

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 Dzurík, DrSc., Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. 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.

Zákouřilova 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 pořizování fotokopíí, nahrávek či informačních databází).



OBSAH

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Dětská osteologie – současné vyšetřovací metody	31
<i>M. Bayer</i>	
Atypické zlomeniny a dlouhodobá antiresorpční terapie osteoporózy	38
<i>J. Štěpán, J. Vaculík, P. Dungi</i>	
Vliv terapie denosumabem na vybrané ukazatele kvality kostí u postmenopauzální osteoporózy	43
<i>P. Horák</i>	
Stárnutí kostí a význam osteocytů	52
<i>J. Blahoš</i>	

INFORMACE

Ze světové literatury	55
------------------------------	-----------

Obrázek na titulní straně: Pacientka s ložisky v obratlových tělech L4 o průměru 17 mm a v S1 o průměru 16 mm. Diskrétní nález je i v těle L2 – diagnóza hemangiom [z archivu MUDr. Václava Vyskočila, Ph.D.]



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 Džúrik, DrSc., Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. 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 Děnkou 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

REVIEW

- | | |
|--|-----------|
| Paediatric osteology – current examination methods | 31 |
| <i>M. Bayer</i> | |
| Atypical fractures and long-term antiresorptive therapy of osteoporosis | 38 |
| <i>J. Štěpán, J. Vaculík, P. Dungal</i> | |
| Effect of denosumab therapy on selected bone quality markers in postmenopausal osteoporosis | 43 |
| <i>P. Horák</i> | |
| Bone ageing and the role of osteocytes | 52 |
| <i>J. Blahoš</i> | |

INFORMATION

- | | |
|-----------------------------------|-----------|
| News from around the world | 55 |
|-----------------------------------|-----------|

Cover page: Patient with focus in vertebral bodies L4 diameter 17 mm and S1 diameter 16 mm. Minimum changes were found also in the body of L2 – diagnosis hemangioma [file image MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.]

Dětská osteologie – současné vyšetřovací metody

M. BAYER

Univerzita Karlova v Praze, Dětská klinika, LF a FN v Hradci Králové

SOUHRN

Bayer M.: **Dětská osteologie – současné vyšetřovací metody**

Dětská osteologie se zabývá chorobami minerálního metabolismu a poruchami vývoje a zrání kostní hmoty. Základním postupem při hodnocení stavu dětského skeletu je pečlivé fyzikální vyšetření a zjištění údajů osobní i rodinné anamnézy. Mezi zobrazovací vyšetření patří prostý rentgenový snímek, měření denzity kostního minerálu (dvoenergieová rentgenová absorpciometrie, kvantitativní počítačová tomografie), kvantitativní ultrazvuková denzitometrie a scintigrafie skeletu. Všechny tyto metody mají určité indikace a omezení. Laboratorní ukazatele kostního obratu jsou u dětí a dospívajících převážně ovlivněny individuální růstovou aktivitou. Pro nedostatek validních referenčních hodnot nejsou dosud vhodné k použití v široké klinické praxi. Kostní biopsie je invazivní, ale přesnou metodou ke zjištění vlastností kostní tkáně. Nezbytnou součástí diagnostických postupů se již také stala molekulární genetika.

Klíčová slova: dětská osteologie, denzita kostního minerálu, ukazatele kostního obratu, kostní biopsie

SUMMARY

Bayer M.: **Paediatric osteology – current examination methods**

Paediatric osteology is concerned with disorders of mineral metabolism, development and maturation of the skeleton. Careful physical examination, personal and family history are fundamental for the assessment of bone status in childhood. Imaging investigation consists of plain X-ray, bone mineral density measurement (dual energy X-ray absorptiometry, quantitative computed tomography), quantitative ultrasound densitometry, and scintigraphy of the skeleton. All these methods have certain indications and limitations. Biochemical markers predominantly reflect individual bone growth rates in children and adolescents and they are not yet appropriate for broad clinical practice due to lack of valid reference data. Bone biopsy is an invasive but accurate method to study bone characteristics. Molecular genetic methods became an integral part of diagnostic procedures.

Keywords: paediatric osteology, bone mineral density, bone turnover markers, bone biopsy

Osteologický bulletin 2011;16(2):31–37

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

Došlo do redakce: 20. 4. 2011

Přijato k tisku: 30. 6. 2011

Úvod

V dětském věku dochází k velice dynamickému nárůstu kostní hmoty a vývoji skeletu. Tento děj je nerovnoměrný a v jednotlivých obdobích dětství a dospívání se jeho intenzita významně mění. Rychlost růstu je postnatálně nejvyšší v prvním roce života a dále postupně klesá, aby nabyla opětového rozmachu v období pubertálního růstového spurtu, v němž se vytváří více než třetina celkového množství kostní hmoty. Maximálního množství kostní hmoty, tzv. „peak bone mass“ organismus dosahuje na začátku třetí dekády života. Z významné části je množství kostní hmoty v dospělosti předurčeno geneticky, ale v průběhu vývoje a zrání skeletu může být modifikováno celou řadou faktorů zevního i vnitřního prostředí (způsob výživy, fyzická aktivita, průběh puberty). V případě chronického onemocnění k nim přistupují také patofyziologické děje, které nezdědka stav obecně metabolicky velice aktivního skeletu ovlivňují, a v neposlední řadě také vedlejší účinky dlouhodobě užívaných farmak. K hodnocení stavu skeletu u dítěte či adoles-

centa je tedy nutno přistupovat uvážlivě, s přihlédnutím ke všem dostupným okolnostem.

Fyzikální vyšetření a anamnéza

Tak jako v každé jiné oblasti pediatrické praxe zůstává i v dětské osteologii důkladné fyzikální vyšetření a anamnéza základním východiskem k dalším úvahám. O dítěti je nezbytné nejen získat informace o jeho vývoji od narození, ale také průběh těhotenství a okolnosti porodu mohou být velmi významnými faktory. Růstová a hmotnostní křivka spolu se záznamy o dosaženém stupni psychomotorického vývoje do věku potřebných údajů jednoznačně patří. Zajímají nás data o způsobu výživy, kvalitě i kvantitě stravy a pohybové aktivitě. Pokud bylo dítě nemocné, jsou důležitými fakty údaje o chorobách pohybového ústrojí, urologického a zažívacího traktu či onemocnění žláz s vnitřní sekrecí. Farmakologická anamnéza by měla být zaměřena zejména na látky, známé svým negativním účinkem na skelet nebo ovlivňující metabolismus vitamínu D (kortikoidy,

cytostatika, antiepileptika, diuretika, imunomodulantia, hormony apod.). Nutné je zdokumentovat všechny prodělané zlomeniny s uvedením mechanismu úrazu.

V rodině pátráme po výskytu metabolických osteopatií u sourozenců, rodičů i prarodičů dítěte. Kromě patologií, jednoznačně souvisejících se změnami kostní hmoty (recidivující fraktury s nepřiměřeným mechanismem vzniku, kostní deformity, nápadně nízká postava), je vhodné se cíleně ptát i na diskrétnější odchylky (nekvalitní zubní sklovina, poruchy sluchu od středního věku).

Fyzikální vyšetření má své zásady, platné pro celou pediatrii. Vždy je nutné dítě vyšetřit kompletně, od hlavy až k patě. Hodnotí se jeho antropometrické parametry (výška; hmotnost; u novorozenců, kojenců a batolat i obvod hlavy) se zařazením do platných percentilových grafů, celkový habitus a rozvoj svalové tkáně. Přítomnost a velikost velké fontanely, pevnost záhlaví, barva sclér, proporce postavy (končetiny vs. trup, případné deformity dlouhých kostí), hybnost kloubů končetin i páteře a veškeré dysmorfické rysy jsou předmětem primárního zájmu. Nicméně je třeba mít na paměti, že porucha řádného nárůstu kostní hmoty bývá u dětí takřka vždy sekundární a provází širokou škálu chronických onemocnění. Proto je nutné vzít v úvahu jakýkoli přítomný patologický nálezn, i když s pohybovým ústrojím zdánlivě nesouvisí [1,2].

