

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, Ph.D., Plzeň

Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

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

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc, Olomouc

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

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

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

Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR

Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A

Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR

Prof. Leon Sokoloff, M.D., Setauket, USA

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

VYDAVATEL



Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. s r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563

e-mail: redakce@trios.cz

Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Mgr. Hedvíka Nevečeřalová

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Pod 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 archivovány v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce obrazovou dokumentaci.

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



OBSAH

PŮVODNÍ PRÁCE

Vliv metoprololu na kostní tkáň u dospělých samců potkanů kmene Wistar

3

*I. Gradošová, K. Švejkovská, H. Živná, P. Živný,
E. Čermáková, A. Tichý, V. Palička*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Diagnostika a léčba kostnej choroby u pacientov s chronickým ochorením obličiek – osteoporóza alebo renálna osteodystrofia?

8

V. Spustová

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Pokročilá sekundární hyperparathyreóza při selhání ledvin – chirurgická či farmakologická léčba? – popis dvou případů

11

*M. Kubišová, R. Šafránek M. Ságová, J. Horáček,
M. Podhola, S. Dusilová Sulková*

Sklerostin – nový regulační marker kostního obratu a klíčový cíl v terapii osteoporózy

16

V. Cirmanová, L. Stárka

ZPRÁVA

11th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO) organizovaný společně International Osteoporosis Foundation (IOF) a European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO); 23.–26. 3. 2011, Valencie, Španělsko

20

M. Bayer

Nové knihy – doc. MUDr. Jaroslava Wendlová, PhD.: Biomechanical Variables in Assessment of Fracture Risk (Slovak epidemiological Studies) – recenze

23

J. Blahoš

INFORMACE

Ze světové literatury

24

Obrázek na titulní straně: Fraktura levého humeru při myelomu
[z archivu prim. MUDr. Františka Šenka]



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, Ph.D., 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., Ph.D., 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.,

Mgr. Hedvika Nevečeřalová

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.

Pod Děkankou 82, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: OMIKRON Praha, spol. s r. o.

Doudova 22, 147 00 Praha 4

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.



CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

- Effect of metoprolol on bone tissue in adult male Wistar rats** **3**
*I. Gradošová, K. Švejková, H. Živná, P. Živný,
 E. Čermáková, A. Tichý, V. Palička*

REVIEW

- Diagnosis and treatment of bone disease in chronic kidney patients – osteoporosis or renal osteodystrophy?** **8**
V. Spustová

SHORT COMMUNICATION

- Advanced secondary hyperparathyroidism in renal failure – surgical or pharmacological therapy? – Report of two cases** **11**
*M. Kubišová, R. Šafránek, M. Ságová, J. Horáček,
 M. Podhola, S. Dušilová, Sulková*

- Sclerostin – a new regulatory marker of bone turnover and a key target in the treatment of osteoporosis** **16**
V. Cíрманová, L. Stárka

NEWS

- 11th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO) organised together with International Osteoporosis Foundation (IOF) and European Society for Clinical and Economic Aspects of osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO); 23.–26. 3. 2011, Valencia, Spain** **20**
M. Bayer

- New books – doc. MUDr. Jaroslava Wendlová, PhD.: Biomechanical Variabels in Assessment of Fracture Risk (Slovak epidemiological Studies)** **23**
J. Blahoš

INFORMATION

- News from around the world** **24**

Cover page: Fracture of left humerus in the course of myeloma [file image]
 MUDr. František Šenk]

Vliv metoprololu na kostní tkáň u dospělých samců potkanů kmene Wistar

I. GRADOŠOVÁ¹, K. ŠVEJKOVSKÁ¹, H. ŽIVNÁ², P. ŽIVNÝ¹, E. ČERMÁKOVÁ³,
A. TICHÝ⁴, V. PALIČKA¹

¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN Hradec Králové,

²Vivárium a Radioizotopové laboratoře, LF UK a FN Hradec Králové, ³Oddělení výpočetní techniky, LF UK a FN Hradec Králové,

⁴Katedra radiobiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

SOUHRN

Gradošová I., Švejkovská K., Živná H., Živný P., Čermáková E., Tichý A., Palička V.: **Vliv metoprololu na kostní tkáň u dospělých samců potkanů kmene Wistar**

Cíl práce: Cílem studie bylo sledovat vliv často užívaného léčiva ze skupiny antihypertenziv – metoprololu (β_1 -selektivní blokátor adrenergických receptorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity) na kostní metabolismus u zdravých dospělých samců potkanů kmene Wistar.

Materiál a metody: Zdravým dospělým samcům potkanů kmene Wistar (240 ± 10 g) byl podáván metoprolol perorálně 1x denně žaludeční sondou po dobu 8 týdnů. Potkani byli rozděleni do 2 skupin po 8 zvířatech. Kontrolní skupině (KON) byla podávána *aqua pro injectione* (0,2 ml/100 g BW), experimentální skupině byl podáván metoprolol (MET; 0,5 mg v 0,2 ml *aqua pro inj.*/100 g BW) ve formě suspenze. Vyšetřovali jsme v séru ukazatel kostní resorpce: karboxyterminální telopeptid kolagenu I (ICTP) a ukazatele kostní novotvorby: osteokalcin (OC), kostní formu izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP) a aminoterminální propeptid prokolagenu typu I (PINP) pomocí metody ELISA. Z homogenátu kosti proximální části tibie byl stanoven BMP-2 metodou Western blot. Změřili jsme hustotu kostního minerálu (BMD) pomocí dvouenergievé rtg absorpciometrie (DXA) a na femurech jsme testovali mechanickou odolnost kostní tkáně.

Výsledky: U skupiny MET došlo po 8 týdnech k poklesu tlakové odolnosti krčku femuru o 21 % v porovnání s KON. Expres BMP-2 v kosti se zvýšila. V hodnotách BMD a koncentracích kostních markerů nebyly zaznamenány významné změny.

Závěr: Z našich výsledků vyplývá, že metoprolol ovlivňuje kostní tkáň u zdravých dospělých samců potkanů kmene Wistar snížením odolnosti kostní tkáně v oblasti krčku femuru a zvýšenou expresí BMP-2 v proximální části tibie.

Klíčová slova: metoprolol, kostní markery, DXA, testování mechanické odolnosti kostní tkáně, Western blot

SUMMARY

Gradošová I., Švejkovská K., Živná H., Živný P., Čermáková E., Tichý A., Palička V.: **Effect of metoprolol on bone tissue in adult male Wistar rats**

Objective: The study aimed at assessing the effect of a frequently used antihypertensive, metoprolol (a β_1 -selective blocker of adrenergic receptors devoid of internal sympathomimetic activity), on bone metabolism in healthy adult male Wistar rats.

Material and methods: Healthy adult male Wistar rats (240 ± 10 g) were administered metoprolol orally once daily by gastric tube for 8 weeks. The rats were divided into two groups of eight animals. The control group (CON) was given water for injection (0.2 mL/100 g BW) and the study group received metoprolol (MET; 0.5 mg in 0.2 mL of water for injection/100 g BW) in the form of a suspension. In the serum, a bone resorption marker carboxy-terminal telopeptide of collagen type I (ICTP) and bone formation markers osteocalcin (OC), alkaline phosphatase bone isoenzyme (BALP) and amino-terminal propeptide of type I procollagen (PINP) were assessed using the ELISA method. A bone homogenate from the proximal tibia was used to measure BMP-2 by the Western blot. Bone mineral density (BMD) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Mechanical resistance of bone tissue was tested on the femurs.

Results: In the MET group, resistance to pressure of the femoral neck decreased by 21 % after 8 weeks, as compared with the CON group. Expression of BMP-2 in the bone increased. No significant changes were observed in BMD and bone marker concentrations.

Conclusion: The results suggest that metoprolol affects bone tissue in healthy adult male Wistar rats by decreasing the resistance of bone tissue in the femoral neck and by increased expression of BMP-2 in the proximal tibia.

Keywords: metoprolol, bone markers, DXA, tests of mechanical resistance of bone tissue, Western blot

Osteologický bulletin 2011;16(1):3-7

Adresa: Mgr. Iveta Gradošová, Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, gradosovai@lfhk.cuni.cz

Došlo do redakce: 14. 1. 2011

Přijato k tisku: 13. 4. 2011

Úvod

Příčiny špatného stravování a nesprávného životního stylu vedou ke vzniku tzv. civilizačních chorob, mezi které patří mimo jiné také kardiovaskulární onemocnění (KVO) a osteoporóza. Vysoký krevní tlak je jednou z hlavních příčin vzniku KVO. Arteriální hypertenzi lze korigovat několika skupinami léků. Prozatím nebyla věnována velká pozornost skutečnosti, zda a jak tyto léky ovlivňují kostní metabolismus.

Kost je dynamický orgánový systém, který po celou dobu života jedince podléhá neustálé remodelaci, kterou regulují buňky kostní novotvorby – osteoblasty a kostní resorpce – osteoklasty. Vlivem různých léků může dojít k narušení správné remodelace kostní tkáně, vedoucí až ke vzniku osteoporózy. OP je definovaná podle Světové zdravotnické organizace jako progredující systémové onemocnění skeletu, charakterizované úbytkem kostní hmoty, spojené s poruchou mikroarchitektury kostní tkáně a její zvýšenou náchylností k frakturám [1]. Studie prováděné na zvířatech a klinické studie naznačují, že vysoký krevní tlak je spojován s abnormalitami v metabolismu vápníku, vedoucí k jeho ztrátám

močí, sekundárně k nárůstu produkce parathormonu a k zvýšenému uvolňování vápníku z kosti, což zvyšuje riziko vzniku osteoporózy [2,3,4].

Mezi antihypertenzní léčiva patří kromě jiných β -blokátory. Mechanismus účinku snižování krevního tlaku spočívá v tom, že β -blokátory snižují srdeční výdej v důsledku blokády srdečních β_1 -receptorů, což má za následek pokles srdeční frekvence a snížení kontraktility myokardu, a to vede ke snížení nároků myokardu na kyslík. Proto beta-blokátory mají současně antiarytmický a antiangiogenní účinek [5]. Metoprolol je lipofilní β_1 -selektivní blokátor adrenergních receptorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity a zmírňuje účinky zvýšené sympatomimetické aktivity nejen v srdci. Kardioselektivita metoprololu je nescifická, závisí na poměru afinity účinné látky k oběma typům receptorů [5]. Metoprolol až při vyšších dávkách blokuje β_2 receptory [5], které byly také identifikovány na buňkách osteoblastů a osteoklastů [6,7]. Aktivací sympatického nervového systému, ve kterém figuruje hormon leptin, dochází ke zvýšené produkci norepinefrinu v kostech, který inhibuje aktivitu osteoblastů přes β_2 -adrenergní receptory [7,8]. Tento fakt na-

značuje, že terapie beta-blokátory by měla mít pozitivní vliv na kostní metabolismus.

Mnohé práce naznačují, že beta-blokátory ovlivňují kostní metabolismus [9,10,11,12,13], ale dosud neexistuje jednotný názor, zda jsou prospěšné či nikoliv. Většina studií prokázala spíše pozitivní vliv beta-blokátorů na kostní tkáň snížením rizika fraktur [10,11,12,13] a zvýšením BMD [12]. Informací o vlivu metoprololu na kostní metabolismus je prozatím velmi málo [9,11].

Cílem naší studie bylo zjištění účinku metoprololu (0,5 mg/100 g BW) na kostní tkáň u zdravých dospělých samic potkanů kmene Wistar, sledováním ukazatelů kostního obratu: karboxyterminálního telopeptidu kolagenu I (ICTP), aminoterminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP), osteokalcinu (OC) a kostní izoformy alkalické fosfatázy (BALP) v séru.

Sledovali jsme i expresi kostního morfogenetického proteinu 2 (BMP-2) v kosti metodou Western blot, měřili hustotu kostního minerálu (BMD) a testovali mechanickou odolnost kostní tkáně.

Materiál a metody

Zvířata

Potkani byli chováni ve viváriu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové (LF UK HK). Protokol pokusu byl schválen Odbornou komisí na ochranu zvířat proti týrání LF UK HK (č. j. 2709/2009-30).

Tabulka 1

Koncentrace kostních markerů po 8 týdnech podávání metoprololu

Markery kostního obratu	aqua pro inj.	metoprolol	p
BALP (U/l)	12,54 (5,40–16,02)	10,54 (7,83–12,86)	0,66
OC (μ g/l)	211,05 (197,80–358,98)	282,28 (210,41–324,67)	0,66
PINP (μ g/l)	56,39 (43,84–68,34)	54,02 (36,43–54,02)	0,98
ICTP (μ g/l)	68,54 (59,97–73,01)	66,78 (54,93–70,55)	0,98

Tabulka 2

Vliv metoprololu na kostní minerální hustotu (BMD) měřenou pomocí dvouenergií rentgenové absorpciometrie (DXA) po 8 týdnech podávání; R1 = bederní obratle, R2 = ocasní obratle, R3 = femur

BMD (g/cm ²)	aqua pro inj.	metoprolol	p
R1	0,218 (0,213–0,234)	0,219 (0,199–0,227)	0,44
R2	0,218 (0,217–0,233)	0,229 (0,224–0,236)	0,19
R3	0,187 (0,175–0,210)	0,200 (0,193–0,206)	0,24

Tabulka 3

Výsledky testování mechanických vlastností kostní tkáně pravého femuru (*p < 0,05)

Měření	aqua pro inj.	metoprolol	p
Délka femuru (mm)	37,0 (37,0–38,0)	38,0 (37,0–38,0)	0,18
Průměr femuru (mm)	3,4 (3,4–3,5)	3,5 (3,4–3,5)	0,35
Three-point bending (N)	199,5 (184,3–205,0)	177,5 (171,5–197,5)	0,35
Maximální tlaková síla zlomení krčku femuru (N)	157,0 (150,8–175,0)	127,0 (111,8–141,8)	*0,002

V pokusu byli použiti dospělí samci potkanů kmene Wistar (Biotest, s. r. o., Konárovice, ČR) s tělesnou hmotností 240 ± 10 g na počátku pokusu a byli rozděleni do dvou skupin po 8 zvířatech. Potkani byli umístěni po 4 v plastových klecích a chováni za standardních podmínek (12 hodin světlo a 12 hodin tma, teplota 22 ± 2 °C, vlhkost vzduchu 30–70 %). Byli krmeni standardní laboratorní dietou (ST-1, VELAS, a. s., Lysá nad Labem, ČR) a pitnou vodou *ad libitum*.

Experiment

Metoprolol (Egilok, EGIS PHARMACEUTICALS PLC, Budapešť, Maďarsko) byl podáván 1x denně ve formě suspenze po dobu 8 týdnů žaludeční sondou. Suspenze byla připravena naředěním léku pomocí *aqua pro injectione* (Aqua, Fresenius Kabi Italia S. r. l., Verona, Itálie) a podávána v množství 0,2 ml/100 g BW potkana. Kontrolní skupině (KON) byla podávána *aqua pro inj.* a experimentální skupina potkanů dostávala metoprolol v dávce (MET; 0,5 mg/100 g BW).

Po 8 týdenní aplikaci metoprololu byla potkanům změřena v analogosedaci 0,5 mg/100 g BW midazolamu i.m. (MIDAZOLAM TORREX 5MG/ML; Torrex Chiesi Pharma GMBH, Vídeň, Rakousko) a 10 mg/100 g BW ketaminu i.m. (NARKAMON SPOFA 1%; SPOFA, a. s. Praha, ČR) kostní minerální hustota (BMD, g/cm²) pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA – Dual Energy X-ray Absorptiometry) na přístroji Hologic Delphi A v Osteocentru Fakultní nemocnice Hradec Králové. Kostní minerální hustota v oblasti bederních a ocasních obratlů a v oblasti femuru byla počítačově vyhodnocena pomocí příslušného softwarového programu pro malá zvířata (DXA, Hologic, MA, USA).

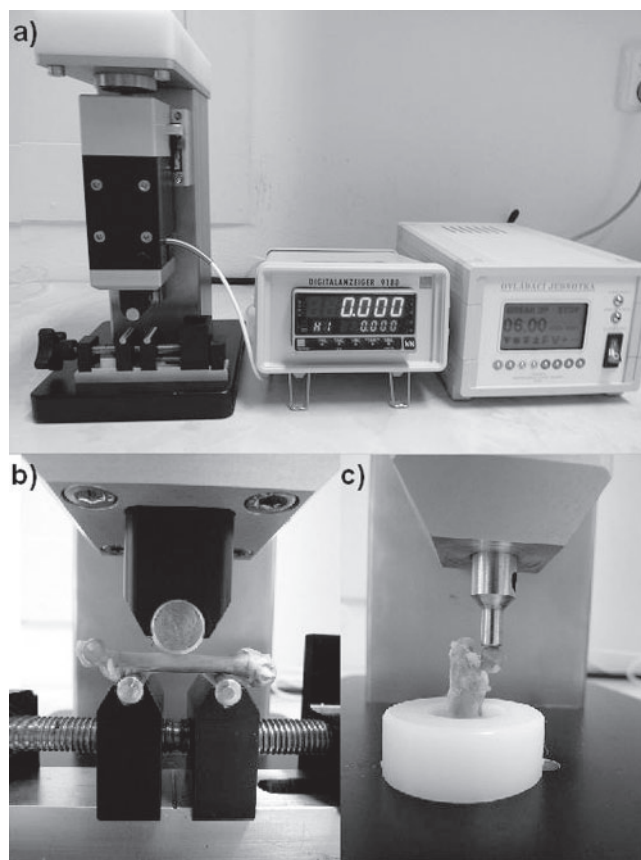
Zvířata byla následně usmrcena odběrem krve z bifurkace břišní aorty v éterové anestezii. V získaném krevním séru jsme stanovili koncentrace markerů kostního obratu – ICTP, PINP, OC a aktivitu BALP pomocí metody ELISA (Enzyme – Linked Immuno Sorbent Assay) s využitím kitů EIA firmy Immunodiagnostic Systems Ltd., Velká Británie (ICTP, RatLaps™ EIA, µg/l; OC, Rat-MID™ Osteocalcin EIA, µg/l; PINP, Rat/Mouse PINP EIA, µg/l) a Usclife Sciences & Technology Co., Ltd., Čína (BALP, Rat bone alkaline phosphatase, U/l).

