvalite zabezpečiť adekvátne ošetrovanie najzávažnejšieho klinického prejavu osteoporózy – aktuálnu osteoporotickú zlomeninu, spolu s primeraním doliečením a resocializáciou pacienta. Neodmysliteľnou súčasťou takejto starostlivosti by malo byť zabezpečenie príslušnej farmakoterapie s cieľom zabrániť vzniku následnej zlomeniny. Cieľom nášho snaženia je teda nie len úspešné ošetrovanie osteoporotickej zlomeniny, ale aj komplexná liečba základného ochorenia – osteoporózy.

Tieto úlohy by sme (SOMOK) zakomponovali aj do odborného usmernenia MZ SR a ich plnenie následne vyžadovali od zainteresovaných pracovníkov a liečebných zariadení.

FRAX A INDIKÁCIA ANTIOSTEOPROTICKEJ LIEČBY V SR – PILOTNÁ ŠTÚDIA

P. Masaryk, A. Letkovská

NURCH, Piešťany

Úvod: FRAX je model predikcie 10-ročného absolútneho rizika osteoporotických zlomenín. Jeho hlavným cieľom je vyhľadávanie pacientov so zvýšeným rizikom, bez ohľadu na kostnú densitu. Možnosti použitia FRAXu ako nástroj na indikáciu liečby sa ešte študujú.

Cieľom pilotnej štúdie bolo porovnať súčasné indikačné kritériá antiporotickej liečby platné v SR s modelom FRAX.

Metóda: Vyšetřili sme 100 konzekutívnych pacientov prvý krát odoslaných na osteologickú ambulanciu NURCH. Vykonali sme kompletne klinické vyšetřenie so zameraním na hlavné rizikové faktory, laboratorne a denzitometrické vyšetřenie. Špecifickú (antiresorpčnú, ev. osteoformačnú) liečbu sme indikovali na základe platných indikačných kritérií (T skóre < -2,5, alebo prítomnosť osteoporotickej zlomeniny). Dodatočne sme potom stanovili FRAX skóre. Keďže v súčasnosti nie je možné z technických dôvodov vytvoriť FRAX pre slovenskú populáciu, použili sme dostupný najpríbuznejší model – pre rakúsku populáciu. Za terapeutický prah sme považovali buď FRAX skóre viac ako 20 % pre najčastejšie zlomeniny, alebo viac ako 3 % pre zlomeniny krku. Mieru zhody medzi modelom FRAX a indikovanou liečbou sme hodnotili pomocou koeficientu zhody kap-
pa štatistickým programom SPSS ver. 16.0.

Výsledky: Súbor tvorilo 100 pacientov (92 žien a 8 mužov) s priemerným vekom $60,1 \pm 8,9$ (42–78). Na základe vyšetřenia BMD s použitím WHO kritérií sme našli 20 % pacientov s osteoporózou, 54 % s osteopéniou a 26 % v norme. Špecifickú antiporotickú liečbu sme indikovali u 28 % pacientov.

FRAX skóre pre najčastejšie zlomeniny (FRAXnz) bolo v celom súbore $9,5 \pm 8,3$ (2,6–59,0), pričom skóre ≥ 20 % malo 10 % pacientov.

FRAX skóre pre zlomeninu krčku (FRAXf) bolo $2,7 \pm 5,5$ (0,0–46,0), pričom skóre ≥ 3 malo 26 % pacientov.

Indikovaná liečba	Referenčná metóda:	
	FRAXnz:	
	≥ 20 %	< 20 %
Áno	9	19
Nie	1	71

Kappa: 0,80

Indikovaná liečba	Referenčná metóda:	
	FRAXf:	
	≥ 3 %	< 3 %
Áno	18	10
Nie	8	64

Kappa: 0,82

Záver: Medzi súčasnými používanými indikačnými kritériami v SR a modelom FRAX je akceptovateľná miera zhody. Celkový počet liečených na základe FRAXu by bol menší len o 2 % pacientov. Na druhej strane až 19 % pacientov by bolo liečených zbytočne špecifickou antiporotic-
kou liečbou.

GENETICKÁ VYŠETŘENÍ VDR, ESRI A LRP5 U PACIENTŮ OSTEOLÓGICKÉHO CENTRA ZLÍN, ČETNOST JEJICH PORUCH A VZTAHY K ZÁKLADNÍM OSTEOLÓGICKÝM PARAMETRŮM

P. Novosad¹, P. Fojtík², P. Hrdý¹, P. Cibulková³, A. Bóday³

¹Mediekos Labor, Zlín, s. r. o., ²Centrum péče o zaživací trakt, Vítkovická nemocnice, a. s., Ostrava, ³P & R LAB, Nový Jičín, laboratoře molekulární biologie

Úvod: V práci je popsána první skupina 503 pacientů ze společného genetického projektu pro zmapování genetických poruch u probandů východní Moravy. Probandi jsou většinou pacienti z Osteologického centra Zlín.

Materiál a metodika: DNA byla izolována kitem MagAttract DNA Blood Mini M48 (Qiagen) na automatickém izolátoru BioRobot M48 (Qiagen) z 200 ul nesrážlivé krve odebrané 556 pacientům. Princip izolace je založen na separaci magnetickými kuličkami. Zbývající krev byla zmrazena na -80 °C k dalšímu použití.

Byly sledovány 4 polymorfismy ve třech genech. Ve VDR genu (receptor vitamínu D) BsmI polymorfismus (G > A substituce), v ESRI genu (receptor 1 estrogeneru) polymorfismus PvuII (T > C substituce) a v LR5 genu (lipoprotein receptor-related protein 5) polymorfismy Val667Met a Ala1330Val.

Detekce polymorfismů PvuII (rs2234693) a Ala1330Val (rs3736228) byla provedena metodou real time PCR za použití hydrolyzačních sond na přístroji LC 480 II (Roche). V případě polymorfismu Val667Met byla detekce realizována metodou HRM (high resolution melting) na přístroji LC 480 II. Polymorfismus BsmI byl stanoven přímým sekven-

váním na sekvenátoru ABI 3130 (Applied Biosystems). S osteologickými parametry pak byly srovnávány genotypy wild type – bez mutace, mutovaný heterozygot nebo mutovaný homozygot.

Z osteologických parametrů byly sledovány vstupní parametry při primárním vyšetření, DEXA na přístroji GE Lunar Encore, laboratorní parametry Ca, P, osteomarkery, osteocalcin, CTx, (IDS Immunod.UK), ALP-kostní izoenzym, parathormon, váha, výška, BMI index.

Z anamnestických údajů četnost zlomenin a kouření. Základní charakteristika souboru a základní výsledky jsou uvedeny v tabulkách (v levém sloupci).

V přednášce jsou pak mnohem podrobněji rozebrány vztahy jednotlivých kombinovaných poruch k osteologickým parametrům. První etapu naší studie uzavíráme tak, že pro významnou četnost poruch je třeba pokračovat a dosáhnout významnějších statistických údajů hlavně vzhledem k možné definici délky a úspěšnosti léčby.