Zobrazovací metody

1. Rentgenový snímek

Při posuzování kostního věku, diferenciální diagnostice kostních dysplázií nebo při hodnocení rachitických změn je nativní rentgenový snímek nezastupitelný. Některé odchylky, podporující podezření pro určité klinické jednotky, můžeme zastihnout na prostém rentgenogramu ruky (zkrácení metakarpálních kůstek při pseudohypoparathyreóze, změny při primární hyperparathyreóze, renální osteodystrofii). Na rentgenovém snímku je možné zjistit známky osteosklerózy, osteopetrozy či výraznou dekalifikaci skeletu. Na páteři lze popsat případné kompresivní fraktury obratlů, jejichž semikvantitativní hodnocení pomáhá určit závažnost stavu [3]. Nicméně pro posouzení úbytku kostní hmoty nemá klasický nativní rentgenový snímek dostatečnou rozlišovací schopnost. Popis porotické kosti na běžném snímku není diagnostický, ale je indikací k dalšímu vyšetření.

2. Měření denzity kostního minerálu

Jedním z nejčastěji měřených parametrů, který se v osteologii používá k posouzení rizika zlomeniny, je denzita kostního minerálu (bone mineral density, BMD). Její hodnota a vyjádření vztahu k referenční zdravé populaci (u dětí formou Z-skóre, u dospělých T-skóre) neurčuje diagnózu choroby, ale pouze míru rizika fraktury. Měření má absolvovat každé dítě, o jehož vrozené nebo získané chorobě je známo, že zvyšuje riziko zlomeniny. Jednota také panuje v názoru, že trend hodnot má mnohem větší cenu než jednorázové, byť detailní vyšetření [4]. Chceme-li v pediatrii usuzovat na diagnózu osteoporózy, pak současná doporučení požadují paralelně nálezn nízké BMD a/nebo nízkého obsahu minerálu (bone mineral content, BMC) ve vyšetřované kosti a frakturu v anamnéze [5]. Diagnóza nakonec musí být

výsledkem komplexního zhodnocení stavu vyšetřovaného dítěte.

Dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (dual energy X-ray absorptiometry, DXA)

V současné době je DXA kromě dospělých stále považována za standardní vyšetřovací metodu i u dětí. V praxi se uplatňuje již čtvrt století. Používá vysoce stabilních zdrojů rtg záření se simultánní emisí o vysoké (70 kV) a nízké (40 kV) energetické hladině. Radiační expozice je při vyšetření DXA velmi malá (5–10 μ Sv), což nepřevyšuje zátěž získanou z přirozeného pozadí při pobytu mimo budovu a nikterak dětského pacienta neohrožuje. Vyšetření bylo původně určeno jen pro diagnostiku postmenopauzální osteoporózy. Chyba měření musí být tak malá, aby umožnila zachytit terapií nebo patologickým procesem vyvolané změny ve vyšetřované kostní tkáni. In vivo tato chyba u většiny přístrojů nepřesahuje 1 % [6]. To je hodnota, která u dětského skeletu pracuje s velkou rezervou, neboť změny denzity kostního minerálu mohou u rostoucího organismu během roku dosáhnout i několika desítek procent. Z těchto důvodů lze u dětí v případě potřeby vyšetření provádět v mnohem kratších intervalech než u dospělých, u nichž se roční změny BMD mohou blížit chybě přístroje. Klasická DXA měří plochu vyšetřované kosti a BMC. BMD pak určuje poměr BMC/plocha a výsledek je udáván v g/cm^2 . U dětí se nejčastěji vyšetřuje oblast bederní páteře (obratle L1–L4), případně celotělová BMD. V tomto případě je vždy třeba z hodnocení vyloučit lebku, jejíž obvykle vysoká BMD může celkový nálezn zkraslit. Měření celotělové BMD u sedmiiletých chlapců ukázalo, že děti narozené v termínu mají větší kosti a více kostní hmoty než děti více (porod před 34. týdnem gestace) či méně (porod mezi 34. a 37. týdnem těhotenství) nedonošené [7].

Obvyklá lokalizace u dospělých, proximální femur, se u dětí nevyšetřuje, protože příliš velká variabilita nálezů neumožňuje věrohodné posouzení výsledku [8]. Přesto u stavů spojených převážně s frakturami dlouhých kostí nebo v situacích, kdy klasické DXA měření v oblasti bederní páteře není proveditelné, se někteří autoři snažili vytvořit dětskou referenční databázi také pro laterální oblast distálního femuru [9]. V každém případě se v dětském věku připouští pouze popis nálezů pomocí Z-skóre; tj. rozdíl naměřeného výsledku od průměrné hodnoty u zdravých dětí téhož věku a pohlaví, vyjádřený počtem směrodatných odchylek. Tato nutnost vychází z různé dynamiky nárůstu výšky postavy a hmotnosti během dětství a dospívání. Optimálně by měl denzitometrický přístroj pracovat s dostatečně velkou referenční databází normálních hodnot získaných v populaci, která se od vyšetřované neliší geograficky ani etnicky. Pro dospělé bylo do praxe úspěšně zavedeno počítačové zhodnocení přítomnosti zlomenin obratlů (vertebral fracture assessment, VFA). U dětí se to zatím nepodařilo. Zvláště v oblasti horní hrudní páteře (Th4–Th7) zachytí VFA zobrazení u dětí v porovnání se standardním rtg snímkem asi jen třetinu fraktur. Se stoupajícím věkem, výškou postavy a BMD pak přesnost diagnostiky stoupá [10].

Podle doporučení Mezinárodní společnosti pro klinickou denzitometrii (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) se v dětském věku také nepoužívá obvyklá

terminologie osteologie dospělých. Osteoporóza ani osteopenie není totiž u dětí a dospívajících na rozdíl od postmenopauzálních žen dosud přesně definována. Proto je jako normální rozmezí BMD stanoveno rozpětí ± 2 SD v rámci příslušného Z-skóre a hodnoty nižší se označují jako denzita kostního minerálu vůči věku nepřiměřeně nízká („low bone density for chronologic age“) nebo nižší než očekávaná („below the expected range for age“). Hodnocení denzitometrických nálezů také komplikuje okolnost, specifická pro vyvíjející se dětský organismus – růst. Během nárůstu kostní hmoty se BMC zvyšuje exponenciálně. V DXA měření plošné BMD (g/cm^2) je již velikost kosti ve dvou rozměrech zavzata a je jí méně ovlivněna než BMC, korekce je však pouze částečná. Plošné zobrazení samozřejmě nemůže postihnout třetí rozměr, tj. hloubku měřené kosti, a proto v porovnání s objemovou kostní denzitou dochází ke zkreslení výsledku [11]. Hodnoty Z-skóre u dětí menších vůči kalendářnímu věku jsou tak přístrojem podceněny a u dětí vysoké postavy naopak přeceněny. Je známo, že růst v postnatálním období pak významně ovlivňuje BMD v časně dospělosti [12] a současně platí, že mnoho dětí s chronickým onemocněním je menšího vzrůstu, než by odpovídalo jejich kalendářnímu věku. Z usnesení ISCD proto vyplývá, že „u dětí s opožděním růstu či zraní by se hodnoty BMC a plošné BMD v oblasti páteře nebo celotělové (vyjma lebky) měly korigovat podle tělesné výšky nebo výškového věku, případně porovnávat s referenčními hodnotami, jež obsahují věku, pohlaví a výšce specifická Z-skóre“ [13]. Protože takové referenční databáze k dispozici nemáme, je nevhodnější korigovat denzitometrický nález na „výškový věk“ (věk, jemuž odpovídá výška vyšetřovaného dítěte podle 50. percentilu růstových tabulek). Jsme si vědomi určité chyby, které se přitom dopouštíme, neboť prosté porovnání nálezu s mladšími (nebo staršími) jedinci dané výšky nijak nezohledňuje stupeň zralosti kostní tkáně, která jistě není prostou funkcí výšky postavy. Přesnější by tedy byla současná korekce i ke kostnímu věku a stadiu puberty. Do budoucna je třeba v každém případě prověřit, nakolik se denzitometrické parametry u dětí menších vůči věku a mladších jedinců téže tělesné výšky shodují [14].