Po usmrcení potkanů byly vyňaty oba femury, zabaleny do gázy zvlhčené fyziologickým roztokem a zmrazeny na -80 °C až do doby analýzy. Pravé femury byly využity k testování mechanické odolnosti kostní tkáně na speciálním elektromechanickém přístroji (Martin Košek & Pavel Trnečka, Hradec Králové, ČR) (obr. 1a). Před testováním jsme změřili délku a průměr femuru pomocí posuvného mikrometru (OXFORD 0-25MM 30DEG POINTED MICROMETER, Victoria Works, Leicester, Velká Británie). Kost byla položena na dva podpůrné body, vzdálené od sebe 18 mm. Femury byly lámány pomocí tříbodového testování (three-point bending) ve středu diafýzy v anteroposteriorním směru (obr. 1b). Kost byla nejprve vystavena počáteční síle do 10 N, a poté byl spuštěn elektromotor s snižující nerezový váleček s konstantní rychlostí 6 mm/min [14]. Po zlomení byly fotograficky zdokumentovány linie lomu femurů.

K testování tlakové odolnosti krčku femuru byla dále využita proximální část kosti. Diafýzu kosti jsme zalili samopolymerující adhezivní pryskyřicí na bázi metakrylátu (Spofacryl-SpofaDental, a. s.; Jičín, ČR) do speciální nádoby, a tím jsme kost zafixovali ve svislé poloze (obr. 1c). Opět byla použita počáteční síla do 10 N a konstantní rychlost posunu tlaku nerezové tyčky se zakulaceným koncem

Obr. 1

- Elektromechanický přístroj na testování mechanické odolnosti kostní tkáně.
- Testování tlakové síly pravého femuru v anteroposteriorním směru ve středu diafýzy pomocí three-point bending testu.
- Zafixovaná diafýza femuru ve speciální nádobce pomocí samopolymerující adhezivní pryskyřice, testování tlakové odolnosti krčku femuru.



Obr. 2

Vliv metoprololu na hladinu BMP-2 proteinu v proximální části tibie, KON = kontrolní skupina, MET = experimentální skupina, která dostávala metoprolol, BMP-2 = kostní morfogenetický protein 2



6 mm/min. Linie lomu krčku femurů byly fotograficky zdokumentovány. Maximální vynaložená síla (N) ke zlomení kostí – diafýzy a krčku femuru – byla zaznamenána měřící jednotkou (Digitalanzeiger 9180, Burster praezisiosmess-technik gmbh & co kg, Gernsbach, Německo).

Ze zvířat po usmrcení byly vyňaty obě tibiae, které byly použity pro stanovení hladiny proteinu BMP-2 metodou Western blot. Proximální část kosti (100 mg) jsme homogenizovali v 0,5 ml RIPA pufru (RIPA buffer, Sigma-Aldrich, USA) s přídatkem směsi proteázových inhibitorů (aprotinin 2 ug/ml, leupeptin 0,5 ug/ml, benzamidin 50 ug/ml – každý v množství 5 ul) na přístroji MagNA Lyser (Roche). Po změření koncentrace proteinů (25 ug) u jednotlivých vzorků byl připraven směsný vzorek tzv. pool z 8 zvířat (200 ug). Následovala elektroforéza SDS-PAGE (separace proteinů v polyakrylamidovém gelu v přítomnosti dodecylsírany sodného), přenos proteinů na polyvinylfluoridovou membránu (Bio-Rad) a imunodetekce BMP-2. Primární protilátka (Rabbit polyclonal to BMP-2, Abcam, Cambridge, Velká Británie) byla použita v ředění 1 : 250 a sekundární protilátka (Polyclonal Swine Anti-Goat, Mouse, Rabbit Immunoglobulins/Biotinylated, Dako, Glostrup, Dánsko) 1 : 1000. Takto označený BMP-2 byl vizualizován chemiluminiscenčně (ECL kit, Roche) s následnou expozicí filmu. Získaný obraz byl naskenován do počítače.

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena pomocí programu NCSS 2007 (Number Cruncher Statistical System, Kaysville, Utah, USA). Byl použit nepárový t-test k vyhodnocení BMD a Kolmogorov-Smirnov test k vyhodnocení kostních markerů. Výsledky jsou vyjádřeny jako medián a 25. a 75. percentil. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za signifikantní.

Výsledky

U potkanů, kterým byl podáván metoprolol (MET; 0,5 mg/100 g BW) nedošlo k statisticky významným změnám v koncentracích kostních markerů (*tab. 1*).

Ani vyhodnocením kostní minerální hustoty v oblasti bederních a ocasních obratlů a v oblasti femuru jsme nezaznamenali signifikantní změnu (*tab. 2*).

Pomocí three-point bending testu v oblasti diafýzy pravého femuru u skupiny MET nedošlo k statisticky významné změně tlakové síly v porovnání s KON. Testováním tlakové odolnosti krčku femuru u experimentální skupiny MET došlo k statisticky významnému poklesu o 21 % v porovnání s kontrolní skupinou (*tab. 3*). Linie lomu v oblasti diafýzy a krčku femuru, které byly posuzovány pouze vizuálně, se od sebe významně nelišily.

U skupiny MET po osmi týdnech podávání metoprololu došlo ke zvýšení exprese BMP-2 v proximální části tibiae v porovnání s KON (*obr. 2*).

Diskuze

Pro náš experiment jsme si zvolili metoprolol, jedno z nejčastěji předepisovaných léčiv ze skupiny beta-blokátorů. Vliv metoprololu na kostní metabolismus není dosud prozkoumán. V experimentu byli použiti zdraví dospělí samci potkanů, jejichž kostní metabolismus byl ovlivněn pouze

beta-blokátorem v relativně nízké dávce a v relativně krátkém čase – v porovnání s lidmi, kteří tyto léky užívají dlouhodobě a na jejichž kostní metabolismus navíc působí faktory jak neovlivnitelné, tak ovlivnitelné.

Rejnmark et al. (2004) zjistili, že u žen v perimenopauze došlo po podání beta-blokátorů, mezi kterými byl zahrnut i metoprolol, k trojnásobnému zvýšení rizika fraktury a k signifikantnímu poklesu osteokalcinu v porovnání s neléčenými ženami [9]. V našem experimentu jsme stanovovali změnu v hustotě kostního minerálu ve 3 oblastech kosti a neprokázali jsme statisticky významnou změnu po 8 týdnech podávání metoprololu. Ačkoli nedošlo ke změně v BMD, prokázali jsme statisticky významný pokles tlakové odolnosti krčku femuru v porovnání s kontrolní skupinou. Pomocí three-point bending testu nebyla zjištěna statistická významnost v tlakové síle ve střední oblasti diafýzy mezi skupinami. Naše výsledky naznačují, že dlouhodobé podávání metoprololu v dávce 0,5 mg/100 g BW ovlivňuje kostní tkáň a to především trabekulární část kosti, která je metabolicky aktivnější než kost kortikální i přesto, že naše výsledky nebyly potvrzeny vyšetřením BMD ani změnami sérových hladin kostních markerů a ani nebyly ověřeny histologickou analýzou. Metoprolol tedy nepotvrdil vliv na buňky osteoblastů. Lokálně v kosti došlo k znatelnému nárůstu exprese kostního morfogenetického proteinu 2 v proximální části tibiae. BMP-2 je růstový faktor, který umožňuje proliferaci a diferenciaci osteoblastů a novotvorbu kosti [15]. Domníváme se, že zvýšení syntézy BMP-2 je reakcí na změnu (zeslabení) trabekulární části kosti.

Podářilo se nám prokázat, že metoprolol má negativní vliv na mechanickou odolnost kostní tkáně. Naše práce nepodporuje hypotézu většiny prací [10,11,12,13], že β -adrenergní blokátory mohou snížit riziko vzniku zlomeniny a zvýšit BMD.

Studie byla provedena na zdravých potkanech. Do budoucna bude nutné tyto výsledky ověřit na potkanech obou pohlaví s hypertenzí a s indukovanou osteoporózou.

Závěr

Dlouhodobé užívání metoprololu v dávce 0,5 mg/100 g BW má negativní vliv na kostní metabolismus u dospělých samců potkanů kmene Wistar.

Metoprolol v podávané dávce signifikantně snížil tlakovou odolnost krčku femuru u experimentální skupiny a to i přesto, že došlo k zvýšení exprese BMP-2 v proximální části tibiae. Domníváme se, že následkem pravděpodobného zeslabení trabekulární části kosti došlo k zvýšené syntéze proteinu BMP-2 v kostní tkáni.

K potvrzení našich výsledků bude nutné další studium této problematiky.

Seznam zkratk:

BALP	kostní forma izoenzymu alkalické fosfatázy (bone alkaline phosphatase)
BMD	kostní minerální hustota (bone mineral density)
BMP-2	kostní morfogenetický protein 2 (bone morphogenetic protein 2)
BW	tělesná hmotnost (body weight)

DXA	dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (Dual-Energy X-ray Absorptiometry)
ELISA	enzymová imunoanalýza (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)
ICTP i. m.	karboxyterminální telopeptid kolagenu typu I intramuskulární
KON	kontrolní skupina
OC	osteokalcin
PINP	aminoterminální propeptid prokolagenu typu I
RIPA	Radio-Immunoprecipitation Assay
ST-1	standardní laboratorní dieta
SDS-PAGE	separace proteinů v polyakrylamidovém gelu v přítomnosti dodecylsírany sodného (sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis)
MET	metoprolol
NCSS	Number Cruncher Statistical System

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906, grantem Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a projektem Specifického vysokoškolského výzkumu 2010-62051. Střet zájmů žádný.

Literatura

1. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *American Journal of Medicine* 1991;94(6):646–650.

2. Hvarfner A, Bergström R, Mörlin C, Wide L, Ljunghall S. Relationships between calcium metabolic indices and blood pressure in patients with essential hypertension as compared with a healthy population. *J Hypertens* 1987;5(4):451–456.
3. Izawa Y, Sagara K, Kadota T, Makita T. Bone disorders in spontaneously hypertensive rat. *Calcif Tissue Int* 1985;37(6):605–607.
4. McCarron DA, Pingree PA, Rubin RJ, Gaucher SM, Molitch M, Krutzik S. Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension* 1980;2(2):162–168.
5. Vítovec J, Špinar J et al. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 2. vydání. Praha, Grada, 2004:248.
6. Robert E. Moore, Charles K. Smith II, Cathy S. Bailey, Edward F. Voelkel and Armen H. Tashjian Jr. Characterization of beta-adrenergic receptors on rat and human osteoblast-like cells and demonstration that beta-receptor agonists can stimulate bone resorption in organ culture. *Bone Miner* 1993;23(3):301–315.
7. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002;111(3):305–317.
8. Bonnet N, Pierroz DD, Ferrari SL. Adrenergic control of bone remodeling and its implications for the treatment of osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8(2):94–104.
9. Rejnmark L, Vestergaard P, Kassem M, Christoffersen BR, Kolthoff N, Brixen K, Mosekilde L. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. *Calcif Tissue Int* 2004;75(5):365–372.
10. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens* 2006;24(3):581–589.
11. Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA* 2004;292(11):1326–1332.
12. Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson GC. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2004;19(1):19–24.
13. Meisinger C, Heier M, Lang O, Döring A. Beta-blocker use and risk of fractures in men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Osteoporos Int* 2007;18(9):1189–1195.
14. Turner CH, Burr DB. Basic biomechanical measurements of bone: a tutorial. *Bone* 1993;14(4):595–608.
15. Katagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Dis* 2002;8(3):147–159.

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

V. SPUSTOVÁ

Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

SÚHRN

Spustová V.: **Diagnostika a liečba kostnej choroby u pacientov s chronickým ochorením obličiek – osteoporóza alebo renálna osteodystrofia?**

Poruchy minerálového a kostného metabolizmu sa vyvíjajú už vo včasných štádiách chronického ochorenia obličiek (CKD – Chronic Kidney Disease) 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 %, častejšie u starších pacientov, žien, diabetikov, u pacientov užívajúcich glukokortikoidy a dlhodobo dialyzovaných pacientov. U pacientov s pokročilejším CKD (stupeň 3–5D) sa kostná choroba manifestuje ako renálna osteodystrofia, ktorú je možné exaktne charakterizovať len kostnou biopsiou. Starší pacienti s postmenopauzálnou/senilnou osteoporózou majú často tiež CKD (stupeň 1, 2 alebo včasné štádium stupeň 3). Osteoporóza aj renálna osteodystrofia môžu viesť k zvýšeniu fragility kostí a fraktúram, ale majú rôzny patofyziologický vývoj. Z toho vyplývajú aj rozdielnosti v diagnostike a liečbe.

Kľúčové slová: chronické ochorenie obličiek, renálna osteodystrofia, osteoporóza

SUMMARY

Spustová V.: **Diagnosis and treatment of bone disease in chronic kidney patients – osteoporosis or renal osteodystrophy?**

Abnormalities of mineral and bone metabolism develop already in the early stages of chronic kidney disease (CKD) and progress with decline of kidney function. Bone disease may result in fractures, bone pain and deformities in growing children. Fractures occur in 47 % more commonly in elderly patients, in women, in diabetic patients, in those using glucocorticoids and in those with a longer exposure to dialysis. In CKD patients with advanced decline of renal functions (stages 3–5D), bone disease is characterized as renal osteodystrophy which can only be exactly diagnosed by bone biopsy. Elderly patients with postmenopausal or age related osteoporosis usually have CKD (stages 1, 2 or early stage 3) as well. Both osteoporosis and renal osteodystrophy may result in fractures but the pathophysiology is different. Therefore, different diagnostic and therapeutic approach should be accepted.

Keywords: chronic kidney disease, renal osteodystrophy, osteoporosis

Osteologický bulletin 2011;16(1):8–10

Adresa: Prof. MUDr. Viera Spustová, DrSc., Slovenská zdravotnícka univerzita, Oddelenie klinickej a experimentálnej farmakoterapie, Limbová 12, 833 03 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: viera.spustova@szu.sk

Došlo do redakcie: 14. 1. 2011

Prijato k tisku: 15. 4. 2011

Úvod

Poruchy minerálového a kostného metabolizmu sa vyvíjajú už vo včasných štádiách chronického ochorenia obličiek a progredujú s poklesom renálnych funkcií. Patogenéza je multifaktoriálna, zahŕňa hypokalciémiu, retenciu fosfátov, zníženie syntézy 1,25(OH)₂ vitamínu D (kalcitriol) a rezistenciu skeletu na kalciemický účinok parathormónu (PTH). Hypokalciémia, hyperfosfatémia a nízka koncentrácia kalcitriolu stimulujú syntézu a sekréciu parathormónu (PTH) v závislosti od poklesu renálnych funkcií. Sekundárna hyperparatyreóza (sHPT) je príčinou rozvoja závažných klinických komplikácií. Najdlhšie poznanou komplikáciou je renálna osteodystrofia, ktorá je prítomná u pacientov s chronickým ochorením obličiek už pred začiatkom dialyzačnej liečby. Ďalším závažným dôsledkom sHPT sú extraskeletálne kalcifikácie prítomné u približne 50 % pacientov pred začiatkom dialyzačnej liečby. Vaskulárne kalcifikácie zvyšujú riziko a závažnosť kardiovasku-

lárnych ochorení a významne sa podieľajú na kardiovaskulárnej morbidite a mortalite týchto pacientov.

Vzhľadom na komplexnosť zmien, ktoré sú vyvolané poruchou minerálového a kostného metabolizmu, sa prehodnotil termín „renálna osteodystrofia“ na termín CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders), ktorý popisuje široký klinický syndróm, ktorý sa vyvíja ako systémové ochorenie charakterizované kardiovaskulárnym ochorením, fraktúrami a vysokou mortalitou pacientov. CKD-MBD sa manifestuje zoskupením metabolických abnormalít, ktoré predstavujú – a) abnormality metabolizmu vápnika, fosforu, PTH, a/alebo vitamínu D, b) abnormality kostného obratu, mineralizácie, objemu, rastu a sily kosti, c) cieвне kalcifikácie alebo kalcifikácie mäkkých tkanív [1].

Klinický manažment CKD-MBD je zložitý, čo je dané komplexnosťou poruchy a jej progresiou v priebehu ochorenia. Takéto komplexné poruchy si vyžadujú často medziná-

rodne akceptované odporúčania. Posledné KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) odporúčania boli publikované v roku 2009 [2].

Pri hodnotení pacienta s chronickým ochorením obličiek (CKD) sa vychádza zo štádia ochorenia hodnoteného na základe glomerulovej filtrácie (*tabuľka 1*) [3]. Poruchy minerálneho metabolizmu začínajú už v štádiu 2, poruchy kostného metabolizmu sa manifestujú najčastejšie v štádiu 3 a viac.

Diagnostika

Podľa WHO klasifikácie sa osteoporóza diagnostikuje meraním denzity kosti. Toto však nie je dostatočné na hodnotenie kostných zmien u pacientov s pokročilejším štádiom renálneho ochorenia. Osteoporóza aj kostná choroba u pacientov s CKD vedú k zvýšenej fragilitate kosti a fraktúram [4,5,6], ale tieto ochorenia majú rozdielnú patofyziológiu. Väčšina literárnych prameňov charakterizuje kostnú zložku CKD-MBD na základe kostného obratu. Kostná choroba s vysokým kostným obratom je vyvolaná sHPT, čo vedie k zvýšenej resorpcii kosti a v pokročilých štádiách k osteitís fibrosa cystica. Kostná choroba s nízkym kostným obratom je charakterizovaná osteomaláciou (deficit vitamínu D, v minulosti hliníkom vyvolaná osteomalácia) a adynamicou kostnou chorobou, ktorej etiológia nie je dostatočne objasnená. Často sa vyskytujú zmiešané formy kostných zmien so znakmi vysokého kostného obratu a mineralizačnými defektmi. Spektrum kostných zmien sa mení podľa štádia CKD a spôsobu liečby [2].

Väčšina pacientov s postmenopauzálnou alebo senilnou osteoporózou má tiež včasné štádia CKD [7]. Prekrývanie osteoporózy a CKD je zapríčinené hlavne tým, že strata kostnej denzity aj pokles renálnych funkcií súvisia predovšetkým s vekom. Kostné zmeny u pacientov s CKD v štádiách 1, 2 a v skorom štádiu 3 môžeme hodnotiť ako u bežnej populácie, teda na základe merania BMD a pomenovať ich ako osteopéniou alebo osteoporózou. KDIGO odporúčania na diagnostiku a liečbu CKD-MBD sa týkajú hlavne štádií CKD 3–5D [2].