SUPLEMENTÁCIA KALCIOM A VITAMÍNOM D PRI LIEČBE OSTEOPORÓZY

J. Payer¹, S. Tomková², P. Vaňuga³, Z. Killinger¹

¹V. interná klinika LF UK a Univerzitetnej nemocnice Bratislava, ²Reumatologická a osteologická ambulancia, Nemocnica Košice-Šaca, a. s., ³Endokrinologické oddelenie Národného endokrinologického a diabetologického ústavu, Lúbochná

Úvod: Adekvátna suplementácia kalcia a vitamínu D je základom všetkých preventívnych a terapeutických opatrení pri poklese kostnej denzity. Ide o dlhodobú liečbu, pri ktorej je adekvátna adhérenca pacienta rozhodujúca nielen pre efekt samotného vitamínu D a kalcia, ale i podávanej antiosteoporotickej liečby. Nerovnaký obsah kalcia a vitamínu D v jednotlivých preparátoch, ako i rôzne liekové formy vedú k nerovnakému efektu prevencie a liečby osteoporózy v rizikových skupinách populácie.

Cieľ: Cieľom našej otvorenej, multicentrickej, prospektívnej, trojmesačnej štúdie bolo porovnať toleranciu a efektívnosť dvoch frekventne používaných suplementačných schém: Caltrate plus (Calcium carbonicum 600 mg + vitamín D1 200 m.j. + stopové prvky) v odporúčanej dávke 2 tbl denne a Osteogenon (hydroxyapatit s obsahom 178 mg vápnika, prítomnosťou fosforu, kolagénových a nekolagénových peptidov) v odporúčanej dávke 6 tbl denne.

Zloženie súboru a metodika: Súbor tvorilo 57 postmenopauzálnych žien, ktoré boli randomizované v pomere 1:1 k užívaniu oboch preparátov (28 užívalo Caltrate Plus a 29 pacientiek Osteogenon). Štatistika bola robená pomocou neparametrického Mann-Whitney testu v XLstatistics v. 10.05.30 for Microsoft Excel (R). Za hladinu významnosti bola zvolená hladina alfa = 0,05.

Výsledky: Po mesiaci liečby sme zistili lepšiu toleranciu a adhérenciu k liečbe u pacientiek užívajúcich Caltrate Plus. V dostupných laboratórnych parametroch sme nezistili štatisticky významný rozdiel. Definitívne výsledky budú vyhodnotené až po 3 mesiacoch.

Záver: Typ a dávkovacia schéma sú rozhodujúcim činiteľom pre efektívnosť a suplementáciu kalcium a vitamínom D.

VDR		alfa ESRI (T > C)	
Celkem	503	503	
WT	176 34,99 %	142	28,23 %
MUT	46 9,15 %	109	21,67 %
HETERO	277 55,07 %	249	49,50 %
CHYBA	4 0,80 %	3	0,60 %

Věková struktura

Rozmezí	
18–86	
15–20	1
21–30	10
31–40	14
41–50	51
51–60	147
61–70	169
71–80	97
81–99	14

OSTEOPORÓZA U PACIENTŮ S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU: ROLE VITAMÍNU D A JEHO RECEPTORU

I. Raška

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Roztroušená skleróza (RS) je asociována s vyšší prevalencí osteopenie a osteoporózy. Svalová atrofie, snížená fyzická aktivita až imobilita a hypovitaminóza D tvoří základní rizika, která se podílejí v patogenezi osteoporózy u pacientů s RS. Přidružuje se k nim dlouhodobá léčba glukokortikoidy (GK), která významně zasahuje do kostního metabolismu jak přímo (útlum kostní novotvorby), tak nepřímo (svalové atrofie, zvýšená rychlost degradace 1,25-dihydroxyvitaminu D₃ a jeho vazebných míst). Dlouhodobá léčba GK ale nevede k rozvoji osteoporózy u všech pacientů. Předpokládá se proto, že existují významné genetické vlivy, které určují individuální citlivost pacientů s RS k léčbě GK. Předmětem výzkumu se stávají polymorfismy genu pro jaderný receptor biologicky aktivního metabolitu vitamínu D (VDR). Polymorfismy VDR byly asociovány s různou odpovědí kostní denzity (BMD) na příjem vápníku a také s různou odpovědí na farmakologickou léčbu osteoporózy estrogeny, raloxifenem nebo aminobisfosfonáty. VDR receptory jsou exprimovány ve většině tkání v těle včetně imunitních buněk. Hypovitaminóza D je považována za jeden z faktorů, který může přímo souviset se samotným rozvojem RS. Polymorfizmy VDR by mohly modulovat imunitní odpověď u pacientů s RS. Práce shrnuje poslední poznatky o významu vitamínu D v patogenezi osteoporózy se zaměřením na rizikovou skupinu pacientů s RS.

Práce byla podpořena grantem NS 10564-3 IGA MZ ČR.

CHIRURGICKÉ MOŽNOSTI OŠETŘENIA OSTEOPOROTICKÝCH FRAKTŮR MINIINVAZÍVNE

L. Rehák, J. Horváth, P. Tisovský, M. Žabka

I. ortopedicko-traumatologická klinika LF UK, FNsP a SZÚ, Bratislava

Úvod: Postupne ako sa predlžuje doba života u pacientov v staršom veku, dochádza ku zvýšeniu výskytu osteoporózy, a tým aj k vysokému výskytu osteoporotických fraktúr. Najväčšiu časť týchto fraktúr tvoria kompresívne zlomeniny typu A s deformáciou tiel stavcov, a dochádza tým ku vzniku kyfotických a kyfokoliotických deformít chrbtice so všetkými dôsledkami, ako sú skrátenie predného piliera chrbtice, stenotizácii spinálneho kanála, útlaku nervových štruktúr a ďalším. Pacient je postihnutý predovšetkým bolesťami chrbtice, obmedzením hybnosti, deformitou, pri jej zhoršení obmedzením ventilácie, zhoršením trávenia, celkovej mobility a koordinácie pohybu.

Materiál a metodika: Medzi moderné miniinvazívne metódy ošetrovania osteoporotických zlomenín tiel stavcov patria vertebroplastika, kyfoplastika a stenty tiel stavcov. Kyfoplastika je moderná, sofistikovaná perkutánne chirurgická liečebná metóda osteoporotických zlomenín tiel stavcov, pri ktorej z malých incízií po zavedení ihliel a pracovných tubusov cez pedikle stavcov postupne zavádzame cez tieto pracovné kanyly do tela stavca balóniky, pomocou ktorých napravíme z veľkej časti pôvodnú výšku a tvar zboroteného tela stavca a následne vyplníme vzniknutú dutinu po balónikoch kostným cementom, ktorý nahrádza deštruované kostné tka-

nivo a augmentuje telo stavca, pričom nahrádza časť zborotenej kostnej hmoty. Najčastejšie sú indikované osteoporotické zlomeniny typu A s kompresiou nad 25 % s klinovitou deformáciou a kompresiou, bikonkávnu deformáciu tela stavca a kompresívne zlomeniny s celkovým znížením výšky tela stavca u osteoporotických pacientov, ale aj patologické zlomeniny. V našom materiáli sme operovali balónikovou kyfoplastikou spolu 25 pacientov – z toho 7 mužov a 18 žien, kde priemerný vek mužov bol 78,3 roka a u žien 64,5 roka. Operácie sme vykonávali podľa stanovených indikačných kritérií, za štandardných podmienok a reponovali sme a augmentovali spolu 34 stavcov.