Vzhledem ke stoupajícímu zastoupení různých populací v řadě států nabývá na významu také hodnocení denzitometrických nálezů s ohledem na etnickou skupinu. Každá by správně měla mít vlastní databázi referenčních hodnot. Studie na dětech například prokázaly, že afroameričané mají vyšší postavu a delší končetiny, větší plochu kortikální kosti a vyšší objemovou BMD, tudíž mechanicky odolnější skelet než jejich vrstevníci z kavkazské populace [15,16]. Faktorem zůstává, že přes prokázanou souvislost nižší BMD a zvýšeného rizika zlomeniny při téže velikosti postavy u mladších školních dětí [17] přesnější korelaci mezi denzitometrickým nálezem a výskytem fraktur u dětí a dospívajících stále nemáme.

Kvantitativní počítačová tomografie (quantitative computed tomography, QCT)

Princip vyšetření vychází z klasické počítačové tomografie. Míra oslabení rtg záření, procházejícího měřenou kostí je porovnávána s oslabením záření za použití referenčního fantomu. Základní jednotkou obrazového zpracování dat je

zde voxel (Částice objemu, která představuje jednu hodnotu v trojrozměrném prostoru počítačové grafiky. Název pochází ze složení slov „volumetric“ a „pixel“.). Hlavní výhodou měření je tedy získání objemové BMD ($\text{v g}/\text{cm}^3$), která není nijak ovlivněna velikostí kosti [18]. Metoda rozliší kost trámčitou a kortikální, umožňuje také výpočty indexů kostní pevnosti. Její nevýhodou je dosti vysoká radiační zátěž, řádově převyšující DXA, a proto se používá mnohem méně. Východiskem pro pediatrii se ukazuje **periferní kvantitativní počítačová tomografie** (pQCT), která má radiační zátěž velmi nízkou (do $2 \mu\text{Sv}$). Hodnotí BMD na dlouhých kostech končetin, zkušenosti jsou zejména s vyšetřováním na radiu a tibii. Pro přesně dané oblasti měření na předloktí lze stanovit BMC, denzitu kortikální a trabekulární kosti, plochu kosti na průřezu a index kostní pevnosti. Pro tyto parametry již byly u dětské populace publikovány referenční hodnoty [19]. Metodu nelze použít na vyšetření axiálního skeletu a výsledek také může být částečně zkreslen artefakty voxelů na rozhraní kosti a měkkých tkání. Nepřesnost by snížil vyšší stupeň rozlišení, ten by ovšem vyžadoval vyšší radiační dávku. Proto je vhodné měřit na místech, kde je kortikalis nejširší [20]. pQCT v daném místě měří i svalovou hmotu. Svalová síla je jedním z faktorů, ovlivňujících pevnost kosti [21]. O predikci zlomenin a jejím vztahu k objemové BMD a svalové hmotě se diskutuje. Recentní práce ukazují, že děti, které utrpí frakturu předloktí, mají často v distálním radiu slabší kortikalis a nižší index pevnosti, což bývá spojeno s nižší denzitou kostního minerálu v celém skeletu [22].

3. Kvantitativní ultrazvuková denzitometrie (quantitative ultrasound, QUS)

Ultrazvuk významně pomáhá v prenatalní diagnostice vrozených kostních dysplázií. Při vyšetření současnými přístroji s vysokou rozlišovací schopností je možné dosáhnout shody s postnatálním nálezem velmi často, u dvou nejzastoupenějších klinických jednotek, thanatoforické dysplázie a osteogenesis imperfecta až v 89 % případů [23]. Detekce intrauterinních zlomenin plodu je též velmi důležitá k rozhodnutí o provedení císařského řezu z této indikace [24]. I postnatálně je sonografie pomocníkem v diagnostice fraktur. Ultrazvuková diagnóza zlomeniny klíční kosti u dětí může dosáhnout senzitivity až 95% a specifity 96%. Ve srovnání s radiografií dokáže sonografie u lůžka spolehlivě stanovit frakturu klíční kosti u dětí bez expozice záření [25]. Ultrazvuk lze využít i v hodnocení tloušťky chrupavky v jednotlivých kloubech. Ta se významně liší mezi chlapci a děvčaty, klesá s věkem a její ztráta může časně signalizovat chronické zánětlivé kloubní změny typu juvenilní idiopatické artritidy [26].

Sonografické posouzení vlastností kostní tkáně, QUS, vychází z předpokladu, že riziko fraktury při osteoporóze stoupá nejen poklesem denzity kostního minerálu, ale také v důsledku změn struktury kosti. Klasická DXA ve vyšetřované kosti měří obsah minerálu, ale o její mikroarchitekturu informaci nepřináší. QUS je využívána od osmdesátých let minulého století [27]. Průchod zvuku kostí ovlivňuje akustické parametry zvukové vlny. Rychlost jejího průniku a změnu amplitudy ultrazvukového pulzu lze hodnotit. Hlavními měřenými parametry jsou rychlost průniku ultra-

zvuku kostní tkáně (velocity of sound, speed of sound; VOS, SOS) vyjádřená v ms^{-1} a širokopásmové zeslabení ultrazvuku v kosti (broadband ultrasound attenuation, BUA) vyjádřené v dB/MHz. Všeobecně platí, že ultrazvukové vlny procházejí rychleji hutnějším materiálem. Normální kost má tedy vyšší VOS než tkáň porotická. Nejčastěji vyšetřovanými místy skeletu jsou patní kost, články prstů a bérec. Během dětství rychlost vedení zvuku postupně stoupá. V období pubertálního růstového spurtu jsme u zdravých chlapců zaznamenali určité zpomalení přírůstku VOS na patní kosti, způsobené zřejmě opožděnou mineralizací rychle rostoucí kosti [28]. Nedávno byly zjištěny významně patologické hodnoty rychlosti a doby průchodu zvuku kostí u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií již v počátečních fázích terapie [29]. BUA je způsobeno ztrátou energie zvukové vlny v tkáni. Zjišťuje se porovnáním charakteru vyslaného ultrazvukového pulzu a signálu přijatého po průchodu kostí. BUA je funkcí prostorové distribuce a velikosti kostních trámečků, je ovlivněno i jejich orientací a konektivitou. Čím komplexnější je struktura kosti, tím více se procházející zvuková vlna oslabí. Normální kostní tkáň tak má vyšší BUA než tkáň porotická. Ukazuje se, že měření BUA na patní kosti odliší u dětí s mozkovou obrnou velmi časně jedince s rizikem nízké kostní hustoty [30].

QUS je metodou neinvazivní, levnou a nezatežuje pacienta zářením. Ultrazvukové přístroje jsou přenosné a mají o mnoho nižší pořizovací cenu i provozní náklady než přístroje využívající ionizujícího záření. Proto byly do QUS zejména ze strany pediatrií původně vkládány velké naděje. Vznikla řada studií, zabývajících se hodnocením rychlosti a změnou charakteru zvukové vlny po průchodu kostní hmotou. V řadě států vznikly pro různé ultrazvukové přístroje referenční hodnoty dětské populace, např. britské [31], české [32] nebo německé [33]. I v současné době vycházejí nové soubory referenčních dat u dětí a dospívajících. Při porovnání ultrasonometrických hodnot na patní kosti s hodnotami DXA (celotělové, krček femuru, bederní páteř) mívá s klasickými denzitometrickými parametry významnější korelaci BUA, které podle některých autorů lépe odráží změny kostního minerálu během růstu [34]. QUS článků prstů na ruku bylo studováno u dorostenek s diagnózou mentální anorexie [35], měření na tibii spíše našlo uplatnění při hodnocení skeletu u nedonošených dětí. Vyšetření je sice u nich schopno postihnout změny kvality kostní tkáně, ale interpretace nálezů není nijak standardizována [36]. Nicméně snahy určovat pomocí ultrazvuku změny kostní hmoty ve vztahu ke gestačnímu věku, hmotnosti a tělesné délce u nedonošených stále trvají [37].