U pacientov s CKD stupeň 3–5D s verifikovaným CKD-MBD meranie BMD môže byť len pomocným vyšetrením, lebo neodráža riziko fraktúr ako u bežnej populácie a tiež neodráža typ renálnej osteodystrofie. Z neinvazívnych metód hodnotenia kostného obratu sa u týchto pacientov odporúča meranie intaktného PTH (iPTH) a kostného izoenzymu ALP alebo celkovej ALP. Žiaľ, výpovedná hodnota iPTH vo vzťahu ku kostným zmenám je obmedzená. Pacienti môžu mať normálny, alebo znížený kostný obrat aj pri vysokej koncentrácii iPTH. V klinickej praxi je potrebné skôr sledovať trendy zmien iPTH, než individuálne hodnoty iPTH v súčinnosti s aktivitou ALP. Hodnotenie kostných markerov vo vyšších štádiách CKD je otáznou pre možnosť ich hromadenia v krvi, v dôsledku nedostatočnej renálnej eliminácie. Dodnes nebol nájdený žiadny hodnoverný biomarker histopatologických kostných zmien u pacientov vo vyšších štádiách CKD, preto zlatým štandardom stále zostáva kostná biopsia. Odporúča sa vykonať u pacientov s CKD stupeň 3–5D pri nevyvetliteľných fraktúrach, perzistentnej bolesti kostí, nevyvetliteľnej hyperkalcémii, novej hliníkovej toxicite, alebo pred zahájením liečby bisfosfonátmi.

Liečba

Primárna osteoporóza sa vyvíja ako dôsledok starnutia a približne 85 % starších žien s postmenopauzálnou osteoporózou má CKD [7]. Ide predovšetkým o CKD stupeň 1 a 2. U týchto pacientov s osteoporózou a/alebo vysokým rizikom vzniku fraktúr podľa WHO kritérií sa odporúča liečba ako u bežnej populácie.

Je otáznou, či môžeme použiť termín „osteoporóza“ aj u pacientov s CKD stupeň 3–5D s biochemickými známkami CKD-MBD a nízkou BMD a/alebo rizikom vzniku fraktúr. Stále to je otázka odborných diskusií. Ako renálne ochorenie progreduje, menia sa aj kostné zmeny z primárnej osteoporózy na renálnu osteodystrofiu. Progresa ochorenia je variabilná a predpokladá sa, že tieto zmeny začínajú v druhej polovici štádia 3, t.j. pri glomerulovej filtrácii menej ako 0,75 ml/s, kedy sa začínajú prejavovať biochemické známky CKD-MBD. Výsledky klinických štúdií zameraných na prevenciu fraktúr u pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je možné generalizovať na CKD pacientov. Dostupné sú len *post hoc* analýzy veľkých randomizovaných klinických štúdií s bisfosfonátmi, teriparatidom a raloxifénom, ktoré zahŕňujú hlavne pacientky s CKD v štádiu 3. Pre pacientov s CKD v štádiu 4–5D však nie sú dostupné žiadne klinické údaje o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti uvedenej liečby. Štandardný terapeutický prístup je u týchto pacientov zameraný na úpravu poruchy minerálneho a kostného metabolizmu a pozostáva z ovplyvnenia všetkých hlavných patogenetických faktorov vyvolávajúcich sHP (hypokalcémia, retencia fosfátov, nedostatok natívneho vitamínu D a nízka koncentrácia kalcitriolu). Manažment liečby závisí nielen od bilancie minerálov a koncentrácie iPTH, ale aj od prítomnosti vaskulárnych kalcifikácií, celkového klinického stavu pacienta (kardiovaskulárne ochorenia, diabetes, nutricia, inflamácia, atď.) a je mimo rámec tohto prehľadu.

Skúsenosti s vybranými skupinami antiporotík u pacientov s CKD možno zhrnúť nasledovne:

Bisfosfonáty efektívne znižujú fraktúry kostí u pacientov s osteoporózou. Je však potrebné poukázať na niekoľko významných skutočností vo vzťahu k CKD. U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa približne polovica viaže v kosti a druhá polovica podanej látky sa v priebehu niekoľkých hodín vylúči obličkami. Takže väčšina tkanív má minimálnu expozíciu k lieku. Nie sú štúdie zamerané na efektívnosť liečby bisfosfonátmi u pacientov s CKD. Určité informácie prinášajú *post hoc* analýzy klinických štúdií u pacientov s osteoporózou [8,9]. Napriek vylúčeniu pacientov s ochorením obličiek, *post hoc* analýzy ukázali, že časť žien mala vekom zníženú funkciu obličiek CKD stupeň 3 až 4 bez známok CKD-MBD, teda PTH a ALP boli v norme. U týchto pacientok sa zistilo podobné zlepšenie BMD a zníženie relatívneho rizika fraktúr ako u pacientok s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s CKD 4–5D sa v malej štúdií zistilo, že by mohli vyvolávať adynamickú kostnú chorobu. Zatiaľ nie je k dispozícii jednoznačný doklad o škodlivosti bisfosfonátov v štádiu 4–5D. Predpokladá sa, že by mohli mať priaznivý účinok u pacientov s nízkou BMD a vysokým kostným obratom pri dobre kontrolovanom PTH a mineráloch.

Tabuľka 1
Definícia chronického ochorenia obličiek podľa K/DOQI [3]

Štádium	Popis	GF/ml/s/1,73 m ²
1	Obličkové poškodenie s normálnou alebo zvýšenou GF	≥ 1,5
2	Obličkové poškodenie s mierne zníženou GF	1,0–1,49
3	Stredné zníženie GF	0,5–0,99
4	Závažné zníženie GF	0,25–0,49
5 (5D)	Zlyhanie obličiek	< 0,25 (resp. dialýza)

GF = glomerulová filtrácia

Chronické ochorenie obličiek (CKD) sa definuje podľa odporúčaní K/DOQI ako poškodenie obličiek trvajúce viac ako 3 mesiace so štrukturálnymi zmenami alebo funkčnými zmenami s/alebo bez poklesu GF a manifestuje sa patologickými abnormalitami alebo markermi poškodenia obličiek (krvné a močové analýzy, zobrazovacie metódy). V prípade, že je funkcia obličiek menej ako 1 ml/s, môže byť stanovená diagnóza CKD aj bez dokladov o poškodení obličiek.

Teriparatid – ľudský rekombinantný PTH má na rozdiel od všetkých ostatných antiporotík anabolický účinok. Podobne ako u bisfosfonátov, *post hoc* analýzou veľkej klinickej štúdie (Fracture Prevention Trial) [10] sa ukázala efektívnosť liečby u pacientov s CKD 2–3 s normálnou koncentráciou PTH. Žiadne údaje nie sú k dispozícii u pacientov s CKD 3 s biochemickými abnormalitami a u štádia 4–5. Teoreticky sa predpokladá, že by sa mohla exacerbovať hyperparatyreóza a anabolický účinok nevyváži katabolický účinok. Navyše pri skeletálnej rezistencii sa intermitentný účinok nemusí prejaviť vôbec.

Raloxifén – podobne ako s bisfosfonátmi, aj s raloxifénom je dostupná len jedna *post hoc* analýza klinickej štúdie u postmenopauzálnych žien [11]. Do štúdie boli zaradené postmenopauzálny ženy s kreatinínom menej ako 225 μmol/l a normálnou koncentráciou PTH. Dodatočne sa kalkulovala glomerulová filtrácia. Raloxifén bol efektívny vo zvyšovaní BMD a znižovaní fraktúr stavcov porovnateľne u postmenopauzálnych žien s normálnou funkciou obličiek aj s CKD bez známk MBD. Z fyziologického pohľadu sa očakáva, že raloxifén môže byť vhodný aj u postmenopauzálnych žien s CKD-MBD a zníženie rizika karcinómu prsníka je len ďalší benefit. Raloxifén však zvyšuje riziko tromboembolizmu. Preto sú potrebné väčšie štúdie, aby sa zistilo riziko tromboembolizmu alebo trombózy vaskulárneho prístupu u postmenopauzálnych žien s CKD v štádiu 5D. Najvýznamnejšie je, že pacienti zaradení do MORE štúdie nemali CKD-MBD, a preto nie je možné extrapolovať efektívnosť liečby na pacientky s CKD3–5D s MBD, u ktorých môže byť kvalita kosti zmenená z iných príčin než deficitu estrogénov.

Do budúca sa odporúča pre všetky možnosti liečby vykonať randomizované, placebo kontrolované klinické štúdie u žien a mužov s CKD štádium 4–5D so zameraním na sérovú koncentráciu PTH, fosforu, vápnika, ALP, incidencie fraktúr a vaskulárnych kalkifikácií. Aspoň časť pacientov by mala mať vyšetrenú kostnú biopsiu.

Záver

U pacientov s CKD porucha minerálneho metabolizmu vedie k rozvoju kostného ochorenia, ktoré je súčasťou kli-

nického syndrómu, ktorý sa vyvíja ako systémové ochorenie charakterizované kardiovaskulárnym ochorením, fraktúrami a vysokou mortalitou pacientov. Je potrebné si uvedomiť, že veľa pacientov s postmenopauzálnou alebo senilnou osteoporózou má tiež včasné štádiá CKD (štádium 1, 2 a skoré štádium 3) s prítomnými biochemickými abnormalitami charakterizujúcimi CKD-MBD. Dôsledkom patofyziologických a diagnostických odlišností medzi osteoporózou a CKD-MBD nízka hodnota kostnej denzity na základe vyšetrenia BMD definuje osteoporózu len u pacientov s CKD stupeň 1–3. U pacientov s vyššími štádiami CKD a s nízkou BMD môžeme definovať ochorenie len ako CKD-MBD s nízkou BMD.

Prednesené na 13. kongrese slovenských a českých osteológov v Bratislave 9. 9. 2010.

Literatúra

- Moe SM, Drüeke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76, Suppl 113:S1–S130.
- National Kidney Foundation. K/DOQI, clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39, Suppl 1:S51–S266. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm
- Alem AM, Sherrard DJ, Gillem DL et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:396–399.
- Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115–1121.
- Stehman-Breen CO, Sherrard D, Walker A et al. Racial differences in bone mineral density and bone loss among end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:941–946.
- Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh Jr PF et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* 2003;14:570–576.
- Miller PD, Roux C, Boonem S et al. Safety and efficacy of risendronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005;20:2105–2115.
- Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2007;22:503–508.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–1441.
- Ishani A, Blackwell T, Jamal SA et al. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1430–1438.

Pokročilá sekundární hyperparathyreóza při selhání ledvin – chirurgická či farmakologická léčba? – popis dvou případů

M. KUBIŠOVÁ¹, R. ŠAFRÁNEK¹, M. SÁGOVÁ², J. HORÁČEK³,
M. PODHOLA⁴, S. DUSILOVÁ SULKOVÁ⁵

¹Hemodialyzační oddělení, Klinika gerontologická a metabolická, LF UK a FN Hradec Králové,

²Fresenius Medical Care – DC, Praha,

³II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové, ⁴Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové

⁵Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

SOUHRN

Kubišová M., Šafránek R., Ságová M., Horáček J., Podhola M., Dusilová Sulková S.: **Pokročilá sekundární hyperparathyreóza při selhání ledvin – chirurgická či farmakologická léčba? – popis dvou případů**

Kazuistické sdělení popisuje dva odlišné případy chronicky dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparathyreózou, u kterých byl zvolen rozdílný typ terapie. V prvním případě pacient i přes vyšší operační riziko podstoupil paratyreoidektomii, která byla zvolena zejména s ohledem na klinické obtíže. Po operativním odstranění příštítných tělísek se nejen upravila koncentrace PTH v séru, ale vymizela i celá řada subjektivních příznaků. Naopak, ve druhém případě kombinovaná farmakoterapie dlouhodobě postačovala ke kontrole koncentrací kalcia, fosforu i PTH v séru a pacient zůstal asymptomatický.

Klíčová slova: sekundární hyperparathyreóza, paratyreoidektomie, selhání ledvin

SUMMARY

Kubišová M., Šafránek R., Ságová M., Horáček J., Podhola M., Dusilová Sulková S.: **Advanced secondary hyperparathyroidism in renal failure – surgical or pharmacological therapy? – Report of two cases**

The case report describes two different cases of chronic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism, for each of whom a different type of therapy was selected. The first patient, despite a higher operative risk, underwent parathyroidectomy, selected mainly with respect to clinical problems. After the parathyroid glands were surgically removed, not only serum PTH levels returned to normal but many symptoms disappeared. In the other case, by contrast, long-term combined pharmacotherapy was sufficient to control serum calcium, phosphorus and PTH and the patient remained asymptomatic.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, renal failure

Osteologický bulletin 2011;16(1):11–15

Adresa: Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., Klinika nefrologie IKEM, Videňská 1958, 140 21 Praha 4, e-mail: sulkovas@gmail.com

Došlo do redakce: 16. 11. 2010

Přijato k tisku: 5. 5. 2011

Úvod

Sekundární hyperparathyreóza (SHPT) je doprovodnou komplikací chronického selhání ledvin. Vzniká již v časných stádiích chronických nemocí ledvin (CKD, chronic kidney disease), kdy klesá eliminace fosfátů a současně se snižuje tvorba kalcitriolu v ledvinách [1]. Vysoká koncentrace parathormonu (PTH) v séru při SHPT je kombinací tří komponent: vystupňované tvorby i sekrece PTH a obvykle i hyperplázie příštítných tělísek (PT). Charakteristická je kvantitativní i kvalitativní porucha receptorů pro vitamín D (VDR) i receptorů pro kalcium (CaR, calcium sensing receptor): s progresí SHPT se tělíska zvětšují (hyperplazie), ale denzita VDR i CaR klesá a je snížena i jejich vazebná aktivita [2].

Klinická manifestace SHPT zahrnuje nejen projevy kostní nemoci s vysokým kostním obratem, ale i řadu jiných důsledků abnormalit v metabolismu kalcia a fosforu, včetně

např. kalcifikací v měkkých tkáních (zejména cévních a srdečních) či nekrotických ulcerací kůže.

Prevence a léčba sekundární hyperparathyreózy je nedílnou součástí péče o pacienty se selháním ledvin. I když současná farmakoterapie umožňuje snížit tvorbu i sekreci parathormonu (aktivátory VDR, kalcimimetika) a vazače fosfátů v zažívacím traktu spolu s optimální dialyzační strategií upraví hyperfosfatémii, v některých případech je stále nutná parathyreoidektomie. Operační řešení však představuje samo o sobě riziko, a tak je volba konzervativní či operační strategie vždy pečlivě zvažována.

Uvádíme popis dvou případů pokročilé SHPT u dialyzovaných pacientů. V prvním pacient i přes vyšší operační riziko podstoupil paratyreoidektomii, která byla zvolena zejména s ohledem na klinické obtíže. Po operativním odstranění příštítných tělísek se nejen upravila koncentrace PTH v séru, ale vymizela i celá řada subjektivních příznaků, kte-

ré pravděpodobně souvisely s předchozí vystupňovanou aktivitou příštítných tělísek a vysokou koncentrací PTH v krvi. Naopak, ve druhém případě kombinovaná farmakoterapie dlouhodobě postačovala ke kontrole koncentrací kalcia, fosforu i PTH v séru a pacient zůstal asymptomatický.

Popis prvního případu:

Kazuistika popisuje klinickou manifestaci a léčbu sekundární parathyreózy u pacienta (muž, narozen 1951) léčeného v pravidelném hemodialyzačním programu pro chronické selhání ledvin od května 2005. Základní diagnózou je diabetická nefropatie (diabetes mellitus 2. typu od roku 1994) v kombinaci s agenezí levé ledviny.

V roce 2008 pacient prodělal akutní infarkt myokardu s implantací stentu do pravé koronární arterie. Ve stejném roce byl resuscitován pro kardiopulmonální zástavu při fibrilaci komor, s následnou implantací ICD (implantabilní kardioverter defibrilátor). Dále byl léčen pro refluxní esofagitidu, sekundární hypertenzi a sekundární renální anémii.

Zvolený dialyzační režim je on-line hemodiafiltrace 3x týdně 4,5 hodiny, s adekvátní eliminací (eKt/V 1,4), bez komplikací. Koncentrace kalcia v dialyzačním i substitu-

ním roztoku byla 1,5 mmol/l (jedná se o kalcium difusibilní).

Sekundární hyperparathyreóza byla až do poloviny roku 2008 dobře kontrolována kombinovanou farmakologickou léčbou (*tabulka 1*). Od prvního roku dialyzační terapie do konce roku 2006 byl pacient léčen kalcitriolem 0,25 µg per os 1x denně. V první polovině roku 2007 byl kalcitriol vysazen a do léčby byl zařazen cinacalcet hydrochlorid v dávce 30 mg denně per os. Vzhledem k horší gastrointestinální toleranci (nauzea) bylo podávání kalcimimetika několikrát krátkodobě přerušeno a v květnu 2008 ukončeno (s krátkým obdobím dalšího užívání v roce 2009). Nejnížší dokumentovaná kalcémie v průběhu léčby byla 1,9 mmol/l, a to jen jednorázově, jinak byla kalcémie v normě (a celkově nižší, než při léčbě kalcitriolem).

Ke snížení vstřebávání fosforu v zažívacím traktu byl podáván nekalciový vazač – sevelamer hydrochlorid v dávkách 2 400–4 800 mg podle aktuální fosfatémie a gastrointestinální tolerance.