Výsledky: U 78 % pacientov došlo k výraznému ústupu bolesti a nemuseli brať žiadne lieky proti bolesti a 22 % pacientov občas po záťaži dlhšej chôdzy udávalo citlivosť v mieste zlomeniny, občas museli zobrať antireumatikum, alebo analgetikum, ale udávali podstatné zlepšenie stavu. Komplikácie sme zaznamenali 4x. 3x únik cementu intradiskálne a prevertebrálne a 1x prasknutie balónika pri expanzii, čo nevyvolalo závažnejšie komplikácie, nakoľko kontrastnú látku sme odsali aspiráciou striekačkou, únik cementu do spinálneho kanála sme nezaznamenali, 1x reziduálna radiculopatia sa upravila do 3 týždňov.

Záver: U pacientov v staršom veku, predovšetkým u žien, považujeme kyfoplastiku za efektívnu, miniinvazívnu, perkutánnu metódu ošetrovania kompresívnych zlomenín tiel stavcov s možnosťou čiastočnej rekonštrukcie výšky a tvaru tela stavca, s prevenciou ďalších zlomenín, s odstránením bolesti a v priebehu 24–48 hodín zaradenie do pôvodného pohybového režimu pacienta s osteoporózou, čo pokladáme za nesporné výhody tejto liečby oproti konzervatívnej liečbe.

CHANGES OF BONE METABOLISM IN EATING DISORDERS

H. Resch, J. Wild, P. Weiss

Medical Department II, KH Barmherzige Schwestern (St. Vincent Hospital, Academic Teaching Hospital of the Medical University Vienna, Austria)

Introduction: Anorexia nervosa (AN) is a psychiatric disorder and often associated with osteopenia or osteoporosis. The reason for bone loss is in AN still unknown but a multifactorial genesis is suspected. The purpose of this study was to understand the mechanisms involved in bone loss in AN, to investigate the influence of lean mass on bone mineral density and hip geometry and to describe differences between the two AN subgroups, AN of the restricting and AN of the binge/-purging type.

Methods: We prospectively measured bone mineral density, body composition and hip geometry by dual x-ray absorptiometry, as well as bone metabolism markers and hormonal status in 20 women with AN (mean \pm SD, 22.9 \pm 4.3 yr) and 20 healthy age- matched controls.

Results: Bone mineral density was significantly reduced at the spine (AN, 0.99 \pm 0.14 g/cm² vs. control, 1.20 \pm 0.12 g/cm²; p < 0.0001) and hip (AN, 0.86 \pm 0.13 g/cm² vs. control, 1.06 \pm 0.11 g/cm²; p < 0.0001) in all patients with AN compared with the controls. AN patients had increased rates of bone resorption (AN, 0.72 \pm 0.40 ng/ml vs. control, 0.38 \pm 0.13 ng/ml; p = 0.003) but normal bone formation markers (AN, 44.69 \pm 30.81 μ g/l vs. control, 40.39 \pm 17.93

µg/l). Significantly reduced estradiol levels (AN, 16.99 ± 4.09 pg/ml vs. controls 34.05 ± 27.92 pg/ml; $p = 0.038$) and significantly increased 24 hour urinary cortisol levels (AN, 71.23 ± 89.56 pg/ml vs. control, 27.15 ± 18.14 ; $p = 0.017$) were measured in patients with AN. Increased procollagen 1 (AN-restr, 29.45 ± 25.34 µg/l vs. AN binge/purg, 59.94 ± 29.08 µg/l; $p = 0.019$) in the binge/- purging group was the only significant difference between the subgroups of AN. Hip geometry especially cross sectional area is significantly reduced in AN patients compared to controls (AN, 126.30 ± 18.47 mm² vs. controls, 155.10 ± 27.75 mm², $p = 0.001$).

Conclusion: Bone mineral density is significantly reduced in patients with AN. Increased bone metabolism and uncoupling of bone formation and resorption which could be due to elevated cortisol levels were noted. Reduced lean mass and CSA as well as a lack of correlation between lean mass and bone mineral density and lean mass and hip geometry were shown in patients with AN. These results suggest different effects of metabolism processes on bone and lean mass in patients with AN probably dependent on nutritional factors and physical activity. Comparing patients with restrictive AN and binge/- purging AN no differences, despite a significant increase in procollagen 1 were found.

SVALOVÁ SÍLA A DENZITOMETRICKÉ PARAMETRY U PACIENTŮ S PORUCHAMI FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

J. Rosa¹, K. Pouzarová¹, M. Tauš¹, I. Malá², P. Kasalický¹
¹DC MEDISCAN-Euromedic, Praha, ²Katedra statistiky a pravděpodobnosti, VŠE Praha

Úvod: Neuromuskulární symptomatologie zahrnující subjektivní symptomy i svalovou slabost je častým jevem u pacientů s hypo- i hypertyreózou. Zvýšená funkce štítné žlázy je spojena s poklesem denzity kostního minerálu a zvýšeným rizikem zlomenin. Riziko zlomenin je zvýšeno i u pacientů se sníženou funkcí štítné žlázy, přestože hodnoty BMD nejsou sníženy.

Souvislost mezi vývojem svalové síly, svalovou hmotou/hmotou tělesného tuku a vývojem BMD dosud nebyla u pacientů v počátečních fázích onemocnění štítné žlázy zkoumána.

Cíle studie: Primární cíle: 1) Vývoj svalové síly od diagnózy poruchy tyreoidální funkce k plné funkční kompenzaci až do ukončení sledování po x měsících. 2) Vývoj BMD oblasti Total Hip proximálního konce kosti stehenní od diagnózy k plné funkční kompenzaci po celkovou dobu sledování 24 měsíců.

Sekundární cíle: 1) Podíl svalové a tukové tkáně. 2) Vývoj BMD oblasti bederní páteře (L1–L4), krčku femuru a trochanterické oblasti proximálního femuru. 3) Kvalita života. 4) subjektivní symptomatologie.

Pacienti a metody: Ženy s čerstvě diagnostikovanou poruchou funkce štítné žlázy (věkové rozpětí 32–64 let; skupina I – tyreotoxikóza, $n = 8$, skupina II – hypotyreóza, $n = 12$) sledování v průběhu x měsíců v rámci pilotní otevřené prospektivní neinterventní studie.

Svalová síla byla stanovena manuální myometrií (CITEC hand-held dynamometer, CITEC BV, Groningen, NL). Denzita kostního minerálu (BMD) a složení měkkých tkání (GE Lunar Prodigy, WI, USA). Kvalita života (EQ-5D),

senzorické symptomy, svalová slabost, bolest svalů (VAS), únavnost, obtíže při chůzi po schodech, vstávání z nízké židle. Pacienti byli vyšetřeni v měsících 0, 1, 3, 6, 12, 18 a 24 (V1–V7).

Léčba: Standardní terapie podle typu onemocnění štítné žlázy. U pacientů ≥ 60 let a u pacientů s nízkým dietním příjmem vápníku/vitamínu D suplementace cholekalciferolem v běžně doporučených dávkách (800–1000 IU denně).

Výsledky: U pacientek s tyreotoxikózou došlo k statisticky významnému vzestupu svalové síly (arm megascore – $p = 0.006$ pro pravou i levou stranu, leg megascore – $p = 0.006$ pravé strany, resp. $p = 0.046$ levé strany). U pacientek s hypotyreózou nebyly zaznamenány klinicky ani statisticky významné změny.

Vstupní množství celkového tělesného tuku (g) a celkové množství netukové tkáně (g) se mezi sledovanými skupinami nelišilo.

Opakované měření tělesného složení bylo provedeno pouze u 3 pacientek skupiny I a 3 pacientek skupiny II. U pacientek s tyreotoxikózou jsme po léčbě zaznamenali proporcionální vzestup podílu tukové i netukové tkáně, který i přes zřetelný numerický rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Tělesné složení hodnocené pomocí DXA se u pacientek s hypotyreózou během sledované doby významně nezměnilo.