Ve vztahu k rtg absorpciometrii je QUS považována pouze za metodu komplementární. Nahradit ji nemůže, neboť hodnotí zcela odlišné fyzikální vlastnosti kosti. Kromě hustoty kostního minerálu závisí ultrazvukem měřené parametry také na elasticitě a architektuře kostní hmoty. Na patní kosti může být BUA ovlivněno již malou změnou v orientaci trabekul, např. změnou polohy paty při měření. Při vyšetření pravého a levého kalkaneu téže osoby také existují nezanedbatelné intraindividuelní rozdíly. V naší studii u zdravých dětí jsme zjistili průměrný rozdíl BUA mezi pravou a levou nohou $11 \pm 9,25\%$ [38]. Různé typy přístrojů pracují v odlišném rozmezí zvukových frekvencí. Přestože

mají vysokou schopnost odlišit zdravou kost od porotické, výsledky měření nelze mezi sebou porovnávat. Ačkoli například mezi sníženou hodnotou DXA bederní páteře a ultrasonometrickými parametry na radiu u dětí s chronickým onemocněním pojiva byl nalezen významný pozitivní vztah [39], vzájemná korelace není vždy pravidlem. U dětí s osteogenesis imperfecta byly zjištěny nižší ultrasonometrické parametry na patní kosti, ale bez vztahu k počtu předchozích zlomenin [40]. Nedávno byl vyvinut ultrasonometrický přístroj k vyšetřování proximálního femuru. Testování in vivo (na dospělých ženách) dává naději, že měření je v této oblasti realizovatelné s dobrými výsledky [41], ovšem teprve budoucnost tyto předpoklady prověří.

V současné době lze shrnout: řada faktorů, ovlivňujících výsledek měření QUS, snižuje validitu jeho interpretace. Proto metoda QUS, přestože je o ni mezi odbornou veřejností stále zájem [42], není v současné době uznána za platnou k diagnostice ani ke sledování léčby metabolických onemocnění skeletu. To jistě nevylučuje možnost jejího použití k záchytu jedinců se zvýšeným rizikem fraktury, kteří k určení diagnózy následně podstoupí detailnější osteologické vyšetření.

4. Scintigrafie skeletu

Kostní scan je jedním z nejčastěji prováděných radionuklidových vyšetření v dětském věku. Základem je stále klasická scintigrafie, využívající difosfonát značený radioaktivním techneciem ^{99}Tc . Indikací k vyšetření jsou podezření na osteomyelitis, arthritida, bolesti končetin, suspektní porucha kostní vaskularizace nebo primární a metastatické tumory. V případě novotvarů umožňuje scintigrafie detekovat změny kostní tkáně o 3–6 měsíců dříve než konvenční rentgenový snímek. Může pomoci i při diagnostice traumatu nezachytitelného běžným rentgenovým vyšetřením při dlouhodobé nevysvětlené bolesti [43]. V pediatrii se užívá třífázová scintigrafie skeletu, která sdružuje výhody dynamické a statické scintigrafie. V současné době doznaly rozmachu hybridní techniky – počítačová tomografie v kombinaci s konvenčním kostním scanem, případně metodou jednofotonové emisní počítačové tomografie (single photon emission computed tomography, SPECT). Kombinace výrazně zlepšuje přesnost diagnózy [44] a pomocí dalších modifikací metody lze dosáhnout podstatně kvalitnějšího obrazu se snížením radiační dávky [45].

V poslední době nabývá významu i pozitronová emisní tomografie (PET) s fluoridem sodným značeným izotopem fluoru ^{18}F . Využívá se zejména při vyšetřování dětí s podezřením na maligní onemocnění [46]. Oproti klasickému snímku má vyšší senzitivitu při detekci zlomenin u týraných dětí, zvláště při postihu v oblasti žeber. Jelikož však při průkazu metafyzárních lézí není citlivější, zůstává základní radiografické vyšetření při podezření na tento trestný čin nezbytné [47]. K indikaci, provedení a interpretaci kostních skenů u dětí jsou dnes k dispozici recentní doporučené postupy [48].

Laboratorní vyšetření

U dospělých jsou změny laboratorních ukazatelů kostního obratu poměrně dobře prostudované. O intenzitě kostní novotvorby informuje stanovení sérové koncentrace kostního

izoenzymu alkalické fosfatázy, osteokalcinu, karboxy- či aminoterminálního propeptidu kolagenu I. typu. Z markerů kostní resorpce lze v séru nebo v moči vyšetřit koncentrace různých degradačních produktů kolagenu I. typu. Při hodnocení nálezů je třeba uvážit možnost vlivu řady faktorů, které výsledek mohou zkreslit – chyby při odběru, transportu vzorku a jeho zpracování, intra- a interindividuální variabilitu a cirkadiánní rytmus. Dlouhodobé kolísání laboratorních ukazatelů v moči může dosahovat až 20–30 % [49]. U parametrů, stanovených v séru, bylo dosahováno výkyvů 10–15 % [50]. S automatizací laboratorních metod jsou dnes výsledky přesnější. U dětí a dospívajících zůstává interpretace laboratorních markerů kostní formace a resorpce stále problémem. Na rozdíl od dospělých je zde možnost ovlivnění hodnoty vyšetřovaného parametru mnohem větší. Uplatňuje se věk, pohlaví, stádium puberty, aktuální rychlost růstu, aktuální fáze nárůstu kostního minerálu, stav hormonální regulace i stav výživy. Zejména pubertální růstový spurt přináší do hodnocení nálezu řadu obtíží. Obecně proto dosud nejsou pro děti a dospívající k dispozici věrohodné soubory normálních hodnot laboratorních ukazatelů kostního obratu. Praktickou výhodou může být vytvoření vlastní referenční databáze pro některý marker, kterým v našem případě byla sérová aktivita alkalické fosfatázy [51]. Objevují se snahy nalézt vztah laboratorních ukazatelů vůči densitě kostního minerálu v určitém stadiu pubertálního vývoje [52] a u některých klinických jednotek se stanovení osteologických laboratorních markerů již uplatnilo. Například u dětí a adolescentů s osteosarkomem jsou střední hodnoty osteokalcinu a kostního izoenzymu alkalické fosfatázy více než dvojnásobné při progresi choroby než u nemocných v remisi. Pacienti s horší prognózou mají též významně vyšší ukazatele kostní resorpce [53]. Těchto změn lze využít při řízení terapie. Nicméně širší použití laboratorních markerů kostního obratu v dětské osteologii v blízké budoucnosti není příliš pravděpodobné [54]. Vhodnou cestou bude možná kombinace více ukazatelů kostní formace a resorpce najednou, která je některými autory doporučována [55]. Výše uvedené se však netýká poměrně velké oblasti poruch minerálního metabolismu, kde u dětí laboratorní vyšetření hojně a s velkou výtežností využíváme. Nejčastější minerální poruchou u dětí bývá hypokalcémie, způsobená celou škálou příčin od snížení sekrece parathormonu nebo rezistence periferie vůči jeho účinku přes poruchy metabolismu vitamínu D až po abnormální nastavení kalcium-sensing receptoru [56]. Často studovanou klinickou jednotkou je v poslední době familiární hypokalcicurická hyperkalcémie. Inaktivační mutace genu pro kalcium-sensing receptor byly zprvu popsány jako autozomálně dominantní choroba, nedávno však byly zachyceny mírnější mutace, které způsobují hyperkalcémii jen u homozygotů [57]. Dojde-li k její klinické manifestaci, byla v terapii již i u dětí úspěšně použita kalcimimetika [58]. Při stanovení celkové plazmatické koncentrace vápníku by ke vzorku krve neměla být přidávána antikoagulantia. Pokud je krevní vzorek před vyšetřením skladován, musí být stočen a vyšetřován ve formě séra. Nedodržení těchto zásad by vedlo k falešné hypokalcémii.