Od května 2008 postupně stoupá koncentrace PTH (*tabulka 1* a *tabulka 2*). Do terapie byl zařazen parikalцитol v dávce 5 µg třikrát týdně i. v. (tj. do návratového krevního

Tabulka 1
Pacient 1 – Průběh hodnot Ca, P, PTH a souběžná farmakologická léčba do konce roku 2008

Období	Koncentrace fosforu v séru (mmol/l)	Koncentrace kalcia v séru (mmol/l)	Koncentrace PTH v séru (pg/ml)	Léčba
09/2006	2,7	2,7	233	Sevelamer + kalcitriol
12/2006	2,0	2,3	341	Sevelamer + kalcitriol
04/2007	1,8	2,2	66	Sevelamer + cinacalcet
10/2007	1,7	2,4	345	Sevelamer
02/2008	1,4	1,9	280	Sevelamer + cinacalcet
04/2008	1,5	2,2	148	Sevelamer + cinacalcet
06/2008	1,5	2,3	449	Sevelamer
10/2008	1,4	2,3	518	Sevelamer + parikalцитol

Tabulka 2
Pacient 1 – Průběh hodnot Ca, P, PTH a souběžná farmakologická léčba od počátku roku 2009

Období	Koncentrace fosforu v séru (mmol/l)	Koncentrace kalcia v séru (mmol/l)	Koncentrace PTH v séru (pg/ml)	Léčba
01/2009	2,3	2,5	945	Sevelamer + parikalцитol
03/2009	1,6	2,4	796	Sevelamer + parikalцитol
04/2009	2,2	2,4	1 530	Sevelamer + parikalцитol
05/2009	1,7	2,4	464	Sevelamer + parikalцитol + cinacalcet
06/2009	1,7	2,2	194	Sevelamer + parikalцитol
07/2009	2,1	2,0	126	Sevelamer + parikalцитol
08/2009	2,4	2,3	147	Sevelamer + parikalцитol
09/2009	2,2	2,3	94	Sevelamer + parikalцитol

dialyzačního setu na konci hemodialýzy), za kontrol koncentrací fosforu a kalcia v séru. Přesto koncentrace sérového PTH postupně stoupaly až na nejvyšší zachycenou hodnotu 1 530 pg/ml. V daném období se kalcémie pohybuje mezi 2,4 až 2,5 mmol/l, fosfatémie kolísá mezi 1,6 až 2,3 mmol/l a maximální hodnota celkové ALP byla 1,1 ukat/l.

Od počátku roku 2009 pacient udává mnohočetné a málo specifické subjektivní obtíže, jejichž tíže postupně narůstá. Dominuje únava, nespavost, výrazné omezení denní aktivity, zažívací obtíže (zejména nadýmání a nechutenství), neurčité bolesti svalů a kostí, zhoršení hybnosti. Z dříve naprosto samostatného a soběstačného pacienta se stává během několika měsíců pacient jen obtížně mobilní, neso- běstačný, vyžadující k denním aktivitám asistenci druhé osoby. Komplexní interní vyšetření (včetně gastroscopie) neukázalo žádnou novou či akcentovanou abnormalitu a neobjasnilo příčinu těchto obtíží, funkce ICD byla správná, ejekční frakce 30%, tj. bez zhoršení oproti předchozímu vyšetření.

Při ultrazvukovém vyšetření krku v květnu 2009 byla popsána tři suspektní zvětšená příštítná tělíska. Jejich rozměry byly 8 x 6 x 9 mm (kalkulovaný objem 0,2 ml), 8 x 7 x 17 mm (0,5 ml) a 8 x 8 x 12 mm (0,4 ml).

Vzhledem k eskalaci subjektivních stesků a objektivní poruchy hybnosti, které byly po vyloučení jiných příčin pracovním hodnoceny jako možné projevy akcentované hyperparathyreózy, bylo zvažováno operativní řešení, a to i přes přidružené interní komplikace. Ve spolupráci s kardiologem byla indikována a v polovině června 2009 provedena chirurgická parathyreoidektomie všech tří sonograficky identifikovaných tělísek. Jejich lokalizace i velikost odpovídala sonografickému popisu (průměr dvou tělísek 15 mm, třetí tělísko 10 mm). Patologem byl preparát hodnocen jako hyperplastické příštítné tělísko ložiskově vykazující onkocytární diferenciaci (obrázek 1).

Pooperační průběh byl nekomplikovaný (celková doba hospitalizace byla 10 dní), postačovala substituce kalcia per os v denní dávce 1 000 mg. Před operací byla hodnota ionizovaného kalcia 1,12 mmol/l, při dimisi 1,09 mmol/l.

Během několika dní po operaci ustoupily bolesti svalů a kostí, zlepšila se hybnost a funkční zdatnost, pacient se opět stal soběstačným a plně zvládal běžné denní aktivity.

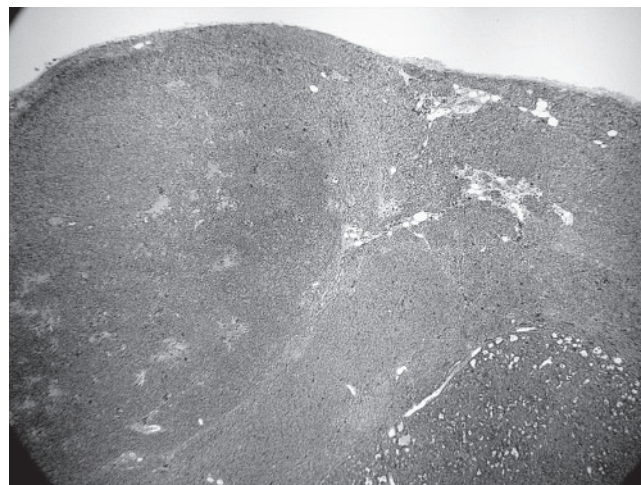
Zvýšila se chuť k jídlu a postupně i tělesná hmotnost. Zřetelné bylo i zlepšení psychické. V následujících týdnech po parathyreoidektomii pokračuje léčba malými dávkami VDR aktivátorů a vazači fosfátů (nadále sevelamer 2 400 mg denně per os). Půl roku po parathyreoidektomii je kalcémie 2,2 mmol/l, fosfatémie 1,01 mmol/l a koncentrace PTH v séru 240 pg/ml.

Popis druhého případu:

Muž (narozen 1952) v pravidelném hemodialyzačním programu od prosince 2007, od roku 1992 opakovaně dnavě záchvaty, v roce 2005 diagnostikováno významné snížení funkce ledvin, biopsie ledviny neprovedena a dále nesledován. V roce 2007 operován pro rupturu čtyřhlavého stehenního svalu vlevo. Při zahájení dialyzační léčby léčen kalcitriolem v dávce 0,5 µg/den se suplementací kalcia 500 mg/denně a podáváním nekalciových vazačů fosfátů (lanthanum karbonát). V únoru 2008 předán na jiné hemodialyzační středisko. Zde při vstupu byla koncentrace PTH 1 394 pg/ml, při kalcémii 2,28, fosfatémií 1,86 mmol/l a koncentraci ALP 6,19 ukat/l.

Obrázek 1

Histologický obraz nejvíce zvětšeného odstraněného příštítného tělíska



Tabulka 3

Pacient 2 – Průběh hodnot Ca, P, PTH a souběžná farmakologická léčba v průběhu sledování

Období	Koncentrace fosforu v séru (mmol/l)	Koncentrace kalcia v séru (mmol/l)	Koncentrace PTH v séru (pg/ml)	Terapie
02/2008	2,12	1,47	1 394	Parikalцитol + cinacalcet + kalcium
03/2008	1,3	2,04	1 689	Parikalцитol + cinacalcet + kalcium
04/2008	2,26	2,55	994	Parikalцитol + cinacalcet
05/2008	1,77	2,03	393	Parikalцитol + cinacalcet + kalcium
11/2008	1,56	2,45	187	Parikalцитol + cinacalcet
05/2009	1,77	2,14	196	Parikalцитol + cinacalcet + kalcium
09/2009	1,47	2,35	298	Parikalцитol + cinacalcet + kalcium

Dialyzační léčba probíhala od počátku 3krát týdně (hemodiafiltrace, koncentrace kalcia v dialyzačním i substitučním roztoku 1,5 mmol/l), index Kt/V trvale nad 1,4. Na ultrazvukovém vyšetření krku zachyceno hypoechogenní ložisko 0,8 ml (rozměry sonografistou neuvedeny); scintigrafický nález byl negativní, resp. při opakování byl jeho závěr nejednoznačný. Pacient byl klinicky asymptomatický. I nadále pokračoval konzervativní postup, avšak vzhledem k přetrvávajícím vysokým koncentracím PTH byl od února 2008 modifikován a kalcitriol byl zaměněn za parikalcitol, podáván 3x týdně 10 µg intravenózně během hemodialýzy (přechodně navýšení na 15 µg 3x týdně) v kombinaci s kalcimimetikem v dávce 30 mg/denně a suplementací kalcia 500 mg/den. Pacient léčbu dobře toleroval a subjektivně byl zcela bez komplikací, plně mobilní a soběstačný. Poslední zaznamenané koncentrace po roce a půl léčby jsou kalcémie 2,2 mmol/l, fosfatémie 1,8 mmol/l a PTH 234 pg/ml. Kontrolní ultrazvukové vyšetření po 1 roce léčby nezaznamenalo regresi velikosti tělíska, naopak, je popsáno suspektní další tělísko menších rozměrů.

Diskuze

Sekundární hyperparathyreóza je častá komplikace selhání ledvin. Je dobře dokumentováno, že je potřeba ji diagnostikovat a léčit včas. Současné farmakoterapeutické postupy umožňují úpravu koncentrací kalcia i fosforu a směřují i přímo na receptory PT (receptory CaR a VDR), jsou tedy dobře účinné.

První uvedená kazuistika má ve srovnání s obvyklým průběhem tři odlišnosti: ukazuje, že sekundární hyperparathyreóza má širokou klinickou manifestaci (PTH jako uremický toxin), dokumentuje úspěšné chirurgické řešení i u pacienta se závažnými interními komorbiditami (bezpečnost chirurgického řešení) a konečně upozorňuje na to, že patofyziologie pravděpodobně není ještě plně objasněna (akcentace hyperparathyreózy nastala přesto, že koncentrace kalcia a fosforu byly dobře kontrolovány).

V roce 2006 byl zaveden v nefrologické komunitě termín CKD-MBD (kostní a minerálová nemoc při chronickém onemocnění ledvin), který vychází ze souvislosti mezi kostní tkání a cévními a srdečními komplikacemi [3,4]. Zahrnuje laboratorní, kostní a cévní komponentu. Laboratorní komponenta je nejen základem diagnostiky, ale i vodítkem pro terapii v praxi (doporučené koncentrace kalcia, fosforu a PTH).

Při diagnostice i léčbě SHPT (jako podkladu pro CKD-MBD) se řídíme laboratorními ukazateli, tj. koncentracemi kalcia, fosforu, PTH a případně ALP, event. i 25-D v krvi. Cílové koncentrace PTH jsou podle nadnárodních doporučení KDOQI z roku 2003 mezi 150–300 pg/ml (kompromis mezi požadavkem na normální kostní obrát a rizikem dynamické osteopatie při hodnotách PTH odpovídajícím referenčnímu rozmezí). Cílová koncentrace vápníku je mezi 2,1–2,4 mmol/l (resp. hodnota odpovídající fyziologickému pásmu), pro fosfor je stanovena horní akceptovatelná mez 1,78 mmol/l (resp. hodnota co nejbližší k referenčnímu pásmu) – toto prakticky vždy vyžaduje nejen dobře vedenou dialyzační strategii, ale i vazače fosfátů v zažívacím traktu. Léčba je obvykle konzervativní.

Tímto směrem byla vedena i léčba v popisovaném případě. K ovlivnění aktivity příštítných tělísek byla použita analog vitamínu D a dle tolerance byl podáván i cinacalcet, který zvyšuje citlivost CaR na extracelulární koncentraci kalcia [5]. Tato kombinovaná léčba byla u pacienta dlouho účinná, avšak po určité době i přes dobrou kontrolu koncentrace kalcia i fosforu nastal růst tělísek a jejich autonomie.

Co bylo příčinou markantního zvětšení příštítných tělísek? Obecně jsou faktory indukující proliferaci shodné s těmi, které zodpovídají za hyperfunkci [2]. V uvedeném případě byla však po celou dobu koncentrace kalcia i fosforu v krvi dobře kontrolována. Přesto se tělíska zvětšila až na více než 10 mm, neboli nad empiricky stanovenou hranici možností konzervativní léčby [6]. To svědčí pro možnou existenci dalších mechanismů, dosud málo známých, které se podílejí na růstu a na změnách funkčních vlastnostech příštítných tělísek při SHPT [7]. Lze připustit, že v období, kdy byly vynechány VDR aktivátory (období mezi ukončením terapie kalcitriolem a zahájením podávání parikalcitolu), mohl být proliferativní potenciál tělísek zvýšen. Hlavním stimulem pro růst tělísek je však nedostatečná stimulační kontrola CaR. Hypokalcémie byla zaznamenána jen jednorázově, což však nevylučuje její častější, avšak nepoznaný výskyt. Navíc, citlivost tělísek na kalcium mohla být nižší než obvyklá [8]. Z uvedeného vyplývá, že v praxi je třeba dbát na trvalou kontrolu obou receptorů – CaR a VDR (tak, jak probíhala léčba druhého pacienta).

Prezentovaná první kazuistika též dokumentuje, že SHPT je klinickou komplikací s mnohočetnou symptomatologií, která není omezená pouze na skelet. V uvedeném případě se sekundární hyperparathyreóza manifestovala početnými a málo specifickými symptomy, pro které nebylo zjištěno jiné vysvětlení a které ustoupily po chirurgickém vynětí zvětšených tělísek. Parathormon ve vysoké koncentraci není „toxický“ jen pro kostní metabolismus. Experimentální práce ukázaly mnohé toxické účinky PTH na buněčné úrovni [9,10]. PTH zvyšuje osmotickou fragilitu erytrocytů, zkracuje jejich přežívání a zvyšuje agregabilitu (prokoagulační moment). Je permisivním faktorem fibrózy myokardu, se zhoršením kontraktility i diastolické funkce a s hypertrofií levé komory. Při vysokých hodnotách PTH se zpomaluje vedení vzruchu v nervovém systému, což může korelovat s abnormálním nálezem na EEG a s projevy neuropatie, svalové slabosti a zhoršené hybnosti. Dále je při hyperparathyreóze popsána porucha glukózové tolerance a další endokrinní abnormality (snižuje se hladina testosteronu a naopak zvyšuje hladina aldosteronu a volně cirkulujícího prolaktinu). Na intracelulární úrovni je snížena oxidativní fosforylace, což vede ke snížení syntézy ATP (popisováno v kosterní svalovině). Akutní zvýšení PTH vede ke zvýšení počtu T lymfocytů a ke zvýšené produkci cytokinů, kdežto chronicky vyšší hodnoty PTH mají opačný efekt a imunitní systém inhibují. Je popsán i pokles aktivity lipoproteinové lipázy, což může přispívat k dyslipidémii u pacientů s chronickým selháním ledvin. V současné době je předmětem intenzivních výzkumů efekt PTH na cévní systém. Kontinuální vysoké koncentrace způsobují v experimentu poškození endotelu a kalcifikace cév. Vysoká koncentrace PTH má podíl

i na renální anémii [11]. Muskuloskeletální komplikace a bolest jsou horší se stoupající koncentrací PTH [12,13]. V klinických pozorováních je PTH nad 600 pg/ml spojen se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou i mortalitou [14] a negativní prognostický význam byl nedávno doložen i pro koncentrace PTH nad 300 pg/ml [15]. Je tedy zřejmé, že u pacientů v dialyzačním léčení jsou dlouhodobě vysoké koncentrace PTH nežádoucí.

Souběžně dokumentujeme, že paratyreoidektomie je schůdná i u pacientů považovaných za vysoce rizikové. Při mezioborové spolupráci (nefrolog, endokrinolog, kardiolog, chirurg) a pečlivé přípravě a perioperačním i pooperačním sledování bylo chirurgické řešení úspěšné i u anurického pacienta s těžkou srdeční dysfunkcí.

Druhá kazuistika naopak popisuje příznivou laboratorní odezvu na léčbu a dlouhodobě asymptomatický průběh onemocnění. Nelze však s určitostí tvrdit, že do budoucna je vyřešené (trvá sonografický nález). Kombinovaná titrovaná terapie však zajistila počáteční zřetelný pokles a v dalším období udržela koncentrace kalcia, fosforu i PTH v doporučeném rozmezí [16,17].

Pro úplnost je vhodné zmínit, že výše uvedené doporučené cílové hodnoty PTH 150–300 pg/ml byly publikovány v roce 2003 (iniciativa K/DOQI) [16] a opíraly se o studie sledující vztah mezi koncentrací PTH a kostní histomorfometrií. V roce 2009 byl publikován jiný dokument (KDIGO), který na podkladě přísně mortalitních dat posunuje koncentraci PTH výše (2–9ti násobek horní referenční meze). Důležité však je, že tento dokument poprvé klade důraz na dynamiku dat a upozorňuje, že důvodem k zahájení či změně léčby je změna laboratorních dat, nikoliv jen jejich absolutní hodnota. Postup pro implementaci těchto KDIGO doporučení nedávno uveřejnila pracovní skupina České nefrologické společnosti [18].

Závěr

Lze shrnout, že sekundární hyperparathyreóza zůstává problémem i v současné době, kdy je k dispozici cílená farmakoterapie, umožňující dlouhodobou kompenzaci hladin kalcia a fosforu a zasahující cílová místa receptorů příštích tělísek (CaR, VDR). Vysoké koncentrace PTH nejsou jen laboratorním nálezem a nemají vztah jen ke kostnímu metabolismu, ale jejich negativní vliv je mnohem širší (parathormon jako uremický toxin). Paratyreoidektomie zůstává metodou volby v pokročilých a rezistentních případech, a to i u pacientů se závažnými interními komplikacemi.

Podpořeno Výzkumným záměrem MSM 0021620819.