Diskuze: Vývoj tělesné hmotnosti a BMI odpovídal klinické zkušenosti, když pacientky s tyreotoxikózou zaznamenaly významný vzestup tělesné hmotnosti i parametru BMI. Vzhledem k faktu, že k vzestupu svalové síly došlo u všech našich sledovaných tyreotoxikózních pacientek, nepředpokládáme působení jiných zevních vlivů.

VITAMÍN D PRI ZÁPALOVÝCH REUMATICKÝCH OCHORENIACH

J. Rovenský, M. Stančíková, P. Masaryk

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Aktívnou formou vitamínu D v organizme je 1,25-dihydroxy vitamín D₃ – kalcitriol. Okrem homeostázy kalcia a fosforu ovplyvňuje kostnú formáciu, resorpciu a mineralizáciu. Zasahuje do regulácie T a B lymfocytov, makrofágov, dendritických a ďalších buniek imunitného systému, čím sa vysvetľuje jeho spojenie s autoimunitnými ochoreniami, ako reumatoidná artritída, lupus erythematosus, Sögrenov syndróm, systémová skleróza alebo ankylozujúca spondylitída. Nedostatok vitamínu D je u pacientov s reumatickými chorobami veľmi častý. U pacientov so SLE sa nedostatok vitamínu D spája so závažnosťou ochorenia a liečba vitamínom D u týchto pacientov znižuje hladiny zápalových cytokínov, protilátok aj autoprotilátok. Prospektívna štúdia na veľkom počte žien ukázala, že dostatočný denný príjem vitamínu D významne znižuje riziko výskytu RA. Ročné sledovanie pacientov so začínajúcou RA ukázalo, že pacienti, ktorí mali vyššie bazálne hodnoty vitamínu D, mali menší počet stuhnutých kĺbov, lepšie laboratórne a klinické ukazovatele. U pacientov so zápalovými reumatickými ochoreniami je väčší výskyt osteoporózy v porovnaní so zdravou populáciou. K vzniku osteoporózy u týchto chorých prispievajú nie len primárne rizikové faktory osteoporózy (vek, ženské pohlavie), ale navyše zápal, imobilizácia a užívanie glukokortikoidov. Kalcitriol na rozdiel od

dexametazónu má koš šetriaci účinok u pacientov so začí najúcou RA. Priamo moduluje polarizáciu ľudských Th17 pamäťových T-buniek s následnou inhibíciou produkcie prozápalových Th-17 cytokínov (IL-17A, IL-17B, TNF-alfa). Terapia kalciom a vitamínom D, alebo jeho analógmi v rámci komplexnej terapie týchto chorôb môže priebeh choroby priaznivo ovplyvniť a predchádzať osteoporóze.

Záverom treba zdôrazniť, že nedostatok vitamínu D je v našej populácii veľmi častý, najmä v zimných mesiacoch. Vzhľadom na veľký počet chorôb, ktoré môžu s nedostatkom vitamínu D súvisieť, treba na túto skutočnosť myslieť, a pokiaľ možno vitamín D suplementovať. či už vo forme potravinových doplnkov alebo liekov.

NAŠE SKÚSENOSTI S D-HORMÓNOM

J. Schudichová¹, I. Trnovská², S. Bacmaňák³

¹ÚKB, MFN, Martin, ²Neštátna gynekologická ambulancia, Martin, ³Neštátna ortopedická ambulancia, Martin

Úvod: Endogénnou produkciou vitamínu D v koži, jeho hydroxyláciou v pečeni a obličke, špecifickou génovou transkripciou na VDR receptoroch zodpovedá kalcitriol viac definícii hormónu než vitamínu. Liečba syntetickým alfa-kalcidolom – ALPHA D₃ f. Teva je preto aktívnou hormonálnou liečbou.

Cieľ: K objektívne stanoveným biomarkerom saturácie vitamínom D u dospelých patria okrem iného aj laboratórne ukazovatele kostnej remodelácie a vyšetrenie minerálnej kostnej denzity (BMD). Zámerom práce bolo zistiť denzitometrický nález u žien s postmenopauzálnou osteopéniou, ktoré užívali ALPHA D₃ f. Teva, v dávke 1 µg/deň v období 2 rokov.

Na základe získaných výsledkov poukázať na význam a potrebu liečby postmenopauzálny osteopénie v prevencii ďalšieho možného rozvoja osteoporózy a vzniku non-vertebrálnych fraktúr.

Súbor a metodiky: Súbor tvorilo 150 žien s postmenopauzálnou osteopéniou. Priemerný vek žien bol 47,2 ± 10,1 roka. Základné biochemické vyšetrenia boli vykonané bežnými metódami rutínnej diagnostiky, denzitometrické, metódou DEXA (Hologic).

Výsledky: Zaznamenali sme významný pokles T skóre, t. j. vzostup kostnej denzity po dvojročnej liečbe ALPHA D₃ u žien s postmenopauzálnou osteopéniou.

Záver: Alfakalcidol sa stal prvým analógom D-hormónu so schválenou indikáciou na liečbu osteoporózy už v 80-tych rokoch minulého storočia. V súčasnosti sú k dispozícii široké klinické skúsenosti a štúdie, ktoré poukazujú na jeho preferencie.

Svojou jedinečnou farmakokinetikou zabezpečuje postupné vstrebávanie, čo vylučuje vznik hyperkalcémie. Vzostup BMD u žien, ktoré užívali ALPHA D₃, poukazuje aj na zlepšenie osteopénie, ako aj možné zvýšenie svalovej sily, a tým zníženie rizika non-vertebrálnych zlomenín.

BISFOSFONÁTOVÁ OSTEONEKRÓZA SÁNKY – KAZUISTIKA

L. Sladká¹, E. Švorcová²

¹I. stomatologická klinika, odd. maxilofaciálnej chirurgie, FNLP a UPIŠ Košice, ²Klinika hematológie a onkohematológie, FNLP a UPIŠ Košice

Autori sa vo svojej práci venujú problematike nežiaducich účinkov liečby bisfosfonátmi a ich následnými prejavmi v ústnej dutine.

V skratke opisujú mechanizmus účinku, delenie bisfosfonátov a indikácie ich použitia. Následne sa detailnejšie venujú problematike rizík a celkovému stavu pacienta pre vznik osteonekrózy, opisujú komplikácie a typické príznaky na kostiach čelusti a sánky a slizniciach ústnej dutiny a zdôrazňujú prevenciu vzniku osteonekrózy u týchto pacientov.

Na záver celú problematiku bisfosfonátovej osteonekrózy dokresľujú fotodokumentáciou a kazuistikou 72 ročného pacienta liečeného perorálne Zometou.

DIAGNOSTIKA A LIEČBA KOSTNEJ CHOROBY U PACIENTOV S CHRONICKÝM OCHORENÍM OBLIČIEK – OSTEOPORÓZA ALEBO RENÁLNA OSTEODYSTROFIA?

V. Spustová

Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

Poruchy minerálového a kostného metabolizmu sa vyvíjajú už vo včasných štádiách chronického ochorenia obličiek (CKD) a progredujú s poklesom renálnych funkcií. Kostná choroba môže viesť ku fraktúram, bolestiam kostí a deformitám kostí u rastúcich detí. Fraktúry sa vyskytujú asi u 47 % dlhodobo dialyzovaných pacientov.