Zvýšený odpad vápníku do moči není také vzácným nálezem. Absorpční hyperkalcie může být podle posledních

zpráv věrohodně diagnostikována bez zátěžového testu kalcie, pouze 24hod. sběrem moči při dietě. Specificita i senzitivita metody převyšuje 90 % [59]. Bezpečnou a účinnou léčbou renální hyperkalcie je u dětí nízká dávka hydrochlorothiazidu [60]. Při poruchách metabolismu fosfátu existuje více klinických jednotek s dominující ztrátou fosforu ledvinou, které nelze spojovat se zvýšenou plazmatickou koncentrací parathormonu. Za vzestup fosfaturie jsou zodpovědné cirkulující faktory, označované jako fosfatoniny. Látek, které takto regulují homeostázu fosfátu, byla popsána celá řada. Mezi ně patří například růstové faktory fibroblastů 23 a 7 (fibroblast growth factor; FGF 23, FGF 7), dentin matrix protein 1, Klotho, MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein), sFRP-4 (secreted frizzled-related protein 4) a další. Ve vztahu k chorobám, vyskytujícím se již v dětství je jedním z nejdůležitějších FGF 23, jehož porucha se uplatňuje v patofyziologii X-vázané hypofosfatemie či autozomálně dominantní a recesivní hypofosfatemické křivice [61]. Sběr moči ke stanovení odpadu iontů je vždy vhodné provádět po celých 24 hodin a výsledky vztahovat na tělesnou hmotnost (mmol/kg/24 hod.).

Kostní biopsie

Období dětství a dospívání je z hlediska skeletu specifické tím, že zde dochází kromě obnovy původní kostní tkáně (remodelace) k její novotvorbě během růstu (modelace kosti). Oba děje probíhají v kostní tkáni již intrauterinně. Po ukončení růstu přetrvává pouze remodelace, která pak pokračuje po celý život. Modelace i remodelace je spouštěna na různých místech skeletu s různou intenzitou. Její načasování a průběh může být modifikován řadou vnitřních i vnějších faktorů. Vyšetření biopsického vzorku kostní tkáně proto může přinést cenné informace, využitelné ke stanovení etiologie a patogeneze choroby, nebo k validnímu zhodnocení účinku léčby. Odběr následuje po označení vhodným markerem podle protokolu, nejčastěji z lopaty kosti kyčelní (asi 2 cm dorzálně od spina anterior superior, těsně pod crista iliaca). Vyšetření se provádí v lokální nebo celkové anestezii. Vzorek by měl obsahovat obě vrstvy kortikální kosti se spongiózou mezi nimi. Po odběru je třeba jej uložit alespoň na 48 hodin do 70% ethanolu. Následně je zbaven vody i tuku a fixuje se v metylmetakrylátu nebo jiné vhodné hmotě. Pro vyšetření ve světelném mikroskopu se pak připravují řezy o síle 5 μ m, fluorescenční mikroskopie vyžaduje řezy o síle 10 μ m [62]. Vzorky mohou být vyšetřeny kvalitativně a kvantitativně. Při metabolických chorobách skeletu je vhodné vyšetřovat vzorky nedealkalifikované. Kvantitativní histomorfometrická počítačová analýza nedealkalifikovaného vzorku kostní tkáně je klíčovým vyšetřením ke studiu kostního metabolismu a v menší míře i kostní hmoty a její struktury. Standardní histomorfometrická analýza se zabývá především trabekulární kostí, a tudíž přináší hlavně informaci o remodelaci kostních trámečků. Během vývoje a zrání skeletu se remodelační aktivita významně mění. To je při hodnocení pediatrických kostních vzorků třeba mít na paměti. Hodnotí se několik desítek parametrů, které charakterizují strukturální a kinetické vlastnosti studované kostní hmoty. V posledních deseti letech jsou k dispozici referenční histomorfometrická data pro pět věkových skupin dětí a dospívajících, odvozených od nálezů v kost-

ních vzorcích, získaných při korekčních ortopedických zákrocích u jinak zdravých dětí [63]. Podle některých pozorování neměly u dětí histomorfometrické nálezy významný vztah k počtu předchozích zlomenin, plazmatické koncentraci ukazatelů kostního obratu ani k denzitometrickým nálezům. Nasvědčuje to tomu, že diagnóza osteoporózy je u dětí velmi obtížná. Histomorfometrie kostního vzorku vždy přináší informaci navíc a může být užitečná při rozhodování o optimálním postupu u dítěte s primární osteoporózou [64]. Kvantitativní histomorfometrická analýza vzorku kosti je také ceněna zejména v klinických studiích, protože přináší objektivní údaje o bezpečnosti a účinnosti zkoumané terapie, které nelze jinak získat [65].

Molekulární genetika

S potřebou metod molekulární genetiky je v současné osteologii nutno jednoznačně počítat. Postupná identifikace genů a odkrývání jejich mutací vedoucích k různým klinickým obrazům poskytuje nový pohled na řadu chorob, například na velkou heterogenní skupinu kostních dysplázií, jejichž klasifikace byla donedávna jen klinická a radiologická.

Ze vzorků leukocytů periferní krve nebo z bukalního stěru je možné od vyšetřovaného nemocného, případně jiného postiženého člena rodiny, získat pro diagnostiku deoxyribonukleovou kyselinu (DNA). K namnožení vybraného úseku DNA pak slouží polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction, PCR), která je základní používanou molekulárně genetickou metodou. PCR poskytuje materiál pro většinu dalších metod. Jejich společným konečným krokem bývá přímé sekvenování DNA, považované dnes za „zlatý standard“ pro záchyt mutací [66]. Sekvenování DNA stanovuje pořadí nukleotidů v nukleových kyselinách, a tím umožňuje přesně určit lokalizaci a typ mutace. Jednotlivá pracoviště zavádějí příslušné laboratorní metody podle svého odborného zaměření a ekonomických možností provozovatele. Řada procesů je nyní v laboratořích automatizována a používají se postupy podle standardizovaných protokolů. To umožňuje omezit možné chyby. Důležité analýzy jsou opakovány v různých laboratořích s použitím nezávisle získaných vzorků od téhož pacienta [67].

Původní zjednodušená představa jeden gen rovná se jedna choroba bohužel neplatí. Mutace jednoho lokusu mohou způsobit více klinických jednotek a rozdíl ve fenotypu lze v některých případech vysvětlit postupnou ztrátou funkce s víceméně lineární závislostí, jako je tomu třeba u mutací genů pro řetězce kolagenu [68]. Platí i opačná hypotéza – těžko rozlišitelné formy těžké nemoci mohou být důsledkem mutací více genů. Příkladem může být mutace podjednotky protonové pumpy chloridového kanálu nebo mutace karboanhydrázy. Obojí vede ke klinickým projevům osteopetrózy [69]. Výzkum bude muset směřovat ke strukturálním molekulám či receptorům a jejich uplatnění v metabolických procesech a signálních kaskádách. Dnes už nelze pochybovat o tom, že různé proteiny se liší svou funkcí nejen v různých tkáních, ale i v různých obdobích vývoje organismu.