Literatura

1. Dusilová Sulková S a kol. Renální osteopatie. Maxdorf Jessenius 2007.
2. Silver J, Kilav R, Naveh-Manly T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. American journal of physiology. Am J Physiol Renal Physiol 2002;283: F367–F376.
3. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006;69:1945–1953.
4. Dusilová Sulková S. Kostní minerálová porucha při chronickém onemocnění ledvin – přehled problematiky. Osteol Bull 2008;13:144–151.
5. Kakuta T, Tanaka R, Kanai G, Sawaya A, Hirukawa T, Sato A, Saito A. Can calcitriol replace parathyroid intervention in severe secondary hyperparathyroidism? Ther Apher Dial 2009;13 (Suppl 1):S20–27.
6. Horáček J. Ultrazvukové vyšetření příštích tělísek u chronických nemocí ledvin. Osteologický bulletin 2008;13:152–155.
7. Eren PA, Turan K, Berber I, Canbakan M, Kara M, Tellioglu G, Bugan U, Sevinc C, Turkmen F, Titiz MI. The clinical significance of parathyroid tissue calcium sensing receptor gene polymorphisms and expression levels in end-stage renal disease patients. Clin Nephrol 2009;72:114–121.
8. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:913–921.
9. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Druke TB, Massy ZA et al: Effects of uremic toxins on vascular and bone remodeling. Semin Dial 2009;22:433–437.
10. Rodriguez M, Lorenzo V. Parathyroid hormone, an uremic toxin. Semin Dial 2009;22:363–367.
11. Druke T, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. Nephrol Dial Transplant 2002;17 (Suppl. 5):28–31.
12. Noordzij M, Boeshoten E, Bos W, Dekker FW, Bosuyt PM, Kredt RT, Korevaar JC for the NECOSAD Study Group. Disturbed mineral metabolism is associated with muscle and skin complaints in a prospective cohort of dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2007;22:2944–2949.
13. Golan E, Haggiag I, Os P, Bernheim J. Calcium, parathyroid hormone and vitamin D: major determinant of chronic pain in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1374–1380.
14. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2008;52:519–530.
15. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot Ch, Druke T, de Francisco A, Kronenberg F, Marcelli D, Passlick-Deetjen J, Scherthaner G, Fouqueray B, Wheeler DC on behalf of the ARO investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. Nephrol Dial Transplant 2010; doi 10.1093/dnt/gfq219.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO® clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease – mineral bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009;76 (Suppl 113):S1–S130.
17. National Kidney Foundation. K/DOQIM clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;42 (suppl 3):S1–S201.
18. Dusilová Sulková S, Opatrná S, Ryšavá R, Teplán V, Viklický O, Zahálková J. KDIGO doporučení pro diagnostiku a léčbu CKD-MBD: komentovaný návod pro klinickou praxi. Aktuality v nefrologii 2010;16:113–126.

Sklerostin – nový regulační marker kostního obratu a klíčový cíl v terapii osteoporózy

V. CIRMANOVÁ¹, L. STÁRKA¹

¹Endokrinologický ústav, Praha

SOUHRN

Cirmanová V., Stárka L.: **Sklerostin – nový regulační marker kostního obratu a klíčový cíl v terapii osteoporózy**

Kostní remodelace je celoživotní koordinovaný proces kostní resorpce a formace, která obnovuje kostru při zachování její struktury. Za tento proces jsou zodpovědné specializované buňky: osteoblasty, osteoklasty a osteocyty. V posledních letech bylo dosaženo značného pokroku v identifikaci molekul zapojených do regulačních drah kostního metabolismu. Tyto objevy usnadnily rozvoj nových biochemických markerů, které monitorují tvorbu nebo resorpci kosti. Kostní markery jsou užitečné pro vyšetřování patofyziologických procesů metabolických poruch kostí a také pro vývoj nových léků na osteoporózu, revmatoidní artritidu či metastatické postižení kostí. Pro regulaci remodelace kosti má zásadní význam Wnt signální dráha. Silným inhibítozem kostní formace je glykoprotein vylučovaný osteocyty – sklerostin. Monoklonální protilátky proti sklerostinu představují perspektivní naději pro léčbu osteoporózy.

Klíčová slova: kostní remodelace, osteoporóza, osteoskleróza, sklerostin, AMG 785

SUMMARY

Cirmanová V., Stárka L.: **Sclerostin – a new regulatory marker of bone turnover and a key target in the treatment of osteoporosis**

Bone remodelling is a lifelong process of coordinated bone formation and resorption, which renews the skeleton while maintaining its structure. For this process, specialized cells are responsible: osteoblasts, osteoclasts and osteocytes. In recent years, considerable progress has been made in identifying molecular pathways involved in regulating bone metabolism. These discoveries facilitated the development of new biochemical markers to monitor bone formation and resorption. Bone markers are useful for investigating the pathophysiological processes of metabolic bone disorders and for developing new drugs for osteoporosis, rheumatoid arthritis and metastatic bone disease. For the regulation of bone remodelling, the Wnt signalling pathway is essential. A potent inhibitor of bone formation is a glycoprotein secreted by osteocytes – sclerostin. Monoclonal antibodies against sclerostin are promising for treatment of osteoporosis.

Keywords: bone remodelling, osteoporosis, osteosclerosis, sclerostin, AMG 785

Osteologický bulletin 2011;16(1):16–19

Adresa: MUDr. Veronika Cirmanová, Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, e-mail: vcirmanova@endo.cz

Došlo do redakce: 3. 3. 2011

Přijato k tisku: 15. 4. 2011

Úvod

Mechanismus remodelace kosti je složitý proces, kterého se účastní celá plejáda faktorů. Jedním z nich je i sklerostin, morfogeneticky působící protein secernovaný osteocyty, který inhibuje formování kosti [1]. První publikace o tomto inhibitoru se objevily v r. 2003 [2] a sdělení o jeho účasti na kostním metabolismu, o mechanismu jeho působení a o možnosti využít těchto poznatků k novým přístupům v léčbě osteoporózy [3] i přehledů o tomto proteinu [4] se množí exponenciálně (*obr. 1*).

Regulátory aktivace osteoklastů a osteoblastů

Objev OPG/RANKL/RANK systému výrazně změnil naše chápání regulačních mechanismů diferenciace osteoklastů a osteoblastů [5]. Identifikace RANKL jako základního cytokinu pro tvorbu a aktivaci osteoklastů vedl k rozvoji léků, které blokují činnost RANKL, a inhibují tak kostní resorpci [6]. Terapie osteoporózy je většinou založena na sni-

žení úbytku kostní hmoty inhibicí resorpce, ale má pouze mírný vliv na zvýšení kostní hmoty. Nedávný objev Wnt signální dráhy (Wingless and INT-1, secernované modifikované proteiny) a jejich regulátorů osteoblastické aktivace by mohl přispět k identifikaci nových terapeutických cílů, zvyšujících kostní formaci. Aktivace Wnt signální dráhy vede ke zvýšené proliferaci a diferenciaci prekurzorových buněk osteoblastů, což příznivě ovlivňuje tvorbu nové kosti a zvýšení hustoty kosti. Wnt signalizace se skládá z kanonické a nekanonické cesty. V nekanonické cestě Wnt reguluje proces diferenciaci mezenchymálních buněk ve prospěch buněk osteoanabolické řady na úkor adipogeneze, pomocí aktivace G proteinů a následně ovlivněním fosfatidylinositolové signální cesty a proteinkináz C. Kanonická Wnt kaskáda je zahájena vazbou Wnt ligand na jeho transmembránový receptor zvaný Frizzled. K jeho navázání je důležitá přítomnost koreceptoru LRP5 nebo LRP6 (lipoprotein-receptor related protein) za vzniku komplexu Wnt-Frizzled-

LRP5, zabraňující fosforylaci β kateninu, čímž se znemožní jeho degradace. β katenin se hromadí v cytoplasmě, translokuje se do jádra a navodí expresi genů, umožňující diferenciaci mezenchymálních buněk do osteoblastické linie [7].

Sklerostin – antagonist a Wnt signalizace

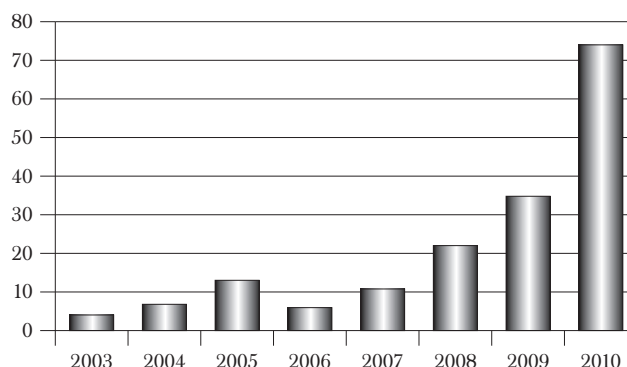
Wnt signalizace může být antagonizována secernovanými nebo intracelulárními inhibitory, které zabraňují vzniku Wnt-Frizzled-LRP5 komplexu. Tito antagonisté mohou sloužit jako potenciální terapeutické cíle pro tvorbu kostí. Jedním z nejslibnějších cílů je **sklerostin**. Tento glykoprotein secernovaný osteocyty byl identifikován jako jeden z hlavních inhibitorů Wnt signalizace [8]. Animální i humánní studie ukazují, že inhibice sklerostinu, vylučovaného osteocyty anti-sklerostinovými protilátkami, indukuje tvorbu kostí. Sklerostin interaguje s LRP5 a LRP6 a inhibuje vazbu Wnt na svůj receptor, což blokuje tvorbu kostí. Sklerostin je téměř výhradně exprimován v osteocytech. V reakci na mechanickou zátěž osteocyty vylučují cytokiny ovlivňující Wnt signální dráhu. Tyto cytokiny řídí diferenciaci osteoblastů, a tím regulují tvorbu kostí. Sklerostin negativně reguluje osteoblasty a inhibuje kostní novotvorbu. Sklerostin může působit inhibičně na tvorbu kostí tím, že brání aktivaci lemučících buněk stejně jako inaktivaci aktivních osteoblastů. Glukokortikoidy stimulují expresi sklerostinu, a tím inhibují tvorbu kostí, zatímco intermitentní PTH inhibuje sekreci sklerostinu osteocyty, a tím stimuluje kostní formaci [9]. Uvedené poznatky naznačují, že osteocyty mohou působit jako klíčové regulátory při tvorbě a lokalizované remodelaci kosti [10]. Přesná fyziologická úloha sklerostinu v osteocytech zatím není zcela jasná, ale četné studie ukazují, že exprese sklerostinu se snižuje při přítomnosti mechanické zátěže, což může nakonec vést k vyšší osteogenezi. Downregulaci exprese sklerostinu ovlivňuje také parathormon (PTH). Schematický model působení sklerostinu v regulaci kostní novotvorby ukazuje obr. 2.

Belindo se spolupracovníky prokázal, že chronické zvýšení PTH u myši snižuje expresi sklerostinu v osteocytech [11]. Recentní studie prokázala negativní korelaci sérových hladin sklerostinu s PTH a volným estrogenem u postmenopauzálních žen [12]. Tyto nálezy naznačují, že hladiny sklerostinu jsou regulovány estrogeny a PTH u žen po menopauze. Již v roce 2010 Gaudio a spolupracovníci [13] prokázali, že hladiny sklerostinu v séru jsou významně vyšší u pacientů s kostní ztrátou indukovanou imobilizací. Tyto údaje souhlasí s hypotézou, že sklerostin souvisí s mechanickou zátěží a imobilizací u lidí. Expresi sklerostinu ovlivňuje také $1,25(\text{OH})_2$ vitamín D sám nebo v kombinaci s kyselínou retinovou zvýšením SOST exprese u lidských osteoblastů in vitro [14]. Další studie prokázala zvýšenou koncentraci sklerostinu v synoviální tkáni u pacientů s revmatoidní artritidou. Zjištěné nálezy ukazují, že zánětlivé cytokiny mohou podporovat nerovnováhu mezi kostní resorpcí a formací, a tím ovlivňovat regulační molekuly dráhy Wnt jako sklerostin [15]. Úlohu sklerostinu u pacientů s mnohočetným myelomem prokázal Terpos se spolupracovníky [16]. Sklerostin je zvýšen v séru pacientů s mnohočetným myelomem a jeho hladina koreluje s pokročilým stadiem, zvýšenou kostní resorpcí, sníženou funkcí osteoblastů a hor-

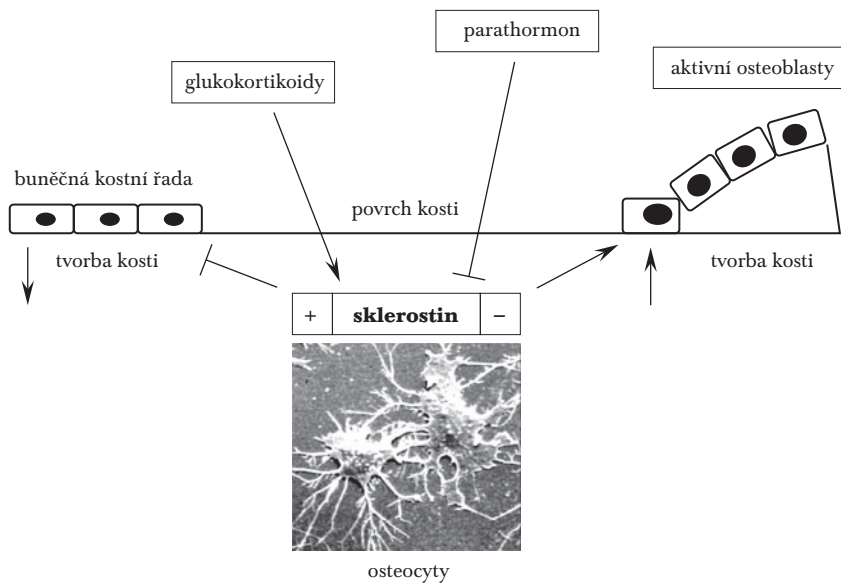
ším přežitím. Sklerostin je produktem genu SOST (SclerOSTeosis) a uplatňuje se v regulaci kostní novotvorby. Mutace SOST, genu kódujícího sklerostin, jsou asociovány se zvýšenou kostní hmotou a kostní densitou BMD v celém skeletu. Tuto poruchu můžeme vidět u 2 vzácných autozomálně recesivních chorob s podobným fenotypem, **sklerosteózy** a **van Buchemovy choroby**. Příčinou sklerosteózy jsou různé inaktivující mutace v SOST genu, při van Buchemově chorobě dochází k delecii v regulační oblasti kódující SOST gen. Důsledkem genetické poruchy u obou chorob je deficit sklerostinu. Sklerosteóza byla hlavně diagnostikována mezi Afričany holandského původu v Jižní Africe, zatímco většina pacientů s van Buchemovou nemocí pochází z malé rybářské vesnice v Nizozemí. Několik jednotlivců a rodin se sklerosteózou nebo van Buchemovou chorobou bylo hlášeno i v jiných částech světa, včetně Španělska, Brazílie, Spojených států, Německa, Japonska, Švýcarska a Senegalu [4]. Skeletální projevy sklerosteózy a van Buchemovy choroby jsou výsledkem endostální hyperostózy a jsou charakterizovány progresivní generalizovanou osteosklerózou. Projevy jsou nejvýraznější na čelistech a lebce s charakteristickým rozšířením čelistí a obličejových kostí, vedoucí k deformaci obličeje, zvýšení nitrolebního tlaku a uskřinutí hlavových nervů, často spojeny s faciální parézou, ztrátou sluchu nebo čichu. Fenotyp pacientů s osteosklerózou je závažnější než u van Buchemovy choroby a je často asociován s výskytem syndaktylie [17]. Podobně jako u člověka, SOST knockoutované myši mají vyšší kostní hmotu a pevnost kostí v důsledku zvýšené kostní formace [18]. U potkanů léčených protilátkami proti sklerostinu došlo nejen k zástavě zvýšené kostní ztráty indukované nedostatkem estrogenu na více místech skeletu, ale také k dalšímu zvýšení kostní hmoty a pevnosti kostí na vyšší úrovni ve srovnání s nonovarietomovanými kontrolami. Inhibice sklerostinu u opic vedla ke zvýšení kostní formace, kostní hmoty a pevnosti kostí v lumbální páteři a zvýšení plošné BMD v krčku femuru i distálního radiu [19]. V modelech hojení zlomenin u myši i potkanů, protilátky proti sklerostinu zvyšovaly přemostění a pevnost kostí v místech lomu, což vedlo ke zlepšení hojení kostí ve srovnání s kontrolami. V těchto preklinických studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

V první humánní studii byla podávána monoklonální protilátka proti sklerostinu (**AMG 785**) zdravým mužům a post-

Obr. 1
Nárůst publikací o sklerostinu



Obr. 2
Schemický model působení sklerostinu v procesu kostní remodelace



menopauzálním ženám [20]. V této randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii 72 zdravých dobrovolníků obdrželo AMG 785 nebo placebo v poměru 3 : 1 subkutánně (0,1, 0,3, 1, 3, 5 nebo 10 mg/kg) nebo intravenózně (1 nebo 5 mg / kg). Probandi byli sledováni v závislosti na dávce po dobu až 85 dnů. Hlavním cílem bylo sledování účinků AMG 785 včetně bezpečnosti a snášenlivosti. Sekundárním cílem byla farmakokinetika, markery kostního obratu a denzity kostního minerálu. Protilátka AMG 785 byla obecně velmi dobře snášena. Bylo pozorováno na dávce závislé zvýšení markerů kostní formace – prokolagen typu 1 N-propeptidu (PINP), specifické kostní alkalické fosfatázy (BAP) a osteokalcinu, společně s poklesem sérového markeru kostní resorpce – C-telopeptidu (sCTX), což představuje velké anabolické okno. Navíc bylo pozorováno statisticky významné zvýšení kostní denzity o 5,3 % v bederní páteři a 2,8 % v proximálním femoru po 85 dnech léčby ve srovnání s placebem.