Väčšina pacientov s postmenopauzálnou/senilnou osteoporózou má tiež včasné štádia CKD (stupeň 1–2 alebo včasné štádium stupeň 3). Pacienti s pokročilejším stupňom CKD (stupeň 3–5D), u ktorých sa postupne manifestujú abnormality minerálového metabolizmu, majú renálnu osteodystrofiu (ROD). Osteoporóza aj ROD môžu viesť k zvýšeniu fragility kostí a fraktúram, ale majú rôzny patofyziologický vývoj. Z toho vyplývajú aj rozdielnosti v diagnostike a liečbe.

V diagnostike osteoporózy sa využíva meranie BMD a stanovenie kostných markerov. ROD je charakterizovaná predovšetkým poruchou kvality kosti pri normálnom, alebo aj zvýšenom obsahu minerálov, preto BMD nie je dobrým indikátorom zvýšeného rizika fraktúr. V diagnostike ROD sa odporúča kostná biopsia a stanovenie PTH a kostného izoenzymu ALP.

U pacientov s CKD stupeň 1–2 s osteoporózou sa odporúča liečba ako u bežnej populácie. To isté platí aj pre pacientov s CKD stupeň 3 s PTH v norme. U pacientov s CKD stupeň 3 s biochemickými známami poruchy minerálového a kostného metabolizmu sa odporúča hodnotiť závažnosť a reverzibilita biochemických abnormalít a progresia CKD, s možnosťou zväžiť aj kostnú biopsiu. U pacientov s CKD stupeň 4–5 sa odporúča biopsia kosti pred zahájením liečby antiresorpčnými prípravkami.

ZMENY KOSTNEJ DENZITY U PACIENTOK S KARCINÓMOM PRSNÍKA

B. Špániková, S. Špánik

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, LF UK Bratislava

Do komplexného prístupu v starostlivosti o pacientky s karcinómom prsníka patrí aj zisťovanie, liečenie, resp. pre-

vencia poklesu kostnej denzity. Karcinóm prsníka sa vyskytuje v 70 % práve u postmenopauzálnych žien, ktoré majú vysoké riziko osteoporózy, a k tomuto rizikovému faktoru sa pridáva aj samotná protinádorová liečba – chemoterapia, rádioterapia, hormónová liečba a hlavne inhibítory aromatázy (IA), ktoré blokujú tvorbu estrogénov postmenopauzálnych žien. Estrogény chránia kosť pred jej zvýšeným odbúraním blokovaním osteoklastogenézy, podporou novotvorby kosti a pozitívnym ovplyvnením metabolizmu vápnika. Štúdie na niekoľko tisícok pacientok túto teóriu potvrdzujú – kostné substúdie klinických štúdií adjuvantnej liečby postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka ATAC, BIG 1–98, MA 17. Pokles kostnej denzity je najvyšším rizikom pre vznik patologických fraktúr, ktoré zvyšujú mortalitu a morbiditu. Kým u postmenopauzálnych žien klesá kostná denzita o 1–2 % za rok, pri liečbe karcinómu prsníka inhibítormi aromatázy je pokles až o 2,4 % a chemoterapia spôsobuje pokles BMD až o 7,4 % za rok. Preto meranie kostnej denzity, liečba a prevencia osteoporózy je zaradená aj do algoritmu starostlivosti o pacientky s karcinómom prsníka liečených IA. Na našom pracovisku sa tejto problematike venujeme už od roku 2005.

Kostná denzita je jedným z najvýznamnejších rizikových faktorov vzniku patologických fraktúr, ale nie len ona je prediktorom zlomenín. Preto okrem merania kostnej denzity je nutné zamerať sa na iné rizikové anamnestické údaje, vyšetrenie kostného obratu – rýchlosti kostného odbúrania. V rámci diferenciálnej diagnostiky sekundárnej etiológie je nutné u pacientok s karcinómom prsníka vylúčiť generalizáciu základného ochorenia do skeletu. K tomu používame pomocné zobrazovacie metódy – röntgen, CT, MRI, gamagrafiu skeletu, vyšetrenie základného biochemického skríningu, krvného obrazu, sedimentácie erytrocytov, hormonálneho profilu a podľa anamnézy eventuálne aj ďalších parametrov. V ostatnom čase pri rozhodovaní o nutnosti medikamentózne liečby osteoporózy sa stále viac kladie dôraz práve na stanovenie komplexného rizika fraktúr. Všetkým pacientkam vzhľadom na riziko – čo liečba inhibítormi aromatázy je, odporúčame primeranú fyzickú aktivitu, substitúciu vápnika a D vitamínu, v prípade poklesu BMD na úroveň osteoporózy aj antiporotickú liečbu. Najčastejšie, aj pre možný antitumorózny a výrazný antiresorpčný efekt, sa používajú ako liek prvej voľby bisfosfonáty. Tie majú dáta na nie len zvýšenie kostnej denzity, ale aj na redukciiu vzniku patologických fraktúr.

Na vlastnom súbore pacientov sme sa snažili dokázať význam a zmysel vyšetovania kostnej denzity u pacientok s karcinómom prsníka liečených inhibítormi aromatázy. To, že je meranie kostnej denzity u onkologických pacientov oprávnené a dôležité, medzičasom potvrdilo i zaradenie merania kostnej denzity do odporúčaných štandardných postupov u pacientok s včasným karcinómom prsníka liečených inhibítormi aromatázy (štandardné postupy ASCO, ESMO, konsenzus dosiahnutý na významnom svetovom kongrese venovanom liečbe včasných štádií karcinómu prsníka – 10th St. Gallen Conference v roku 2007).

OSTEOPORÓZA INDUKOVANÁ ANTINÁDOROVOU HORMÓNOVOU LIEČBOU KARCINÓMU PROSTATY

B. Špániková, S. Špánik

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, LF UK Bratislava

Karcinóm prostaty je jedno z najčastejších malígnych ochorení. Ročne postihuje viac ako 100 000 mužov. Hormónová antiandrogénová liečba (antiandrogény a gonadotropín releasing hormone agonisty – GnRH agonisty) pre svoj priaznivý efekt a dobré výsledky sa používa čoraz častejšie. Zablokovanie tvorby testosterónu vedie k ovplyvneniu kostnej remodelácie, prevažuje kostná resorpcia nad novotvorbu kosti, čo vedie k poklesu kostnej hustoty, vzniku osteoporózy a riziku vzniku patologických fraktúr. Tie zhoršujú kvalitu života pacientov a vedú k vyššej mortalite.

Testosterón po transformácii na estrogény ovplyvňuje kostné tkanivo. Estrogény zvyšujú aktivitu osteoblastov a inhibujú ich apoptózu, blokujú osteoklastogenézu, zlepšujú resorpciu vápnika obličkami a črevom a nepriamo inhibujú formáciu osteoklastov cez TNF α , RANKL, IL 1 stimuláciou osteoklast – ihibičných faktorov TGF β .

Kým u zdravých mužov dochádza ročne k poklesu kostnej denzity o 0,5 %, u postmenopauzálnych žien o 2 % a pri liečbe karcinómu prsníka inhibítormi aromatázy klesá BMD o 2,4 % a u mužov na antiandrogénovej liečbe až o 4,7 %.

Ukazuje sa, že pokles kostnej denzity je závislý aj od dĺžky podávania hormonovej liečby. A po 9 mesiacoch liečby je pokles rovnaký ako u pacientov po totálnej orchiektómii.