Pro klinika je při snaze se orientovat významnou pomocí možnost vstupu do některých světových genetických databází. Lze například využít databázi OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), která je bezplatně dostupná

na webové stránce <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. U jejího založení stál v šedesátých letech minulého století dr. McKusick. Po řadě knižních vydání byla v roce 1985 připravena její online verze a od roku 1995 je OMIM k dispozici na internetu. Tato databáze se zaměřuje na vztahy mezi fenotypem a genotypem a je aktualizována každý den. Současně poskytuje také odkazy a propojení do řady dalších vědeckých databází. Důkladné zmapování původu některých metabolických osteopatií z molekulárně genetického hlediska je prvním krokem k jejich kauzální léčbě.

Závěr

V rámci vzdělávacího programu klinické osteologie jakožto profesionální mezioborové oblasti zájmu o metabolická onemocnění skeletu je třeba chápat dětskou osteologii jako jednu ze specifických problematik. V období intenzivního vývoje kostní hmoty, kterým dětství a dospívání bezpochyby je, dochází k růstu a zrání jednotlivých částí skeletu, jež je, ač vždy individuálně, místem a časem přesně programováno. Poznávání těchto dějů za fyziologických a patologických stavů nám umožní zajistit vyvíjejícímu se organismu dítěte podmínky k vytvoření co nejvyššího množství kvalitní kostní hmoty pro celý jeho další život.

*The mammalian skeleton
has its master plan
but its manufacturer
did not publish
a manual for it
(Frost H. M., 1985)*

Literatura

1. Jan de Beur S.M., Langman C.B. Bedside Evaluation of Bone and Mineral Disorders. In Favus, M.J. (Ed.) et al. Primer on Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. American Society for Bone and Mineral Research, Washington D. C. 2006:120–122.
2. Bayer M, Kutlík Š. Možnosti vyšetření v dětské osteologii. Postgrad Med 2010;12(7):850–855.
3. Genant HK, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. Osteoporos Int 2003;14(Suppl.3):S43–S55.
4. Bain S, Leonard MB, Bianchi M-L, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. J Clin Densitometry 2008;11:6–21.
5. Rauch F, Plotkin H, Dimeglio L, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: The ISCD 2007 Pediatric Official Positions. J Clin Densitometry 2008;11:22–28.
6. Mazess RB, Hanson JA, Payne R, et al. Axial and total-body bone densitometry using a narrow-angle fan-beam. Osteoporos Int 2000;11:158–166.
7. Abou Samra H, Stevens D, Binkley T, Specker B. Determinants of bone mass and size in 7-year-old former term, late-preterm, and preterm boys. Osteoporos Int 2009;20(11):1903–1910.
8. Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? Bone 2007;41:308–317.
9. Zemel BS, Stallings VA, Leonard MB, et al. Revised Pediatric Reference Data for the Lateral Distal Femur Measured by Hologic Discovery/Delphi Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. J Clin Densitom 2009;12(2):207–218.
10. Mäyränpää MK, Helenius I, Valta H, et al. Bone densitometry in the diagnosis of vertebral fractures in children: Accuracy of vertebral fracture assessment. Bone 2007;41(3):353–359.
11. Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. Pediatr Clin North Am 2002;49:143–173.
12. Leunissen RW, Stijnen T, Boot AM, Hokken-Koelega AC. Influence of birth size and body composition on bone mineral density in early adulthood. The PROGRAM-study. Clin Endocrinol (Oxf) 2009;70(2):245–251.
13. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, et al. Dual Energy X-ray Absorptiometry Interpretation and Reporting in Children and Adolescents: The 2007 ISCD Pediatric Official Positions. J Clin Densitom 2008;11:43–58.
14. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, et al. Height Adjustment in Assessing Dual