Farmakologické látky pro léčbu osteoporózy mohou být klasifikovány jako antiresorpční nebo osteoanabolické podle převažujícího účinku na zlepšení pevnosti kosti, buď inhibicí resorpce kostí osteoklasty, nebo stimulací osteoblastů k tvorbě kostí. Antiresorpční léky (např. bisfosfonáty, SERM, lososí kalcitonin, estrogeny, denosumab) představují širokou škálu s antiresorpčním potenciálem od velmi mírného účinku u lososího kalcitoninu až po velice vysoký u denosumabu. Vzhledem k fyziologickému propojení kostní resorpce a formace, snižování kostní resorpce vede k potlačení kostní formace. Nové antiresorpční preparáty sice potlačují kostní resorpci rychleji a více než kostní formaci, ale i přesto je spojením obou složek kostní remodelace limitujícím faktorem při zlepšování BMD. Antiresorpční léky snižují riziko zlomenin snížením prostorové přestavby kostí a zvýšením kostní mineralizace, ale nebudují ani neobnovují novou kost, čímž se zhoršuje mikroarchitektura kosti. Osteoanabolické léky (např. teriparatid, rekombinační lid-

ský parathormon PTH 1–84) zvyšují kostní formaci rychleji a více než kostní resorpci, ale propojení kostní formace a resorpce se ukazuje jako limitující pro dosažení zvýšeného BMD. Některé léky, jako např. stroncium-ranelát, umožňují alespoň částečné odpojení kostní resorpce a formace, a tím získaly antiresorpční i osteoanabolické účinky [21]. Otázkou zůstává, jak protilátky proti sklerostinu (AMG 785) zapadají do současného spektra osteologické terapie a jaké výhody by mohly nabídnout ve srovnání s léčbou osteoporózy, kterou máme momentálně k dispozici? Je jasné, že sklerostin exprimovaný osteocyty inhibuje osteoplastickou tvorbu kostí a protilátky proti sklerostinu zvyšují tvorbu kosti osteoblasty, proto jsou antisklerostinové protilátky zařazeny mezi osteoanabolické léky. Humánní randomizovaná studie s AMG 785 prokázala dostatečný účinek na markery kostní formace

za měsíc po jednorázové dávce AMG 785, srovnatelný s pozorováním po 6 měsících denního podávání teriparatidu. Navíc zvýšení BMD v bederní páteři (5,3 %) i celé kyčli (2,8 %) za 3 měsíce po jedné subkutánní dávce 10 mg/kg AMG 785 bylo srovnatelné nebo větší než výsledky pozorované po 6 měsících denní sc aplikaci teriparatidu. Všichni probandi zařazení do první humánní studie s AMG 785 byli samozřejmě suplementováni vápníkem a vitamínem D. Protilátka AMG 785 nejen zvyšuje markery kostní formace (PINP, BAP a osteokalcinu), ale také snižuje marker kostní resorpce (sCTX), což vytváří široké anabolické okno. Tento efekt zatím nebyl prokázán u jiných osteologických léků. Uncoupling mezi osteoblasty a osteoklasty naznačují také limitovaná histomorfometrická data od jednoho pacienta se sclerosteózou, která prokázala stupeň kostní formace větší než 9 směrodatných odchylek nad normu a naopak subnormální počet osteoklastů na plochu kostní tkáně [22]. Zatím zůstává nejasné, zda inhibice sklerostinu (genetická a farmakologická) přímo blokuje účinek osteoklastů, nebo působí sekundárně výrazným zvýšením kostní novotvorby. Tento způsob anabolismu se může lišit od principu působení PTH ve studiích, kdy kostní markery u lidí [23] a primátů [24] vzrostly již za měsíc po podání. První humánní studie s AMG 785 jasně prokázala bezpečnost, dobrou snášenlivost a především efektivnost tohoto nového anabolického léku. Slibné výsledky této studie tak umožňují další podporu klinického výzkumu AMG 785 u vybraných pacientů s osteoporózou, kteří by mohli profitovat ze zvýšení kostní formace.

Závěr

Alterace Wnt signální dráhy a jeho regulační molekuly sklerostinu prokázala, že hrají důležitou roli v abnormalitách kostního obratu přítomných u osteoporózy, mnohočetného myelomu, kostních metastáz a artritidy. Vývoj neutralizačních protilátek proti sklerostinu představuje velmi

slibné léčebné prostředky u chorob se zvýšenou kostní resorpcí. Terapie založená na inhibici účinků sklerostinu by mohla poskytnout účinný způsob, jak obnovit sílu kostí u osteoporotického skeletu. Měření sérové hladiny sklerostinu představuje nový přístup při studiu regulace kostní hmoty a může sloužit jako vhodný nástroj k odhalování kostních chorob i monitorování různých terapeutických postupů. Zjištěné poznatky podporují další potenciální klinické studie inhibice sklerostinu.

Literatura

- Poole KE, Bezooijen RL, Loveridge N, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J* 2005;19:1842–1844.
- Kusu N, Laurikkala J, Imanishi M, et al. Sclerostin is a novel secreted osteoclast-derived bone morphogenetic protein antagonist with unique ligand specificity. *J Biol Chem* 2003;278:24113–24117.
- Lewiecki EM. Sclerostin monoclonal antibody therapy with AMG 785: a potential treatment for osteoporosis. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2011;11(1): 117–127.
- Moester MJ, Papapoulos SE, Löwik CW, et al. Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif Tissue Int* 2010 Aug;87(2):99–107.
- Hofbauer LC and Shoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004;292: 490–495.
- Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor Activator of Nuclear Factor (kappa)B Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease. *Endocr Rev* 2008;29:155–192.
- Luchavova M, Raska I. Novelty and possibility of prevention and treatment in the outpatient clinic of general practitioner. *Int med pro praxi* 2011;13(2):74.
- Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009;24:578–588.
- Bezooijen RL, Bronckers AL, Gortzak RA et al. Sclerostin in Mineralized Matrices and van Buchem Disease. *J Dent Res* 2009;88:569–574.
- Robling AG, Bellido T, Turner CH. Mechanical stimulation in vivo reduces osteocyte expression of sclerostin. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:354.
- Bellido T, Ali AA, Gubrij I et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoclastogenesis. *Endocrinology* 2005;146(11):4577–4583.
- Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, et al. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1991–1997.
- Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2248–2253.
- Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C et al. Unique regulation of SOST, the sclerosteosis gene, by BMPs and steroid hormones in human osteoblasts. *Bone* 2004;35:448–454.
- Wehmeyer C et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl2): A1–A76.
- Terpos E et al. *Blood (ASH Meeting Abstracts)* 2009; 114:425.
- Epstein S et al. *Endocrine function in sclerosteosis. S Afr Med J* 1979;55: 1105–1110.
- Li X, Ominsky MS, Niu QT, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008;23:866–869.
- Ominsky MS, Vlasseros F, Jollette J, et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res* 2010;25:948–959.
- Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26(1):19–26.
- Marie PJ, Ammann P, Boivin G, et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69(3):121–129.
- Stein SA, Witkop C, Hill S, et al. Sclerosteosis: neurogenetic and pathophysiological analysis of an American kinship. *Neurology* 1983;33:267–277.
- Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1–84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5212–5220.
- Fox J, Miller MA, Newman MK, et al. Treatment of skeletally mature ovariectomized rhesus monkeys with PTH(1–84) for 16 months increases bone formation and density and improves trabecular architecture and biomechanical properties at the lumbar spine. *J Bone Miner Res* 2007;22:260–273.

11th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO) organizovaný společně International Osteoporosis Foundation (IOF) a European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO); 23.–26. 3. 2011, Valencie, Španělsko

Čtvrtý březnový týden letošního roku se mnoho odborníků, zabývajících se osteoporózou a dalšími onemocněními skeletu, vydalo na španělské pobřeží Středozemního moře do Valencie.

Toto starobylé město bylo jako Valentia Edetanorum založeno Římany v roce 137 př. n. l. na březích řeky Turia, v místě, které již dříve obývali Iberové. Kromě nich se na pohostinném pobřeží vystřídali také Řekové, Vizigóti a samozřejmě muslimové. Z jejich vlivu Valencii zpět pro křesťany roku 1094 dobyl Rodrigo Diaz de Vivar, známější pod jménem El Cid. V 15. a 16. století byla Valencie jedním z nejdůležitějších měst ve Středomoří. Zde byla zřízena první tiskárna na Iberském poloostrově a v roce 1478 tu vyšla první tištěná Bible v románském jazyce. Byli to právě valencijské bankéři, kteří královně Isabele Kastilské půjčili finanční prostředky k zajištění objevitelské výpravy Kryštofa Kolumba v r. 1492.

Řeka Turia, na jejíchž březích město leží, způsobovala v minulosti časté záplavy. V roce 1957 dosahovala velká voda v některých ulicích do výše pěti metrů. Lidé se poté rozhodli řeku odklonit mimo obydlené čtvrti a ve vysušeném, 7 km dlouhém korytě vznikl v centru města malebný park, překlenutý několika mosty, které zůstaly z předchozích dob. V současnosti žije ve Valencii více než 800 000 obyvatel. Ačkoli je zde oficiálním jazykem španělština, starousedlíci často užívají jazyk „valenciano“, což je dialekt katalánštiny. Pro návštěvníky je město přitažlivé nejen svojí historií a příjemným středomořským podnebím, ale třeba také každoročními závody F1 na zdejším městském okruhu nebo nádherným oceánografickým parkem, údajně největším v Evropě.

Těsně před kongresem, ve dnech 21. 3. a 22. 3. probíhala každoroční zasedání jednotlivých výborů IOF. V rámci schůze **Committee of National Societies** připomněla Judy Stenmark letošní Světový den proti osteoporóze (World Osteoporosis Day – WOD; 20. října 2011), jehož motto „Exercise and nutrition“ má obrátit pozornost ke zdravému životnímu stylu. Členské společnosti CNS byly vyzvány, aby se pokusily do aktivit zapojit širokou veřejnost. IOF připravuje k WOD řadu propagačních materiálů, které budou k dispozici přibližně od června, s možností zajistit si překlad do vlastního jazyka a bezplatně je využít.

Na základě korespondenčních voleb se novým předsedou CNS stává prof. José Zanchetta z Argentiny. Do funkce ho na schůzi formálně uvedli prof. J.-Y. Reginster a prof. J. A. Kanis.

Následovaly novinky z regionů. Oblast Latinské Ameriky reprezentovala Monica Calo. Počet aktivit tu rychle stoupá, letos proběhne ve zdejších státech sedm odborných kurzů pod záštitou IOF, větší kongres se plánuje na příští rok. Výzvy k lepší péči o nemocné s osteoporózou mířily k 32 milionům obyvatel. Rhonda Ng z Asijsko-pacifického regionu nás informovala o setkání v Singapuru v loňském roce, jehož se zúčastnilo 1 100 registrovaných osob. Probíhají vzdělávací kurzy v Indii a na Filipínách, v září 2011 se bude konat regionální meeting v Austrálii. Otvírá se stálá kancelář IOF pro Asii a vznikla lokální volená rada odborníků, jejímiž členy jsou mimo jiné např. prof. Seeman, prof. Sambrook nebo prof. Orimo. O problémech s organizací odborných snah na Středním Východě a v zemích Afriky pak hovořil Basel Masri.

Dostalo se nám též informací z paralelně probíhající schůze Committee of Scientific Advisors – vznikají dvě nové pracovní skupiny, a to pro „Cancer and bone“ a „Rare bone diseases“. Pracovní skupina, zabývající se výživou, se bude nyní soustředit na doporučené dávky vitamínu D pro seniory, kde stále není jasno. Zevrubně představena byla i společnost Digital Health, která pracuje na nové podobě webovské stránky IOF.

Po čtyřech hodinách jednání účastníci schůze rádi navštívili malou recepci, kde se mohli občerstvit.

Následující den se za předsednictví prof. J. Compstonové konal **European Regional CNS Meeting**. Zástupci jednotlivých evropských států se navzájem představili a předsedkyně shrnula hlavní body loňského jednání ve Florencii. Mezi nejdůležitější plány na rok 2011 patří spolupráce s ostatními skupinami, které se zabývají chronickými onemocněními, aby se naše cíle dostaly do zdravotní agendy EU. Evropská unie, ale také WHO by měly více akceptovat iniciativy IOF. Je třeba stavět na Auditě o osteoporóze zemí EU z roku 2008 a nově vytvořeném přehledu s názvem Eastern European & Central Asian Regional Audit 2011 (na přípravě obou dokumentů se ČR prostřednictvím SMOS podílela), jenž dokládá zcela neuspokojivou situaci zejména v postsovětských asijských státech. Nadále by měly stoupat aktivity zájmové skupiny členů Evropského parlamentu (EP Osteoporosis Interest Group). Roli IOF v Evropě by mělo posílit i nadcházející předsednictví EU, v němž bude následovat Polsko, Dánsko a Kypr. Na mezinárodní úrovni se bude IOF snažit posílit spolupráci s dalšími významnými organizacemi, zabývajících se chorobami muskuloskeletálního systému (např. EULAR).

Evropská unie vyhláší rok 2012 jako „European Year for Active Aging“, což by mělo vybudit k činnosti všechny europoslance angažované v příslušných pracovních skupinách. IOF podporuje průběh studie ICUROS (International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study), která shromažďuje informace o nákladech na prevenci a terapii osteoporotických zlomenin u populace nad padesát let věku v jednotlivých zemích. Významnou složkou je hodnocení kvality života po prodělané fraktuře. Studie se zatím účastní devět států. V dubnu a květnu 2011 má proběhnout celkem šest jednání u „kulatého stolu“ o osteoporóze na úrovni různých komisařů EU.

V diskuzi o plánech do budoucna vystoupila zástupkyně Turecka s podporou myšlenky dále se zabývat nedostatečnou saturací vitamínem D u mnohých populací, a také reprezentantka Makedonie, která připomněla, že řada malých států by se v IOF ráda více uplatnila, ale jejich možnosti jsou velice omezené.

Podstatná část setkání byla věnována výše zmíněnému auditu východoevropských a některých asijských zemí. Zúčastnilo se ho 21 států. Kladem zprávy jsou první data z Ruska a okolních zemí, negativem je nedostatek studií v tomto regionu. Získali jsme přehled o přibližných počtech denzitometrů – v Rusku je přibližně jeden přístroj na milion obyvatel. Doporučeného počtu 10–11 denzitometrů na milion obyvatel dosahuje ze zúčastněných zemí jen Slovensko a Slovinsko. Většina populací hodnocených států bude mít nedostatečnou saturaci vitamínem D, pro prevenci a léčbu osteoporózy postrádají doporučené postupy. Ruská zástupkyně pro většinu účastníků schůze poprvé veřejně popsala reálnou situaci nemocných osteoporózou doma. V Rusku je po zlomenině proximálního femoru hospitalizováno jen 33–37 % pacientů. V některých lokalitách úmrtnost po takové fraktuře přesahuje 50 % (např. Chabarovsk). Z přeživších jedinců se jen 9 % navrátí bez omezení k předchozím aktivitám. Příčinou je špatná ekonomická situace, nedostatek odborného personálu a nízká úroveň zdravotní péče vůbec. Bylo zajímavé sledovat reakce posluchačů po tomto vystoupení. Reprezentanti vyspělých zemí prohlásili ruské informace za šokující. Předháněli se v radách: „Není možné takhle žít v jednadvacátém století. Odborníci musejí být vůči úřadům a vládě více agresivní, vstupte do médií, požadujte okamžitě nápravu ...“ Přednášející jim trpělivě vysvětlovala, že úřady si problém nepřipouštějí a řešit ho nebudou, protože toho ve společnosti nefunguje mnohem víc. My ostatní jsme mlčeli, neboť víme své. Nakonec jsme se všichni shodli v doporučení, že vhodnou cestou je neustálá edukace pacientů, aby sami žádali včasnou diagnostiku a terapii.

Závěrem předstoupil prof. G. Holzer z Rakouska a krátce shrnul IV. Summit Conference on Osteoporosis in the Central & Eastern European countries, který proběhl v prosinci 2010 v Praze. Tato setkání budou pokračovat, letošní se plánuje v prosinci v Bratislavě.

Ve středu 23. 3. již začal vlastní **European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis**, kterého se zúčastnilo více než 5 000 odborníků ze 48 zemí. Nelze postihnout všechna vystoupení zvaných řečníků, probíhající paralelně ve dvou sálech, stejně jako tematická symposia ani průběžně obměňované postery, jichž autoři prezentovali celkem přes šest

set. Dovolím si tedy zdůraznit některé vlastní dojmy a postřehy, aniž si vyhrazuji jakékoli právo na upřednostňování významu uvedených skutečností. V úvodu kongresu nás zaujal J. P. Pelletier svými úvahami o uplatnění systému RANK-RANKL při rozvoji osteoarthritis. Dochází zde k synovitidě, aktivaci kaskád cytokinů a úbytku chrupavky. Klinickým korelátorem je bolest. Týž podvečer přednášel také J. Štěpán o vedlejších účincích dlouhodobé terapie osteoporózy. Atypické fraktury se při léčbě bisfosfonáty, trvajících po dva roky, objevují s frekvencí 1 : 50 000, po osmi letech terapie už výskyt stoupá na 1 : 1 000 léčených. Velmi rozdílné jsou též zprávy o osteonekrózách čelisti v různých státech. Při dlouhodobé léčbě je třeba podporovat aktivitu osteoblastů. V přednáškách následujícího dne obrátila J. Compstonová pozornost posluchačů opět k ultrasonometrii skeletu. Vyšetření patní kosti je schopno predikovat riziko zlomeniny u posmenopauzálních žen i u mužů. Různé přístroje tak činí podobně, nezávisle na nálezu rentgenové denzitometrie, kterou ovšem nenahradí. Série sdělení se zabývala novými selektivními modulátory estrogenních receptorů. Jak uvedl M. P. McDowell, jejich účinky jsou v kosti nerozlišitelné, ale mají různý vliv na dělohu a mléčnou žlázu. Konformace příslušného receptoru je dána charakterem ligandu a určuje preference vazebných proteinů. T. Villiers doplnil data o bazedoxifenu, který po třech letech snižuje riziko fraktur obratlů o 45 % (neobratlových zlomenin až o 50 %), po pěti letech o 37 %. Přitom incidence hyperplazie endometria během dvou let podávání nedosahuje ani jednoho procenta. Protože podle randomizovaných studií snižuje lasofoxifen riziko karcinomu mammy až o čtvrtinu, měla by se v menopauze podle J. Calafa při ověření osteoporózy pomocí DXA podávaná hormonální substituce posléze vystřídat SERMy, pak bisfosfonáty, denosumabem či stronciem a podle potřeby přejít na parathormon. Důraz je kladen na personalizaci péče, tedy striktně individuální postup pro každou pacientku. E. Seeman se ve svém sdělení věnoval risedronátu. Potlačení remodelace snižuje látka počet nových kavit a umožňuje zvýšení míry sekundární mineralizace. Výsledkem je prevence či zpomalení ztráty kortikalis na radiu u postmenopauzálních žen, sledované pomocí pQCT. H. Genant prezentoval poznatky o inhibitoru katepsinu K s označením ONO5334. Látka zlepšuje denzitu kostního minerálu podobně jako alendronát, v oblasti trabekulární kosti má dokonce účinky výraznější. Podle M. Edwardse je vhodné při rozhodování o terapeutickém postupu zahrnout do úvah i historii pádů. Jak naznačuje studie na 2 300 osobách, jde o nezávislý rizikový faktor. Hodně posluchačů zaujala edukační přednáška S. Papapoulos o monitorování antiresorpční léčby. Kontrolu pacienta doporučuje po třech měsících terapie (compliance, revize medicace, opětá edukace); poté po prvním a každém dalším roce léčby. Z laboratorních ukazatelů je údajně nejvhodnější P1NP pro svoji stabilitu, reprodukovatelnost měření a nezávislost hodnot na době odběru či příjmu potravy. Z denzitometrických vyšetření by měla mít přednost DXA bederních obratlů. Před léčbou se má vždy provést rtg páteře, aby případné deformace obratlů byly známy již před ní a nekomplikovaly hodnocení terapie. Pokud se nedaří, je na místě uvážit jinou cestu aplikace přípravku, kombinaci léčby nebo změnu na jinou účinnou látku. Lékař by v praxi měl

zásadně uvažovat klinicky, nikoli jen vědecky. Významnou pozornost vzbudila zpráva o multicentrické, mezinárodní, dvojité zaslepené kontrolované studii se stroncium ranelátem a alendronátem, při níž byly u celkem 268 postmenopauzálních žen provedeny kostní biopsie na začátku léčby a po šesti či dvanácti měsících. Tento úctyhodný počet biopsií prokázal, že stroncium oproti alendronátu jednoznačně podporuje formaci kosti.