Sú práce, napríklad Eriksonova, ktorá ukazuje pokles BMD po 12 mesiacoch po orchiektómii v oblasti proximálneho femuru o 9,6 % a v oblasti distálneho predlaktia o 4,5 %. Mailliefert sledoval pacientov liečených GnRH agonistami, u ktorých 12 mesačná liečba viedla k poklesu BMD v oblasti proximálneho femuru o 3,9 % a v lumbálnej chrbtici o 4,6 %, v práci Higana ročná liečba LHRH agonistami spôsobila pokles BMD v oblasti proximálneho femuru o 0,6 % a v oblasti lumbálnej chrbtice o 2,3 %. Hígano potvrdil pokles BMD po roku liečby LHRH agonistami a antiandrogénou liečbou v oblasti proximálneho femuru o 2,7 % a v lumbálnej oblasti o 4,7 %. Pokles BMD bol potvrdený vo všetkých sledovaných lokalitách, aj proximálnom femure, v lumbálnej chrbtici aj v oblasti distálneho predlaktia. Mortalita v dôsledku patologických fraktúr je dokonca vyššia u mužov ako u žien.

V starostlivosti o pacientov s onkologickými ochoreniami je dôležitá aj diferenciálna diagnostika osteoporózy a kostných metastáz. Využívajú sa pomocné zobrazovacie vyšetrenia – rtg, CT, MRI, gamagrafia skeletu a laboratórne vyšetrenia onkomarkerov.

V liečbe je indikovaná okrem substitúcie vápnika a D vitamínu aj antiporotická liečba. Bisfosfonáty redukujú vznik patologických zlomenín tým, že tlmia kostnú resorpciu. Majú aj možný antitumorózny efekt. V blízkej budúcnosti sa má dostať na trh denosumab – protilátka proti RANK – a nový modulátor estrogénových receptorov – toremifen, ktoré majú dôkaz redukcie vzniku vertebrálnych a aj nevertebrálnych fraktúr.

Karcinóm prostaty liečený hormónovou antinádorovou liečbou má v ranných štádiách dobrú prognózu a dlhoročné prežívanie a vzhľadom na riziko vzniku osteoporózy si zasluhuje pozornosť aj z pohľadu ochrany kostného tkaniva a starostlivosti osteológov.

VÝZNAM VÁPNIKA V KOSTNOM METABOLIZME A MOŽNÉ RIZIKÁ JEHO NADMERNÉHO PRÍVODU

K. Šteffiková, Z. Krivošíková, V. Spustová

Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

Biologický význam vápnika je všeobecne dobre známy. Potreba dostatku vápnika pre organizmus sa mení v závislosti od vývojového obdobia. Doposiaľ sa skôr zdôrazňovali výhody zvýšeného prívodu vápnika, ktorý upravuje jeho negatívnu bilanciu.

Najnovšie sa diskutuje o negatívnom vplyve zvýšeného prívodu vápnika pre jedincov s pozitívnou, alebo vyrovnanou bilanciou vápnika hlavne na cievy (zvýšená incidencia kalcifikácií a zvýšenie kardiovaskulárneho rizika). Vplyv zvýšeného prívodu vápnika na vaskulárny systém bol hodnotený len málo, lebo väčšina randomizovaných, kontrolovaných štúdií bola primárne zameraná len na BMD a riziko fraktúr.

Neexistujú dôkazy pre jednoznačný celkový benefit suplementácie vápnika, preto sa u populácie bez rizika osteoporózy odporúča prívod vápnika (potrava + suplementácia) 1 g na deň. Podľa konsenzu viacerých odborníkov sa pre ženy so zvýšeným rizikom osteoporózy a s rozvinutou osteoporózou odporúča denný prívod vápnika 1 000–1 200 mg spolu so suplementáciou 800 IU vitamínu D/deň. Možné riziko vyplývajúce zo suplementácie je potrebné zhodnotiť individuálne u každej pacientky.

Finančná podpora: APVT na základe zmluvy č. APVT-21-010104 a APVT-21-019702.

KOSTNÉ ZMENY U PACIENTOV S HEMOFÍLIU

E. Šteňová, B. Šteňo, A. Bátorová, D. Jankovičová, T. Prigancová, A. Badidová

FNSP Bratislava – Staré Mesto

Sekundárna osteoporóza je ochorenie charakterizované kostnými zmenami, ktoré sú podmienené prítomnosťou iného základného ochorenia. Pacienti s hemofiliou majú niekoľko predispozičných faktorov pre vznik osteoporózy. Hlavnými rizikovými faktormi pre redukciiu kostnej hustoty sú imobilizácia, resp. znížená fyzická aktivita a komorbidity, ako sú vírusová hepatitída B (HBV) a C (HCV), vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV). Podľa dostupných výsledkov celosvetovej literatúry sa nedá vylúčiť ani priamy účinok základného ochorenia na metabolizmus kosti, avšak tieto predpoklady sú ešte stále predmetom výskumu.

Cieľom našej práce bolo zistiť riziko vzniku osteoporózy u pacientov s hemofiliou.

Do sledovania bolo zaradených 25 pacientov z Národného hemofilického centra v Bratislave vo veku 18–62 rokov a 25 kontrolných jedincov s rovnakými charakteristikami. Pomocou celotelového denzitometra Hologic Delphi W sme vyšetrili kostnú hustotu (BMD) v oblasti chrbtice a proximálneho femuru a porovnali s výsledkami kontrolného súboru. Z laboratórnych parametrov sme sledovali markery kalciového a kostného metabolizmu v sére: kalcium (Ca-S), celková alkalická fosfatáza (ALP-S), 25-OH-vitamín D, C – terminálny telopeptid kolagénu typu I (CTx-S), N – terminálny propeptid kolagénu typ I (PINP-S).

Zistili sme signifikantne nižšie hodnoty BMD v oblasti krčka femuru u pacientov s hemofiliou ($0,885 \pm 0,150$

g/cm^2) v porovnaní s kontrolným súborom ($0,936 \pm 0,236 g/cm^2$). U 11 pacientov sme zistili normálnu kostnú hustotu podľa kritérií WHO a u 14 pacientov sme diagnostikovali osteopéniu. V skupine pacientov s hemofiliou sme zistili aj insuficienciu vitamínu D a potvrdili sme zvýšenú osteoresorpčnú aktivitu (CTx-S).

Na základe našich výsledkov môžeme predpokladať, že pacienti s hemofiliou majú zvýšené riziko vzniku osteoporózy. V rámci prevencie je potrebné zabezpečiť dostatočný príjem vápnika, je vhodná suplementácia vitamínom D a je nutné zdôrazniť potrebu pohybovej aktivity podľa závažnosti základného ochorenia.

Kľúčové slová: osteoporóza, hemofília, BMD, laboratórne markery kostného obratu

ODBORNÉ USMERNENIE MZ SR PRE DIAGNOSTIKU A LIEČBU GLUKOKORTIKOIDMI INDUKOVANEJ OSTEOPORÓZY

Vestník MZ SR, 2009, čiastka 51–53

S. Tomková, J. Payer, Z. Killinger, K. Brázdilová

Odborné usmernenie upravuje preventívne a liečebné opatrenia pri glukokortikoidmi indukovanej osteoporóze.

Čl. I. Predmet

Čl. II. Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza

- za rizikóvu dávku sa považuje: kumulatívna dávka 2,7 gramov prednizónu za rok, alebo 7,5 a viac miligramov prednizónu za deň, ktoré sa užívajú viac ako 3 mesiace.