- Energy X-Ray Absorptiometry Measurements of Bone Mass and Density in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(3):1265–1273.
15. Kalkwarf JH, Zemel BS, Gilsanz V, et al. The bone mineral density in childhood study: Bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2087–2099.
 16. Wetzsteon RJ, Hughes JM, Kaufman BC, et al. Ethnic differences in bone geometry and strength are apparent in childhood. *Bone* 2009; 44(5):970–975.
 17. Flynn J, Foley S, Jones G. Can BMD assessed by DXA at age 8 predict fracture risk in boys and girls during puberty? An eight-year prospective study. *J Bone Miner Res* 2007;22:1463–1467.
 18. Zemel BS, Bass S, Binkley T. Peripheral Quantitative Computed Tomography in Children and Adolescents: The 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:59–74.
 19. Rauch F, Schoenau E. Peripheral quantitative computed tomography of the proximal radius in young subjects – New reference data and interpretation of results. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:217–226.
 20. Šumník Z, Souček O. Diagnostika osteoporózy v dětském věku. *Osteol Bull* 2009;14(2):41–48.
 21. Binkley TL, Specker BL. Muscle-bone relationships in the lower leg of healthy pre-pubertal females and males. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2008;8: 239–243.
 22. Kalkwarf HJ, Laor T, Bean JA. Fracture risk in children with a forearm injury is associated with volumetric bone density and cortical area (by peripheral QCT) and areal bone density (by DXA). *Osteoporos Int* 2011;22(2):607–616.
 23. Schramm T, Glonong KP, Minderer S. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(2):160–170.
 24. Morgan JA, Marcus PS. Prenatal diagnosis and management of intrauterine fracture. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65(4):249–259.t
 25. Cross KP, Warkentine FH, Kim IK, et al. Bedside ultrasound diagnosis of clavicle fractures in the pediatric emergency department. *Acad Emerg Med* 2010;17(7): 687–693.
 26. Spannow AH, Pfeiffer-Jensen M, Andersen NT, et al. Ultrasonographic measurements of joint cartilage thickness in healthy children: age- and sex-related standard reference values. *J Rheumatol* 2010;37(12):2595–2601.
 27. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasound attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 1984;13:89–91.
 28. Bayer M, Kutlík Š. Ultrazvuková densitometrie patní kosti – přítomnost a budoucnost. *Osteol Bull* 1996;1:56–59.
 29. Mussa A, Bertorello N, Porta F, et al. Prospective bone ultrasound patterns during childhood acute lymphoblastic leukemia treatment. *Bone* 2010;46(4):1016–1020.
 30. Chen CL, Ke JY, Lin KC et al. Anthropometric and Fitness Variables Associated With Bone Mineral Density and Broadband Ultrasound Attenuation in Ambulatory Children With Cerebral Palsy. *J Child Neurol* 2011;26(5):552–559.
 31. Mughal MZ, Ward K, Qayyum N, Langton CM. Assessment of bone status using the contact ultrasound bone analyser. *Arch Dis Child* 1997;76:535–536.
 32. Bayer M, Kutlík Š, Langton CM. Ultrasound densitometry of the heel bone in the healthy Czech pediatric population. 4th Meeting of European Group for Densitometry Measurements in Paediatrics, 1998, sborník abstrakt.
 33. Wünsche K, Wünsche B, Fährlich H, et al. Ultrasound Bone Densitometry of the Os Calcis in Children and Adolescents. *Calcif Tissue Int* 2000;67:349–355.
 34. Alwis G, Rosengren B, Nilsson JA, et al. Normative calcaneal quantitative ultrasound data as an estimation of skeletal development in Swedish children and adolescents. *Calcif Tissue Int* 2010;87(6):493–506.
 35. Oswiecimska J, Ziara K, Pluskiewicz W, et al. Skeletal status and laboratory investigations in adolescent girls with anorexia nervosa. *Bone* 2007;41(1):103–110.
 36. McDevitt H, Ahmed SF. Quantitative ultrasound assessment of bone health in the neonate. *Neonatology* 2007;91(1):2–11.
 37. Bagnoli F, Toti MS, Conte ML, et al. Quantitative ultrasound for the assessment of bone in the preterm infant. *Minerva Pediatr* 2010;62(2):125–132.
 38. Bayer M, Kutlík Š. Ultrasound transmission through the os calcis in children: which side should we measure? *Calcif Tissue Int* 1997;61:441–442.
 39. Hartman C, Shasmir R, Eshach-Adiv O, et al. Assessment of Osteoporosis by Quantitative Ultrasound versus Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Children with Chronic Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 2004;31(5):981–985.
 40. Kutlík S, Bayer M. Quantitative ultrasonometry of the calcaneus in children with osteogenesis imperfecta. *J Paediatr Child Health* 2010;46(10):592–594.
 41. Barkmann R, Dencks S, Laugier P, et al. Femur ultrasound (FemUS)-first clinical results on hip fracture discrimination and estimation of femoral BMD. *Osteoporos Int* 2010;21(6):969–976.
 42. Baroncelli GI. Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application. *Pediatr Res* 2008;63(3):220–228.
 43. Nadel HR. Bone scan update. *Semin Nucl Med* 2007;37(5):332–339.
 44. Nadel HR. Pediatric bone scintigraphy update. *Semin Nucl Med* 2010;40(1): 31–40.
 45. Stansfield EC, Sheehy N, Zurakowski D, et al. Pediatric 99mTc-MDP bone SPECT with ordered subset expectation maximization iterative reconstruction with isotropic 3D resolution recovery. *Radiology* 2010;257(3):793–801.
 46. Shammass A. Nuclear medicine imaging of the pediatric musculoskeletal system. *Semin Musculoskelet Radiol* 2009;13(3):159–180.
 47. Drubach LA, Johnston PR, Newton AW, et al. Skeletal trauma in child abuse: detection with 18F-NaF PET. *Radiology* 2010;255(1):173–181.
 48. Stauss J, Hahn K, Mann M, De Palma D. Guidelines for paediatric bone scanning with 99mTc-labelled radiopharmaceuticals and 18F-fluoride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(8):1621–1628.
 49. Gertz BJ, Shao P, Hanson DA, et al. Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immunoassay for cross-linked collagen peptides in urine. *J Bone Miner Res* 1994;9:135–142.
 50. Panteghini M, Pagani F. Biological variation in bone-derived biochemical markers in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:609–616.
 51. Kutlík Š, Márová E, Barcalová J, Bayer M. Hodnoty celkové aktivity alkalické fosfatázy v séru u dětí v závislosti na věku a růstu. *Osteol Bull* 2003;8(2):52–55.
 52. Maimoun L, Coste O, Galtier F, et al. Bone mineral density acquisition in peripubertal female rhythmic gymnasts is directly associated with plasma IGF-1/IGFBP-3 ratio. *Eur J Endocrinol* 2010;163(1):157–164.
 53. Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Klepacka T, et al. Clinical utility of biochemical bone turnover markers in children and adolescents with osteosarcoma. *Adv Med Sci* 2010;55(2):266–272.
 54. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, et al. Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):443–449.
 55. Jürimäe J. Interpretation and application of bone turnover markers in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(4):494–500.
 56. Shaw N. A practical approach to hypocalcaemia in children. *Endocr Dev* 2009;16:73–92.
 57. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(4):508–515.
 58. Alon US, VandeVoorde RG. Beneficial effect of cinacalcet in a child with familial hypocalcemic hypercalcemia. *Pediatr Nephrol* 2010;25(9):1747–1750.
 59. Pak CY, Sakhaee K, Pearle MS. Detection of absorptive hypercalcaemia type I without the oral calcium load test. *J Urol* 2011;185(3):915–919.
 60. Choi JN, Lee JS, Shin JI. Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalcaemia. *Acta Paediatr* 2011 Feb 1. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02191.x.
 61. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol* 2010;25(4):591–601.
 62. Recker RR, Barger-Lux MJ. Bone biopsy and histomorphometry in clinical practice. In: Favus, MJ. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sixth Ed., American Society for Bone and Mineral Research, 2006:161–169.
 63. Glorieux FH, Travers R, Taylor A, et al. Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. *Bone* 2000;26:103–109.
 64. Mäyränpää MK, Tamminen IS, Kröger H, Mäkitie O. Bone biopsy findings and correlation with clinical, radiological and biochemical parameters in children with fractures. *J Bone Miner Res* 2011;26(8):1748–1758. doi: 10.1002/jbmr.373.
 65. Rauch F. Bone biopsy: indications and methods. *Endocr Dev* 2009;16:49–57.
 66. Strom CM. Mutation detection, interpretation, and applications in the clinical laboratory setting. *Mutat Res* 2005;573:160–167.
 67. Gagel RF, Cote GJ. Molecular Diagnosis of Bone and Mineral Disorders. In: Favus MJ. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sixth Ed., American Society for Bone and Mineral Research 2006:169–173.
 68. Nishimura G, Haga N, Kitoh H, et al. The phenotypic spectrum of COL2A1 mutations. *Hum Mutat* 2005;26(1):36–43.
 69. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med* 2004; 351(27):2839–2849.

Atypické zlomeniny a dlouhodobá antiresorpční terapie osteoporózy

J. ŠTĚPÁN, J. VACULÍK, P. DUNGL

Revmatologický ústav, 1. LF UK, Praha a Ortopedická klinika 1. LF UK a IPVZ FN Na Bulovce, Praha

SOUHRN

Štěpán J., Vaculík J., Dungal P.: **Atypické zlomeniny a dlouhodobá antiresorpční terapie osteoporózy**

Pro udržení množství a kvality kostní hmoty v dospělosti je nezbytný remodelační proces, který nahrazuje zestárlou a poškozenou kost novou kostní hmotou. S věkem klesá aktivita osteoblastů a rychlost involučního úbytku kostní hmoty může být i u zdravých osob dále negativně ovlivněna endogenními glukokortikoidy, jejichž koncentrace v krvi s věkem narůstá. Dlouhodobá nerovnováha remodelačních procesů vede k závažným kostním onemocněním, jako je osteoporóza. Snižování počtu remodelujících se kostních jednotek při antiresorpční léčbě osteoporózy brzdí pokles množství kostního minerálu (BMD) a zhoršování mikroarchitektury kosti. Antiresorpční léky se specificky uplatňují v místech kostní remodelace a funkci osteoblastů pravděpodobně přímo netlumí. Jednotlivé antiresorpční léky se však liší rychlostí, stupněm a trváním útlumu kostní remodelace. Při podávání alendronátu byla kostní hmota starší a více se v ní akumulovala mikropoškození. Tyto změny kvality kostní hmoty jsou, alespoň v prvních 5 letech léčení postmenopauzální osteoporózy, kompenzovány zvýšením obsahu kostního minerálu. V ojedinělých případech však může mít dlouhodobá léčba osteoporózy účinnými antiresorpčními léky závažné nežádoucí účinky, jako jsou špatně se hojící příčné zlomeniny dlouhých kostí po minimálním traumatu, a to i když je přiměřená kostní denzita. V takových případech se v kostních vzorcích, získaných biopsií z lopaty kosti kyčelní histologicky prokazuje velmi nízká remodelace kosti. Až ve třetině takových případů jde o pacienty, kteří jsou současně léčeni glukokortikoidy. Útlum novotvorby kosti se také zjišťuje při osteonekróze čelisti u pacientů léčených aminobisfosfonáty a opět až 86 % pacientů s touto komplikací současně užívá glukokortikoidy. Jedním z možných opatření při uvedených nežádoucích projevech nadměrného útlumu remodelace kosti antiresorpčními léky je léčba teriparatidem, který zvyšuje aktivitu osteoblastů a novotvorbu kosti jak u pacientů dříve léčených aminobisfosfonáty, tak i při dlouhodobé léčbě glukokortikoidy. Lze proto vyslovit předpoklad, že nežádoucím projevům útlumu obnovy kostní hmoty lze předejít vyvarováním se dalšího medikamentózního potlačení aktivity osteoblastů u pacientů, kteří už mají nízkou remodelaci kosti.