Téhož dne proběhly také dvě ceremonie – prof. G. Kar-senty získal za svůj přínos k bazálnímu výzkumu medaili Herberta Fleische a prof. J. A. Kanis byl za svou vědeckou práci na poli chorob kostního a minerálního metabolismu dekorován cenou Pierra Delmase.

V následujícím dopoledni se D. Black zabýval účinností jednorázového podání injekčního zoledronátu. Tato látka u nemocných s osteoporózou snižuje riziko fraktur nejméně po dobu jednoho roku, ale možná až po tři roky. Častým námětem debat byl také FRAX. E. McCloskey ve svém vystoupení shrnul dosavadní zkušenosti a ocenil nové možnosti aplikace FRAXu pro i-pad a mobilní telefon. Nicméně i výsledky kalkulace FRAX nutno posuzovat kriticky, v kontextu s celkovým stavem pacienta, s vědomím výhod i mezi této metodiky. N. Harvey sledoval úroveň metylace promoteru RXRa genu ve tkáni pupečníku a její vztah ke kostní hmotě zjištěné denzitometricky ve věku čtyř let. Výsledky naznačují, že vývoj skeletu je významně ovlivňován již in utero. O změnách hladin sklerostinu při osteoarthritis u člověka nás informovala E. Abed. Během nemoci dochází k subchondrální sklerotizaci kosti v důsledku abnormální funkce osteoblastů. Za tento děj je alespoň zčásti zodpovědný právě sklerostin, jehož zvýšená hladina moduluje signální kaskádu cestou Wnt a beta kateninu. Ovlivnění sklerostinu by tak v budoucnu mohlo být terapeuticky využito. Účinky denosumabu po pětiletém podávání shrnul S. Papapoulos. Tato látka po celou dobu terapie udržuje snížený kostní obrát a zvyšuje densitu kostního minerálu. Vliv na potlačení rizika zlomenin je setrvalý a bezpečnostní profil se nemění. Zkušenosti s dlouhodobou terapií stronciem posluchačům předestřel J.-Y. Reginster. Při prodloužení původní pětileté studie nyní existují u některých nemocných zkušenosti s léčbou v trvání deseti let, s dobrými účinky a vyhovující bezpečností. P. Szulc se ve své studii věnoval osteoprotegerinu a jeho vlivu na mikroarchitekturu kosti u mužů. Jedinci s vyšší plazmatickou koncentrací osteoprotegerinu mají na distálním radiu a tibií tenčí kortikalis, možná v důsledku rychlejšího kostního obrátu. Překvapením bylo zjištění K. Sandersové. Při dvojité zasle-

pené, placebem kontrolované studii s náhodným výběrem, které se zúčastnilo 2 250 seniorek, vyšlo najevo, že vysoká, nárazová perorální dávka cholekalciferolu, podaná jednou ročně je spojena s vyšším rizikem pádů a fraktur. A. Diez-Perez se zaměřil na závažnost faktu předchozích zlomenin a následného rizika. Velmi obtížně se posuzuje „neodpověď“ na léčbu. Pokud dojde k nové fraktuře nebo klesá denzita kostního minerálu, je to důkaz, že lék neúčinkuje? Situaci je třeba definovat. Návrh na definici „non response“ zní – nová zlomenina a současně pokles denzity kostního minerálu o více než 2 %.

Velice zajímavý blok měl za téma vztahy originálních přípravků a generik. Odborníci se shodli na tom, že biologicky podobné molekuly rozhodně nejsou tytéž. Jak uvedl J. M. Kaufman, už malý rozdíl v dílčích pochodech (např. glykosylace) má významný dopad na konečný účinek látky. J. Ringe provedl randomizovanou studii u postmenopauzálních žen s originálním alendronátem, risedronátem a generickým alendronátem. Pacientky na generiku zaznamenaly dvakrát více nežádoucích účinků a měly až o polovinu nižší nárůst denzity kostního minerálu na páteři a v kyčli. Možná, že více nežádoucích účinků vede k nižší compliance, a výsledkem je pak nižší účinnost terapie. V souvislosti s tím připomněl kanadskou studii (O. Sheely a spol.) na 32 000 nemocných, kde autoři dospěli k podobnému závěru. Jak dokumentoval J. D. Adachi, stačí malá odchylka v rozpustnosti tablet. Rychleji se rozpadající tableta uvolní více kyseliny alendronové na jednom místě a to může vést k poškození sliznice. Pacient při výskytu obtíží nezdědka léčbu předčasně ukončuje, což vede k tomu, že je více ohrožen další frakturou. Nechyběl ani nástin výpočtu, uvažující až desetkrát levnější generikum, jehož použití po zahrnutí možných komplikací, jejich potřebných vyšetření a následků, včetně vyčíslené ztráty kvality života, se nakonec jeví jako ekonomicky nevýhodnější. Podle přednášejícího je tedy třeba hodnocení levnějších generických přípravků interpretovat s velkou pečlivostí, protože by mohlo ve skutečnosti jít o plýtvání finančními prostředky.

Osobní setkání, udržení vztahů a možnost bezprostřední diskuze s významnými postavami světové osteologie na přednáškách, ve výstavních prostorách a v neposlední řadě během zahajovacího večera a společné večeře na rozloučnou byla neocenitelnou součástí kongresu, kterou pouze četbou literatury nelze nahradit.

**Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.
Dětská klinika LF a FN v Hradci Králové**

Nové knihy

V únoru 2011 vyšla v edici Asklépis (Publishing House: GIBON advestiging, s. r. o.) kniha doc. MUDr. Jaroslavy Wendlové, PhD. **Biomechanical Variables in Assessment of Fracture Risk (Slovak Epidemiological Studies).**

Recenze práce

Jaroslava Wendlová: Biomechanical Variables in Assessment of Fracture Risk (Slovak Epidemiological Studies)

Ed. Asklépis

Publishing House: GIBON advestiging, s. r. o.

1st edition, 2011, Bratislava

Autorka práce se věnuje aplikované biomechanice v medicíně, zejména v oblasti muskuloskeletální. Těto problematice se věnuje řadu let a její výsledky jsou známé z četných publikací domácích i v cizině.

Předložená práce má 128 stran. Text je rozložen do 9 kapitol a je doplněn četnými obrázky, grafy a tabulkami. Výhodou je seznam použité literatury za každou kapitolou. Všechny kapitoly mají jednotnou strukturu, jež začíná výstižným souhrnem.

Tématem práce je aplikovaná biomechanika jako vhodná a přesná metoda kvantifikace fyziologických a patofyziologických procesů v organismu. Jde přitom o málo studovanou závislost mezi technickými parametry a biologickými ději v živém organismu. Posouzení struktury a funkce kosti a predikace dějů v kosti je možné právě použitím ukazatelů. Podobně lze posoudit přesně i fyziologické a patofyziologické procesy v jiných orgánech.

Klinická biomechanika a biomedicínské inženýrství se v posledních letech rozvíjejí s mimořádnou rychlostí. Těto nové metodiky lze využít v různých oborech medicíny. V oblasti biomechaniky kosti zůstává mnoho neznámého. Významným příspěvkem této oblasti je právě předložená práce. Jejím cílem je přiblížit čtenáři tyto biomechanické možnosti a to na základě studia rozsáhlého počtu slovenské

populace. Data jsou první svého druhu i ve světové literatuře. Odhalují mimo jiné očekávané údaje geometrických proměnných v proximálním femuru u slovenských žen s osteopenií a osteoporózou, což umožňuje posoudit riziko fraktury krčku stehenní kosti. Biomechanické proměnné mohou být ukazateli viskoelastivity intervertebrálních plotének, jejich degenerativní změny (chondróza), osteoporózy obratlů. Praktickými důsledky v této oblasti mohou být adekvátní terapeutické zásahy.

V 8. kapitole se autorka zabývá podstatou termínů jako kvalita osteoporotické kosti, kostní elasticita a síla (křehkost a pevnost), což nebývá správně hodnoceno, nepoužijí-li se biomechanické výpočty.

Další kapitola obsahuje statistickou metodiku predikce zlomenin a relativního nebo absolutního rizika fraktury, tedy každodenní problematiky klinické osteologie. Současně získané údaje poskytnou i způsoby léčby.

Přestože autorka poukazuje pouze na výsledky výzkumu slovenských žen, domnívám se, že výsledky jsou platné i v obecné rovině. Data uvedená v práci přivítá lékař mající pozitivní vztah k biomechanice a k chápání biomechanických údajů.

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

Ze světové literatury

Nutrition. 2010 May;26(5):522–527

Short-term high dietary calcium intake during bedrest has no effect on markers of bone turnover in healthy men.

Baecker N, Frings-Meuthen P, Smith SM, Heer M.

Imobilizace a stav beztlíže při letech do vesmíru vedou k osteoporóze z nečinnosti. Existuje názor, že zvýšený příjem vápníku může ztrátu kostí při imobilizaci zmírnit. Autoři na metabolické jednotce zorganizovali dva experimenty u mužů v klidu na lůžku a ambulantní fázi, při nichž studovali vliv dvou režimů (A – příjem 1 000 mg kalcia denně po dobu 14 dnů; B – příjem 2 000 mg vápníku denně po 6 dnů) na laboratorní ukazatele kostního obrátu. Obě studie byly randomizované, kontrolované, se subjekty pod dohledem. Studie A se zúčastnilo devět mužů ve věku $23,6 \pm 3,0$ let; studie B osm mužů ve věku $25,5 \pm 2,9$ let. V krvi se stanovovala plazmatická koncentrace kalcia, parathormonu, prokolagen 1 C-terminálního propeptidu a kostního izoenzymu alkalické fosfatázy. 24-hod sběr moči sloužil k analýze vápníku a N-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu.

Výsledky: V obou studiích se plazmatická koncentrace kalcia nezměnila. P1CP byl snížen při klidu na lůžku ve studii A ($p = 0,03$) a nevýznamně i při studii B ($p = 0,08$), plazmatická koncentrace kostního izoenzymu ALP na typu studie nezávisela. Kalcieurie byla vyšší při klidu na lůžku ve studii A ($p = 0,005$) i ve studii B ($p = 0,002$). Podobně vychází exkrece telopeptidu kolagenu I. typu do moči (u obou studií $p < 0,001$).

Závěr: Dvojnásobné zvýšení příjmu kalcia (na 2 000 mg/den) při omezení hybnosti v klidu na lůžku kostní resorpci nesníží.

Aliment Pharmacol Ther. 2010 Aug;32(3):377–383

Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study.

Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, Bartels LE, Kelsen J, Christensen LA, Dahlerup JF.

U experimentální kolitidy působí vitamín D imunoregulačně. U nemocných s Crohnovou chorobou byly zaznamenány nízké hladiny vitamínu D. Cílem práce bylo zjistit, zda léčba vitamínem D3 zlepší průběh Crohnovy choroby. Autoři připravili randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studii. Zúčastnilo se jí 108 nemocných s Crohnovou chorobou v remisi. Čtrnáct z nich bylo později vyloučeno. Pacienti byli náhodně přiřazeni do skupiny, která po dobu jednoho roku denně dostávala 1 200 IU cholekalciferolu ($n = 46$) nebo do skupiny léčené placebem. Primárním výstupem bylo hodnocení klinických relapsů nemoci.

Výsledky: Perorální podávání 1 200 IU vitamínu D3 denně již po třech měsících zvýšilo plazmatickou koncentraci 25-hydroxyvitamínu D z průměrných 69 nmol/l (SD 31 nmol/l) na průměrných 96 nmol/l (SD 27 nmol/l), což bylo významné ($p < 0,001$). V aktivně léčené skupině došlo během roku k méně relapsům (6/46 čili 13 %) než u nemocných na placebo (14/48 čili 29 %), ($p = 0,06$).

Závěry: Perorální podávání 1 200 IU vitamínu D3 významně zvyšuje plazmatické koncentrace kalcidiolu a snižuje riziko relapsu onemocnění z 29 % na 13 %. Příznivý účinek cholekalciferolu na průběh Crohnovy choroby by stálo za to ověřit rozsáhlejší studií.

Osteoporos Int. 2010 Aug;21(8):1401–1409

Increased serum osteopontin is a risk factor for osteoporosis in menopausal women.

Chang IC, Chiang TI, Yeh KT, Lee H, Cheng YW.

Osteopontin-deficitní myši jsou odolné vůči osteoporóze navozené ovariectomií. Lze tedy předpokládat, že ženy s vyšší plazmatickou koncentrací osteopontinu budou k postmenopauzální osteoporóze náchylnější.

Metodika: Autoři v letech 2004–2006 zařadili 124 žen starších 45 let do tzv. postmenopauzální skupiny a jiných 95 žen ve věku 25–45 let do skupiny označené jako fertillní. U všech byly vyšetřeny plazmatické koncentrace osteopontinu pomocí metody ELISA a všechny účastnice podstoupily denzitometrické vyšetření metodou DXA.

Výsledky: Sérový osteopontin měl významný pozitivní vztah k věku (menopauzální skupina, $p < 0,0001$) a negativní vztah k tělesné hmotnosti, výšce, denzitě kostního minerálu proximálního femoru a T skóre u menopauzální skupiny. V kontrastu s tím u fertillní skupiny byla nalezena pozitivní korelace mezi sérovým osteopontinem a koncentrací estrogenů či tělesnou výškou, ale žádný vztah k ostatním proměnným. Vysoká plazmatická koncentrace osteopontinu ($> 14,7$ ng/ml) navíc byla velmi významným rizikovým faktorem osteoporózy (OR = 2,96; 95% interval spolehlivosti 1,055–8,345).

Závěr: Sérový osteopontin může být biomarkerem pro časnou diagnózu osteoporózy u postmenopauzálních žen.

Bone. 2010 Oct;47(4):815–825

Do drastic weather effects on diet influence changes in chemical composition, mechanical properties and structure in deer antlers?

Landete-Castillejos T, Currey JD, Estevez JA, Fierro Y, Calatayud A, Ceacero F, Garcia AJ, Gallego L.

Předmětem zkoumání byla otázka, proč po výjimečně tuhé zimě dochází u jelenů k častějším frakturám paroží. Autoři zkoumali mechanické vlastnosti, odlišnosti ve struktuře a minerální skladbu paroží volně žijících jelenů po pozdně zimním mrazivém období a porovnávali nálezy s týmiž parametry po mírnější zimě. Vzorky zlomených i intaktních paroží byly shromažďovány po několik let. Paroží po tuhé zimě mělo nižší mechanickou odolnost, denzitu i sílu kortexu. Delší období mrazů vedlo k vyššímu obsahu křemíku a poklesu sodíku ve zkoumaných vzorcích. V každém hodnoceném roce obsahovaly zlomené parohy méně manganu, fosforu a měly nižší denzitu. Oproti intaktním vzorkům stoupal obsah sodíku a bóru. Nic takového nebylo zaznamenáno u paroží jelenů chovaných na farmách, živěných plnohodnotnou stravou. Z toho důvodu a protože pod bodem mrazu stoupá v rostlinách obsah křemíku, což způsobuje pokles manganu, je pravděpodobné, že výjimečně tuhá zima

znamená pro volně žijící jeleny konzumaci potravy bohaté na křemík a s nižším obsahem manganu. Jelikož k růstu paroží zvíře využívá transport kalcia a fosfátu z vlastního skeletu a poměr Ca/P byl mírně snížen, zdá se pravděpodobné, že za častějšími frakturami paroží stojí deficit manganu. Porovnání vzorků paroží zvířat žijících divoce a na farmách vztah nižšího obsahu manganu a poklesu mechanické odolnosti paroží také potvrdilo. Znamená to tedy, že i malé změny v zastoupení stopových prvků kostní hmoty mohou mít na vlastnosti kosti významný vliv.

Gynecol Endocrinol. 2010 Oct;26(10):725–728
Treatment with teriparatide in a patient with pregnancy-associated osteoporosis.

Hellmeyer L, Boekhoff J, Hadji P.

I během fyziologického těhotenství dochází k poklesu denzity kostního minerálu (BMD). To může ve výjimečných případech natolik porušit mikroarchitekturu kostní hmoty, že se objeví fraktury, zejména obratlů. Tento klinický obraz se nazývá graviditou způsobená osteoporóza. Kazuistika: autoři pečovali o 40letou ženu (čtvrté těhotenství, secundipara) s těžkými bolestmi zad bezprostředně po porodu v důsledku čtyř obratlových zlomenin. Diagnóza osteoporózy byla potvrzena dvouenergií rentgenovou absorpciometrií v oblasti L1–L4 (BMD 0,598 g/cm²; T skóre –4,1). V oblasti kyčle byla BMD 0,759 g/cm²; T skóre –1,5. Vzhledem k těžkým klinickým příznakům lékaři indikovali léčbu teriparatidem v dávce 20 mg denně po dobu 18 měsíců.

Výsledky: Po ukončení léčby, BMD i T skóre významně stoupla (bederní páteř BMD 0,813 g/cm²; T skóre –2,1; kyčel BMD 0,864 g/cm²; T skóre –0,6). Relativní nárůst BMD činil na páteři 36 %, v kyčli 13,8 %. Publikace poprvé znamená úspěšné použití teriparatidu ke vzestupu BMD a zlepšení klinických příznaků u případu těžké osteoporózy navozené graviditou.

J Nutr. 2010 Oct;140(10):1781–1787.

Dietary Dried Plum Increases Bone Mass in Adult and Aged Male Mice.

Halloran BP, Wronski TJ, Vonherzen DC, Chu V, Xia X, Pingel JE, Williams AA, Smith BJ.