Čl. III. Zdravotnícke zariadenia a kompetentný zdravotnícky pracovník

Čl. IV. Indikácia vyšetrovacích metód:

- celotelová denzitometria,
- laboratórne vyšetrenia.

Čl. V. Algoritmus liečby pri glukokortikoidmi indukovanej osteoporóze

- aplikovať všeobecné preventívne opatrenia,
- liečba podľa výsledku denzitometrie:
 1. ak je T skóre v oblasti chrbtice a femuru do mínus –2,0, zopakovať denzitometriu o rok;
 2. ak je T skóre chrbtice alebo femuru pod mínus 2,0 nasleduje liečba bisfosfonátmi;
 3. ak je T skóre chrbtice alebo femuru pod mínus 2,9, alebo je dokázaná osteoporotická fraktúra, nasleduje liečba teriparatidom.

Čl. VI. Algoritmus liečby mužov mladších ako 50 rokov a premenopauzálnych žien pri glukokortikoidmi indukovanej osteoporóze

- ako v predchádzajúcom článku, ale hodnotí sa Z skóre.

Čl. VII. Preventívne opatrenia

Čl. VIII. Účinnosť

Od 15. 11. 2009

RIZIKOVÉ FAKTORY OSTEOPORÓZY A VÝZNAM FRAX PRE LEKÁROV PRVÉHO KONTAKTU

S. Tomková, B. Suchá

Nemocnica Košice-Šaca, a. s., LF UPJŠ Košice

Úvod: Osteoporóza je ochorenie, ktoré je možné spoľahlivo diagnostikovať, liečiť a ktorému je možné predchádzať. Zlepšenie diagnostiky a včasná liečba osteoporózy by malo byť dôležitou otázkou pre lekárov prvého kontaktu.

Súbor: Táto práca sa zaoberá dotazníkovým prieskumom všeobecných vedomostí o osteoporóze a informovanosti

o indikáciách na denzitometrické vyšetrenie súboru 100 praktických lekárov.

Metodika: V rámci všeobecných vedomostí sme dotazníkom zisťovali: vedomosti o rizikových faktoroch osteoporózy, vedomosti o indikáciách na denzitometriu a aj vedomosti o epidemiologických údajoch osteoporózy.

Podrobne sa hodnotili metódy, ktoré používajú lekári prvého kontaktu na zhodnotenie rizika u jednotlivých pacientov, vrátane vedomosti o FRAXE.

Výsledky: Výsledky ukázali nedostatočné všeobecné vedomosti lekárov prvého kontaktu o osteoporóze. Štatisticky nevýznamné boli rozdiely ak sa porovnávalo pohlavie lekárov, dĺžka praxe a veľkosti obvodu, resp. porovnanie vidieka a mesta. Zistila sa nedostatočná informovanosť o indikáciách na osteologické vyšetrenie, resp. denzitometriu a nedostatočné využívanie dotazníkov na včasnú identifikáciu pacienta s rizikom osteoporózy vrátane FRAXU.

Záver: Výskum poukazuje na nutnosť zaradenia tejto problematiky do kontinuálneho postgraduálneho vzdelávania lekárov prvého kontaktu.

Kľúčové slová: osteoporóza, rizikové faktory osteoporózy, lekár prvého kontaktu, edukácia, FRAX

PREMENOPAUZÁLNA OSTEOPORÓZA

P. Vaňuga

Osteocentrum NEDÚ, n. o., Ľubochňa

Zlomeniny a nízka kostná hmota (BMD) sú menej časté u premenopauzálnych žien ako u žien po menopauze a sú zvyčajne pripisované sekundárnym príčinám, ako sú nedostatok estrogénov, anorexia, glukokortikoidná expozícia, hyperparatyreóza a ďalšie. Existujú prípady, kedy sa nám sekundárny pôvod osteoporózy zistiť nepodarí, vtedy sa jedná o idiopatickú osteoporózu.

Diagnostika premenopauzálny osteoporózy nie je jednoduchá. V prvom rade nie je bežné indikovať denzitometrické vyšetrenie v premenopauze. Ani v prípade nálezu zníženej BMD nemôžeme konštatovať osteoporózu, ale len „zníženú kostnú denzitu“. Údaje získané denzitometrickým vyšetrením zníženej kostnej denzity u mladšej ženy nie sú ani zďaleka tak užitočné pre určenie potreby liečby. Podľa BMD u premenopauzálny ženy nie je možné jasne predvídať riziká zlomeniny rovnako ako u žien po menopauze, pretože kvalitatívne je kost iná. Jednoznačne treba pátrať po sekundárnej príčine osteoporózy, rizikových faktoroch.

Liečba premenopauzálny osteoporózy spočíva najmä v úprave životosprávy, adekvátnemu príjmu kalcia v strave, dostatočnej saturácii vitamínu D, odstránení rizikových faktorov a liečbe základného ochorenia (ak je zistená sekundárna príčina). Indikácia špecifickej liečby vo fertilnom veku je veľmi problematická – chýbajú dáta pre (dlhodobú) liečbu. Výnimkou je liečba glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy, kde užívanie bisfosfonátov a teriparatidu bolo overené viacerými štúdiami.

ECHOARTROGRAFIA INZERČNÝCH TENDOPATIÍ RAMENA PŘI OSTEOPORÓZE

J. Vojtaššák, jun., J. Vojtaššák, sen.

Orthos Paidion, Bratislava, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

Úvod: Základným problémom u pacientov s osteoporózou sú fraktúry. Pacienti však majú aj bolesti, ktoré majú inú

príčinu ako fraktúra. Jednou z príčin bolesti sú inzerčné tendopatie ramena, ktoré je možné objektivizovať v rámci echoartrografie.

Súbor a metódy: Vykonalí sme od 2. 1. 2009 do 30. 4. 2010 echoartrografické vyšetrenie ramena u 116 pacientov s osteoporózou prístrojom Aloka Alpha 7. Pri echoartrografickom vyšetrení boli použité nasledovné funkcie: adaptív image processing, spatial compound, steering-based imaging, extended a wide field of view, E-flow doppler, 3D choartrografia – volumetrická, plošná, multiplanárna, niche mode, VOCAL.

Výsledky: V našom súbore išlo o zmiešané artrografické charakteristiky. Rozdelili sme ich podľa dominantných príznakov nasledovne:

Skupina I – inzerčné tendopatie s porušením štruktúry

U 39 pacientov (34 %) pacientov bol nález s maximom v oblasti m. supraspinatus: disorganizácia kolagénových vlákien, zvýšenie základnej mukoidnej substancie.

Skupina II – inzerčné tendopatie s porušením štruktúry a pozitívnu dopperovú aktivitou

U 24 pacientov (21 %): disorganizácia kolagénových vlákien, zvýšenie základnej mukoidnej substancie, náhodná neovaskularizácia, fokálne nekrózy, fibroartilaginozná metaplázia, kalcifikácie, intersticiálne trhliny, neovaskularizácia.

Skupina III – inzerčné tendopatie s porušením štruktúry a kalcifikátmi

U 19 pacientov (16 %): fibroartilaginozná metaplázia, kalcifikácie.

Skupina IV – inzerčné tendopatie s porušením štruktúry a ruptúrami

U 39 pacientov (29 %): fokálne nekrózy, intersticiálne trhliny.