S postupujícím věkem dochází nenávratně ke ztrátě kostní hmoty. Možnosti ovlivnit tento děj jsou omezené a v současnosti máme k dispozici jediný anabolický způsob terapie, intermitentní podávání teriparatidu. Nedávná pozorování přinášejí poznatek, že k prevenci ztráty kostní hmoty při deficitu estrogenů lze využít přídatky sušených švestek do diety. Autory zajímalo, zda suplementace sušenými švestkami také brání úbytku kostní hmoty při stárnutí a zda kost již ztracená by nemohla být tímto způsobem obnovena. Dospělí (věk 6 měsíců) a staří (věk 18 měsíců) myši samci byli živeni normální dietou nebo dietou s tímž obsahem energie a dusíku, ale obohacenou sušenými švestkami (s obsahem sušených švestek v rozmezí 0 %, 15 %, 25 % hmotnosti). Studie trvala šest měsíců. Před, během a po suplementaci byla provedena analýza mikroCT a histomorfometrie kosti, hodnotil se objem kostní hmoty, její struktura a metabolická aktivita. Myšáci živení kontrolní dietou (0 % sušených švestek) kostní hmotu ztratili, zatímco mladá i stará zvířata, živená 25 % přídatkem sušených švestek, zazna-

menala nárůst kostní hmoty. V případě 15 % přídatku sušených švestek profitovali z diety jen mladí myšáci. Objem trabekulární kosti u zvířat s 25 % přídatkem sušených švestek narostl během studie o 40–50 %. Struktura trámečků kolísala podle složení diety a věku zvířat a všeobecně lze říci, že u starých jedinců byla jejich reakce na dietu méně výrazná. Trabekulární (ne však kortikální) BMD kolísala s věkem a anabolická aktivita kostní hmoty byla nižší u starých jedinců.

Výsledky této práce ukazují, že sušené švestky obsahují proanabolické faktory, jež mohou dramaticky zvýšit objem kosti a obnovit kostní hmotu, která již ubyla v důsledku stárnutí. Sušené švestky by tak mohly poskytnout účinné přísady k prevenci a léčbě osteoporózy.

J Bone Miner Res. 2010 Oct;25(10):2251–2255

Prolonged antiresorptive activity of zoledronate: A randomized, controlled trial.

Grey A, Bolland M, Wattie D, Horne A, Gamble G, Reid IR.

Intravenózní aplikace 5 mg zoledronátu jednou ročně snižuje riziko zlomenin během tříleté terapie. Ovšem optimální interval podávání 5 mg zoledronátu upřesněn dosud není. Autoři si vzali za cíl pozorovat trvání antiresorpčního účinku jednorázové dávky 5 mg zoledronátu i.v. Tříleté, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie s náhodným výběrem se zúčastnilo 50 postmenopauzálních žen s osteopenií. Primárním výstupem byly změny laboratorních markerů kostního obratu: beta-C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu (beta-CTX) a N-terminálního propeptidu prokolagenu I. typu (P1NP) v séru. Paralelně se hodnotila denzita kostního minerálu (BMD) v bederní páteři, kyčli a celotělově. Po třech letech od aplikace byly ve skupině léčené zoledronátem střední hodnoty beta-CTX o 44 % (95% interval spolehlivosti 27–60 %) a P1NP o 40 % (95 % CI 24–56 %) nižší než ve skupině placebové (p < 0,001 pro oba parametry). BMD měla skupina se zoledronátem oproti placebo v bederní páteři vyšší o 6,8 % (4,6–9,1 %); v kyčli o 4 % (1,8–6,3 %) a celotělově o 2,0 % (0,9–3,0 %). To znamená p < 0,001 pro všechny typy měření. Rozdíly mezi aktivní a placebovou skupinou zůstaly stabilní od 12. do 36. měsíce sledování, a to jak v laboratorních ukazatelích, tak v BMD. Studie ukazuje, že jednorázové podání 5 mg zoledronátu má antiresorpční účinek ve skeletu, který přetrvává po tři roky. Zjištěná data opravňují k úvahám o klinické studii sledující počty zlomenin při terapii zoledronátem podávaným v intervalu delším než jeden rok.

Blood 2011 Jan 20;117(3):1053–1060

Transplantation of human fetal blood stem cells in the osteogenesis imperfecta mouse leads to improvement in multi-scale tissue properties.

Vanleene M, Saldanha Z, Cloyd KL, Jell G, Bou-Gharios G, Bassett JH, Williams GR, Fisk NM, Oyen ML, Stevens MM, Guillot PV, Shefelbine SJ.

Osteogenesis imperfecta (OI) je onemocnění pojivové tkáně, způsobené mutacemi genů pro řetězce kolagenu. Autoři již dříve demonstrovali, že intrauterinní transplantace fetálních kmenových buněk myším s OI vede k významnému poklesu počtu zlomenin. Tato práce zkoumá buněčné mechanismy tohoto účinku, zejména přímý vliv dárcovské

expres kolagenu na mechanické vlastnosti kostní tkáně. U transplantovaných myší poklesl počet fraktur femoru o 84 %. Fetální kmenové buňky se usídlily v kostech, diferencovaly na zralé osteoblasty, tvořily osteokalcin a proteiny COL1 a 2, což u OI myší pozorováno není. Přítomnost normálního kolagenu snížila obsah hydroxyprolinu v kosti, modifikovala strukturu krystalů apatitu, zvýšila pevnost kostní matrix a omezila lomivost kostí. Lze shrnout, že normální kolagen ze zralých osteoblastů dárcovského původu významně snížil křehkost kostí zlepšením mechanické integrity kostní hmoty na molekulární i tkáňové úrovni.

J Bone Miner Res. 2010 Dec;25(12):2306–2315
Development of a novel transdermal patch of alendronate, a nitrogen-containing bisphosphonate, for the treatment of osteoporosis.

Kusamori K, Katsumi H, Abe M, Ueda A, Sakai R, Hayashi R, Hirai Y, Qian YS, Kamiyama F, Sakane T, Yamamoto A.

Bisfosfonáty jsou dnes běžně používány k léčbě a prevenci kostních chorob, včetně Pagetovy nemoci, onkogenní hyperkalcémie nebo postmenopauzální osteoporózy. V této studii se představuje nová aplikační forma alendronátu transdermální cestou pomocí náplasti. Maximální prostup alendronátu krysí kůží po aplikaci náplasti činí 1,9 ug/cm² za hodinu; pro lidskou pokožku jsou hodnoty 0,3 ug/cm² za hodinu. Biologická dostupnost alendronátu dosáhla u krysa přibližně 8,3 % po aplikaci náplasti a 1,7 % po perorálním užití. To znamená, že transdermální prostup alendronátu je dostačující k terapii nemocí skeletu. Na zvířecím modelu 1-alfa-hydroxyvitamínem D3 navozené hyperkalcémie transdermální aplikace alendronátu z náplasti účinně snížila plazmatickou koncentraci kalcia. Také bylo pomocí této léčby možné účinně potlačit ztrátu kostní hmoty při osteoporóze u krysa. Vedlejším účinkem byl mírný erytem působením alendronátu na pokožku. Tento problém se podařilo odstranit přidáním butylhydroxytoluenu do náplasti. Transdermální průnik a farmakologický účinek alendronátu tím nebyl nijak dotčen. Dosavadní zkušenosti ukazují, že nová aplikační forma alendronátu, transdermální náplast, je slibným krokem ke zlepšení compliance a kvality života při léčbě kostních chorob.

Ann Endocrinol (Paris). 2011 Feb;72(1):14–18
Klinefelter's syndrome and bone mineral density: Is osteoporosis a constant feature?
Hiéronimus S, Lussiez V, Le Duff F, Ferrari P, Bständig B, Fénelichel P.

Údaje o denzitě kostního minerálu (BMD) u Klinefelterova syndromu (KS) se objevují zřídka a jsou často protichůdné. Cílem této práce bylo vyšetřit BMD u nemocných s KS a porovnat nálezy s odpovídající skupinou zdravých kontrolních jedinců se speciálním zaměřením na gonadální status. Studie se zúčastnilo 26 pacientů s KS ve věku 30 ± 9 let, kteří nebyli nikdy léčeni testosteronem. Kontrolní skupinu tvořilo 39 zdravých mužů téhož věku. Sledovaly se následující parametry: BMD pomocí dvouenergie rtg absorpciometrie; plazmatické koncentrace celkového testosteronu (T), volného testosteronu, estradiolu (E2) a leptinu. Jako nepřímý ukazatel aktivity aromatázy posloužil poměr estrogenu k androgenu (E2/T).

Výsledky: měření BMD v oblasti krčku femoru (1,06 ± 0,16 versus 1,04 ± 0,14 g/cm²) ani v bederní páteři (1,00 ± 0,09 versus 1,03 ± 0,11 g/cm²) nenalezlo u pacientů s KS a zdravými jedinci významný rozdíl. Dva nemocní a jeden kontrolní subjekt měli nález odpovídající osteoporóze (T skóre pod -2,5). Muži s KS měli v porovnání vůči kontrolní skupině nižší T a volný testosteron, podobné koncentrace E2 a vyšší E2/T (p < 0,05). Leptin dosahoval u nemocných s KS významně vyšších hodnot a pozitivně koreloval s E2/T (r = 0,484; p = 0,02). Poměr E2/T měl vztah k BMD krčku femoru (r = 0,566; p = 0,02); plazmatická koncentrace T a volného testosteronu korelovala s BMD bederní páteře (r = 0,433; p = 0,05 a r = 0,534; p = 0,05).

Závěr: U mladých mužů s KS není osteoporóza nezbytně přítomna, a to ani v případech bez substituce testosteronem. Aromatizace T na E2, jež má vztah k tukové tkáni, může u některých nemocných s KS přispívat k dosažení a udržení normálních hodnot BMD.

J Clin Endocrinol Metab. 2010 Dec;95(12):5258–5265
Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis.

Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R.

Bisfosfonáty jsou základem antiosteoporotické terapie a většinou se používají déle než v placebem kontrolovaných studiích. Vztah jejich vlivu na vznik atypických subtrochanterických a diafyzárních zlomenin femoru je neustále diskutován. Autoři chtěli zjistit, jaké je riziko subtrochanterických/diafyzárních fraktur femoru při dlouhodobé léčbě alendronátem. Provedli proto kohortovou studii mezi jedinci téhož věku a pohlaví za využití celonárodní zdravotní databáze. Zařazeny byly ženy bez předchozí fraktury v oblasti kyčle, které začaly brát alendronát mezi 1. 1. 1996 až 31. 12. 2005 (n = 39 567) a neléčené kontroly (n = 158 268). Jako hlavní výstup se hodnotily subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femoru.

Výsledky: Uvedené typy fraktur se objevily s frekvencí 13/10 000 paciento-roků u neléčených žen a v 31 případech na 10 000 paciento-roků u žen užívajících alendronát (korigované HR = 1,88; 95% interval spolehlivosti CI = 1,62–2,17). Obdobný výskyt u mužů představoval 6 a 31 případů na 10 000 paciento-roků (HR = 3,98; 95% CI = 2,62–6,05). Riziko pro zlomeninu v oblasti kyčle dosáhlo u žen 1,37 (95% CI = 1,30–1,46); u mužů 2,47 (95% CI = 2,07–2,95). Riziko atypických fraktur bylo podobné u nemocných užívajících alendronát po devět let i u těch, kteří skončili s terapií po třech měsících.

Závěr: Nemocní léčení alendronátem mají vyšší riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních zlomenin než věkem a pohlavím odpovídající neléčení jedinci. Nicméně velké kumulativní dávky alendronátu v porovnání s malými větší absolutní riziko těchto fraktur neznamenají. To znamená, že uvedené atypické zlomeniny mají spíše vztah k osteoporóze samotné než k alendronátu.

Osteoporos Int. 2011 Feb;22(2):489–498
Calcium and vitamin-D supplementation on bone structural properties in peripubertal female identical twins: a randomised controlled trial.
Greene DA, Naughton GA.

Tato placebem kontrolovaná studie s náhodným výběrem měla za cíl určit vliv šest měsíců trvající denní suplementace kalcie a vitamínem D na nárůst trabekulární a kortikální kosti v distální tibií a distálním radiu u peripubertálních dětí s využitím pQCT. Autoři do studie zařadili dvacet dívčích párů peripubertálních identických dvojčat ve věku 9–13 let. Dívky z jednotlivých párů byly náhodně vybrány k suplementaci 800 mg vápníku a 400 IU cholekalciferolu nebo dostávaly placebo. Strukturální vlastnosti kosti v oblasti distální tibiie a distálního radia se pomocí pQCT hodnotily na začátku studie a po šesti měsících.

Výsledky: Suplementované dívky měly v porovnání s placebovou skupinou významně vyšší přírůstky denzity trabekulární kosti, plochy trabekulární kosti a indexu pevnosti kosti SSI na tibií i radiu ($p = 0,001$), stejně tak vyšší přírůstky kortikální kosti ($p = 0,001$).

Závěr: Denní suplementace po dobu šesti měsíců zlepšuje mechanické vlastnosti trabekulární i kortikální kosti u peripubertálních dívek.

J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):355–64

Alendronate for the Treatment of Pediatric Osteogenesis Imperfecta: A Randomized Placebo-Controlled Study.

Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, Lester EL, McCall RE, Pressly TA, Sanders JO, Smith PA, Steiner RD, Sullivan E, Tyerman G, Smith-Wright DL, Verbruggen N, Heyden N, Lombardi A, Glorieux FH.

Informací o možnostech léčby dětí s osteogenesis imperfecta (OI) perorálními bisfosfonáty je poměrně málo. Cílem této studie bylo zjistit účinnost a bezpečnost denního podávání alendronátu per os dětem s OI.

Design: Studie byla multicentrická, dvojitě zaslepená, s náhodným výběrem a placebem kontrolovaná. Zúčastnilo se jí 139 dětí s OI typu 1, III nebo IV ve věku 4–19 let. Účastníci byli náhodně přiřazeni do skupiny placebové ($n = 30$) nebo do skupiny s alendronátem ($n = 109$). Léčba trvala dva roky. Děti s hmotností pod 40 kg dostávaly 5 mg alendronátu denně, nad tuto hmotnost činila dávka 10 mg alendronátu denně. Mezi hlavní sledované parametry patřila denzita kostního minerálu v oblasti bederní páteře, N-terminální telopeptidy kolagenu I. typu v moči, incidence fraktur končetin, plocha obratlových těl, síla kortexu v ilické oblasti, bolesti v kostech, fyzická aktivita jedince a bezpečnostní profil preparátu.

Výsledky: Alendronát vedl ke vzestupu denzity kostního minerálu bederní páteře o 51 % (při placebu o 12 %, $p < 0,001$); průměrná hodnota Z skóre plošné denzity kostního minerálu bederní páteře stoupá při aktivní terapii z $-4,6$ na $-3,3$ ($p < 0,001$), zatímco u placebové skupiny byla změna nevýznamná (z $-4,6$ na $-4,5$). N-terminální telopeptidy kolagenu I. typu v moči na alendronátu poklesly o 62 %, při podávání placeba o 32 % ($p < 0,001$). Nicméně incidence zlomenin dlouhých kostí, průměrná výška obratlů ve střední čáře, síla kortexu v ilické oblasti, bolesti v kostech, fyzická aktivita – ve všech těchto parametrech se skupiny významně nelišily. Stejně tak výskyt klinických či laboratorních nežádoucích účinků léčby byl v aktivní i placebové skupině podobný.

Závěry: Perorální podávání alendronátu po dva roky dětem s OI významně snížilo kostní obrat a vedlo ke vzestupu plošné denzity kostního minerálu v oblasti bederní páteře, ale k poklesu incidence zlomenin nedošlo.

Transpl Int. 2011 Jan;24(1):43–50

Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C.

Bitetto D, Fabris C, Fornasiere E, Pipan C, Fumolo E, Cussigh A, Bignulin S, Cmet S, Fontanini E, Falletti E, Martinella R, Pirisi M, Toniutto P.

Vyšší hladiny vitamínu D jsou u imunokompetentních nemocných spojeny s lepšími výsledky terapie chronické hepatitidy C interferonem a ribavirinem. Studie měla za cíl tuto tezi ověřit. Zúčastnilo se jí 42 po sobě jdoucích pacientů léčených pro chronickou hepatitidu C kombinací interferonu alfa a ribavirinu po dobu 48 týdnů. U všech byly před antivirovou léčbou změřeny plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitamínu D. Patnáct nemocných začalo nato užívat perorálně cholekalciferol, aby se zabránilo další ztrátě kostní hmoty. Příznivou odpověď na antivirovou terapii chronické hepatitidy C autoři zaznamenali u jednoho z deseti jedinců s významným deficitem vitamínu D (≤ 10 ng/ml); u šesti z dvaceti pacientů s nízkou saturací vitamínu D (> 10 and ≤ 20 ng/ml) a u šesti z dvanácti nemocných s normální nebo jen mírně sníženou plazmatickou koncentrací kalcidiolu (> 20 ng/ml). Vztah se ukázal jako významný ($P < 0,05$). Deficit vitamínu D tedy předpovídá nedostatečnou reakci na antivirovou léčbu chronické hepatitidy C. Suplementace vitamínem D u těchto nemocných zvyšuje pravděpodobnost dosažení dlouhodobé remise onemocnění po antivirové terapii.

Announcing the IBMS Gregory R. Mundy Fellowship, Supported by Amgen

The International Bone and Mineral Society is proud to announce the **IBMS Gregory R. Mundy Fellowship on Cancer-induced Bone Disease, supported by Amgen**. This \$ 40,000 USD fellowship will be awarded to an outstanding young investigator in the field of cancer and bone studies. Research may be basic, translational, clinical, or outcomes-based in cancer-induced bone disease.

Fellowship support will be a one-year, non-renewable \$ 40,000 USD grant payable to the successful applicant's institution, for use as salary and/or other research support. This grant is designed for postdoctoral fellows at an academic institution situated anywhere in the world who are with-

in 10 years of their first postgraduate degree (MD, PhD, DDS, or equivalent).

Don't miss this unique opportunity to invest in your research goals! Applications are now available and will be accepted through June 6, 2011. The 2011 recipient will be notified in August with the fellowship presented at the **11th International Conference on Cancer-Induced Bone Disease** on November 30–December 3, 2011 in Chicago, IL USA.

Review eligibility details and download an application now on the IBMS Web site:

<http://www.ibmsonline.org/tabid/278/Default.aspx>).