Záver: Inzerčné tendopatie ramena pri osteoporóze je možné exaktne diagnostikovať echoartrograficky. Ide o nasledovné charakteristiky: disorganizácia kolagénových vlákien, zvýšenie základnej mukoidnej substancie, náhodná neovaskularizácia, fokálne nekrózy, fibroartilaginozná metaplázia, kalcifikácie, intersticiálne trhliny.

Na základe patologického nálezu sa určuje typ konzervatívne a operačnej liečby inzerčnej tendopatie a liečby osteoporózy.

PATOLOGICKÉ INTERAKCIE V SEGMENTE CHRBTICE – RIZKOVÝ FAKTOR ZLOMENÍN STAVCOV

Aplikovaná biomechanická analýza a riešenie

J. Wendlová

FNsP akademika L. Déreya, Bratislava

Na základe biomechanickej analýzy prinášame nový pohľad na patologické interaktívne vzťahy v základných funkčných motorických segmentoch chrbtice (stavec – platnička – stavec), ktoré zvyšujú riziko vzniku zlomenín osteoporotických stavcov. Klasifikujeme ich nasledovne: 1. degeneratívne zmeny medzistavcovej platničky (chondrosis) – 1a) pokles viskoelasticity platničky, 1b) vzostup napätia v tlaku a v ťahu v platničke. 2. osteoporóza stavcov – 2a) pokles pružnosti a pevnosti stavcov, 2b) fenomén lokálneho zvýšeného napätia v tlaku v mieste zlomeniny stavca. V mieste infrakcie alebo zlomeniny krycej platničky tela stavca vzniká locus minoris rezistencie, ktorý sa pri zaťažovaní chrbtice tlakovou silou podieľa na progresii lámania stavca

a jeho kompresii. Vzhľadom k tomu, že uvádzané rizikové faktory patria medzi ovplyvniteľné, navrhujeme preventívne opatrenia a metodický postup pri diagnostikovaní inkriminovaného segmentu.

TĚLESNÉ SLOŽENÍ A KOSTNÍ DENZITA U PACIENTŮ S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU DLOUHODOBĚ LÉČENÝCH GLUKOKORTIKOIDY

V. Zikán¹, M. Týblová², M. Luchavová¹, E. Havrdová², I. Raška¹, D. Michalská¹

¹3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha, ²Neurologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Úvod: U pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) přispívá k vyššímu riziku zlomenin fyzická inaktivita, dlouhodobá léčba glukokortikoidy (GK) nebo nedostatek vitamínu D. Glukokortikoidy a fyzická aktivita ovlivňují také tělesné složení a některé klinické studie poukázaly na vztah mezi kostní denzitou (BMD) a tukovou tkání a její distribucí. Tělesné složení ve vztahu k BMD a riziku zlomenin ale nebylo u pacientů s RS intenzivněji studováno. Cílem práce je zhodnotit tělesné složení u pacientů s RS (muži, premenopauzální a postmenopauzální ženy) ve vztahu k BMD, zlomeninám a dalším rizikovým faktorům zlomenin.

Metody: Tělesné složení (BMC, tělesný tuk a beztuková tělesná hmota) a VFA (vertebral fracture assessment) je hodnoceno pomocí dvouenergiové rentgenové absorpciometrie (DXA, Hologic Delphi), k hodnocení motorického deficitu využíváme stupnici KEDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale). Mnohonásobná regresní analýza je užitá pro hodnocení vztahů mezi BMD a měřenými parametry tělesného složení.

Výsledky: Předběžné výsledky svědčí pro významnou asociaci mezi tělesným tukem v oblasti trupu a BMD v oblasti proximálního femuru u premenopauzálních i postmenopauzálních žen. Beztuková tělesná hmota výrazně korelovala s KEDSS. První podrobnější zpracování výsledků bude dostupné během června 2010 a bude prezentováno v září 2010 v rámci mezinárodního osteologického kongresu v Bratislavě.

Závěr: Změny tělesného složení u pacientů s RS mohou mít negativní vliv na BMD a riziko zlomenin. Hodnocení tělesného složení by mohlo zlepšit predikci rizika zlomenin u pacientů s RS dlouhodobě léčených GK.

Práce byla podpořena grantem NS 10564-3 IGA MZ ČR.

Abecední seznam přednášejících

Příjmení	Jméno	Strana	Příjmení	Jméno	Strana
Bacmaňák	Stanislav	127	Michalská	Dana	131
Badidová	A.	129	Miklošková	Emília	120
Bátorová	Angelika	129	Mokáň	Marián	117
Bayer	Milan	115	Mrázová	Jana	116
Bitter	Karol	115	Novosad	Pavel	115, 117, 124
Bóday	Arpád	124	Payer	Juraj	115, 117, 119, 120
Brázdilová	Kristína	115, 129			121, 124, 129
Bubeníček	Petr	119	Pouzarová	Kateřina	126
Cibulková	Petra	124	Prigancová	Táňa	129
Čamborová	Petra	115	Raška	Ivan	125, 131
Dlesk	Anton	115	Rehák	Luboš	125
Đurišová	Elena	116	Resch	Heinrich	125
Fatrcová-Šramková	Katarína	115, 116	Rexa	Peter	116
Fojtík	Petr	124	Rexová	Elena	116
Franecková	Lenka	116	Rosa	Jan	119, 126
Havrlová	Eva	131	Rovenský	Jozef	126
Hlavatý	Tibor	120	Schudichová	Jela	127
Holáčiová	K.	120	Schwarzová	Marianna	116
Holzer	Gerold	117	Sladká	Lívia	127
Homerová	Zuzana	121	Smoterová	Janka	119
Horváth	Juraj	125	Spustová	Viera	121, 127, 129
Hrdý	Petr	124	Stančíková	Mária	126
Jackuliak	Peter	117	Suchá	B.	129
Jankovičová	Denisa	129	Šlechtická	Alena	119
Janura	Miroslav	117	Špánik	Stanislav	127, 128
Jenšovský	Jiří	118	Špániková	Beata	127, 128
Kanis	John A.	118	Štefíková	Kornélia	121, 129
Kasalický	Petr	119, 126	Šteňo	Boris	129
Killinger	Zdenko	115, 117, 119, 120	Šteňová	Emöke	129
		121, 124, 129	Šustrová	Mária	121
Křoc	Ján	119	Švác	Juraj	120
Kmečová	Zlata	120	Švorcová	Erika	127
Kolesárová	Anna	116	Tauš	Michal	126
Koller	Tomáš	115, 120	Tisovský	Peter	125
Kresanová	Ema	120	Tomková	Soňa	119, 124, 129
Krivošíková	Zora	121, 129	Tóth	Jozef	120
Kryškievicz	Edyta	122	Trnovská	Iveta	127
Kubincová	Ludmila	121	Týblová	Michaela	131
Kužma	Martin	121	Vaňuga	Peter	124, 130
Lakatos	Peter	122	Vojtaššák	Jozef jun.	130
Lalciková	Eva	119	Vojtaššák	Jozef sen.	130
Letkovská	Alexandra	123	Weiss	Peter	125
Lorenc	Roman S.	122	Wendlová	Jaroslava	130
Luchavová	Mária	131	Wild	Julia	125
Malá	Ivana	126	Wild	Julia	125
Málek	Zdenek	122	Zikán	Vít	131
Maresch	Peter	123	Zvarka	Jozef	116
Masaryk	Pavol	123, 126	Žabka	Martin	125