Klíčová slova: kvalita kosti, zlomeniny, osteoporóza, remodelace

SUMMARY

Štěpán J., Vaculík J., Dungal P.: **Atypical fractures and long-term antiresorptive therapy of osteoporosis**

Skeletal remodelling replacing weak bone with new bone is the key event regulating bone mass and quality. The decrease in osteoblast activity and the rate of involuational bone loss with age in healthy individuals may be negatively influenced by circulating endogenous glucocorticoids. Chronic imbalances in bone remodelling may result in disabling bone diseases such as osteoporosis. Reductions in the number of active remodelling sites by antiresorptive drugs reduce the loss of bone that occurs through remodelling and maintains bone mineral density (BMD) and architecture. The antiresorptive drugs suppress specifically at the remodelling sites and probably do not have a direct effect on bone formation. The individual antiresorptive drugs vary with respect to magnitude of suppression of metabolic bone turnover by speed of onset and duration of effect. An increased mean tissue age and accumulation of microdamage in bone was demonstrated after alendronate treatment. However, an increased bone mass in long-term treatment with antiresorptive drugs may, at least for the first five years, compensate for altered bone quality, particularly in most women with postmenopausal osteoporosis. Rarely, long-term treatment of osteoporosis with potent antiresorptive drugs may result in serious side effects where impaired bone quality is manifested by increased predisposition to poorly healing fractures, particularly of the femoral shaft after minimal trauma at a given BMD. Bone biopsies of these individuals often demonstrate suppressed remodelling. Interestingly, inhibition of osteoblasts by glucocorticoids, the major cause of progressive bone loss, is associated with one-third of these fractures. Also, up to 86% of bisphosphonate-treated patients in whom osteonecrosis of the jaw developed were exposed to systemic steroids. In contrast to the effects experienced by patients receiving alendronate, glucocorticoid-treated patients receiving teriparatide experienced accelerated bone remodelling and decreased risk of vertebral fractures. In a continuation study, slight but significantly sustained increases in markers of bone formation were observed over 36 months. Currently available data suggest that in patients with very low bone formation at baseline, further suppression of osteoblast activity should be avoided.

Keywords: bone quality, fracture, osteoporosis, remodelling

Osteologický bulletin 2011;16(2):38–42

Adresa: prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., Revmatologický ústav Praha, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, e-mail: stepan@revma.cz

Došlo do redakce: 20. 4. 2011

Přijato k tisku: 1. 7. 2011

Úvod

Obnova kosti, určená její remodelací, závisí na počtu a aktivitě osteoblastů a osteoklastů, resp. na proliferaci, diferenciaci a apoptóze těchto buněk. Dlouhodobá převaha osteoresorpce nad novotvorbou kostí může vyústit v kostní onemocnění, jako je osteoporóza. Cílem antiresorpční terapie osteoporózy je snížit počet remodelujících se kostních jednotek, a tak zpomalit pokles množství kostní hmoty a zhoršování mikroarchitektury kosti. Tyto účinky antiresorpčních léků byly ověřeny při zrychleném úbytku kostní hmoty, navozeném zvýšenou produkcí ligandu pro RANK a dalších cytokinů, ať už při nedostatku sexagenů (postmenopauzální osteoporóza), při chronických zánětlivých onemocněních (osteoporóza při revmatoidní artritidě), nebo při zvýšené produkci parathormonu (primární a sekundární hyperparatyreóza). Zpomalení remodelace kostí při užívání estrogenů [1], selektivních modulátorů estrogenních receptorů [2], kalcitoninu [3], aminobisfosfonátů [4,5,6] a denosumabu [7] vedlo ke statisticky významnému snížení rizika obratlových i neobratlových zlomenin, které bylo u žen s postmenopauzální osteoporózou prokázáno ve velkých randomizovaných klinických studiích, kontrolovaných placebem, trvajících 3–5 let. Různé antiresorpční léky se však liší mechanismem a stupněm útlumu kostní remodelace. V posledních letech přibývá zpráv, že dlouhotrvající nadměrný útlum kostní remodelace může mít závažné nežádoucí účinky [8,9]. Jedná se zejména o subtrochanterické fraktury a fraktury v jinak netypických místech skeletu u pacientů léčených dlouhodobě alendronátem a některými dalšími aminobisfosfonáty [10,11]. Podobné fraktury v netypických místech skeletu se však popisují také u pacientů léčených glukokortikoidy a v některých klinicky méně častých situacích např. při osteopetróze [12,13]. Zjištění subtrochanterické zlomeniny tedy neznamena, že jde o „atypickou“ frakturu.

Charakteristiky atypických fraktur

Podle názoru expertní skupiny [14] se za atypické považují zlomeniny femuru, splňující následující kritéria: jsou v proximální třetině femuru, nebo kdekoli v diafýze distálně od malého trochanteru, jejich vznik se nedá spojit s traumatem, nebo je trauma nepřiměřeně malé (pád ze stoje), úplné zlomeniny jsou zpravidla příčné nebo jen krátce zešíkmené, často s mediálním zobcem, a nejsou tříštivé, při neúplné zlomenině je v laterální kortikalis příčná světlá linie. Často pozorované ztlustění laterální kortikalis v místě fraktury svědčí, že jde o stresovou frakturu. Bilaterální fraktury se uvádějí až u více než 40 % pacientů s atypickou zlomeninou, hojení zlomenin více než třetiny atypických zlomenin je opožděné a dvě třetiny pacientů s atypickou frakturou uvádějí prodromální bolesti kosti trvající řadu měsíců [10]. „Atypické“ transverzální nebo šikmé zlomeniny tvoří zhruba čtvrtinu subtrochanterických fraktur [15], které však zase tvoří jen 5–10 % všech zlomenin proximálního femuru [16]. Podle epidemiologických údajů se všechny subtrochanterické fraktury, vznikající po nepřiměřeně malém traumatu považují za osteoporotické zlomeniny.

Epidemiologie atypických zlomenin

Ve spojitosti s dlouhodobou léčbou aminobisfosfonáty zatím nejsou uvažovány zlomeniny, vznikající v jiných mís-

tech skeletu než v proximálním femuru distálně od malého trochanteru. Navíc, ačkoli zájem o tyto tzv. „atypické“ zlomeniny vyvolal stále se zvyšující počet subtrochanterických a diafyzálních zlomenin proximálního femuru u pacientů dlouhodobě léčených aminobisfosfonáty (nejčastěji alendronátem), expertní skupina označila informaci o souvislosti „atypických“ zlomenin a léčbou aminobisfosfonáty za okrajovou. Podobně za okrajové byla označena řada komorbidit a užívání některých léků. Přitom nelze přehlédnout, že podle jedné americké studie se v letech 1999 až 2007 statisticky významně zvýšila incidence subtrochanterických zlomenin proximálního femuru u žen po menopauze (o 20,4 %) a že tento nárůst koreloval s nárůstem počtu žen léčených aminobisfosfonáty. S tím kontrastuje zjištění, že se v uvedeném období snížila incidence zlomenin krčku proximálního femuru a intetrochanterických fraktur [17]. S těmito výsledky souhlasí také kanadská data, podle kterých se při užívání bisfosfonátů po dobu 5 let zvyšuje riziko subtrochanterické zlomeniny 2,7krát [18]. V těchto i v dalších velkých studiích [19] nebyly zlomeniny posuzovány podle kritérií pro „atypické“ subtrochanterické zlomeniny. Tato kritéria však byla posuzována ve švédské studii u žen se subtrochanterickými zlomeninami, kdy atypickou zlomeninu mělo pět ze 3 087 žen léčených bisfosfonáty po dobu 3,5 až 8,5 roku a tři z 88 869 žen neužívajících bisfosfonáty [20]. Podobný údaj poskytla velká americká studie, která hodnotila 600 subtrochanterických zlomenin, vybraných z celkového počtu 15 000 zlomenin proximálního femuru [21]. Kritéria „atypické“ zlomeniny splňovalo 102 subtrochanterických fraktur a k 97 z nich došlo u pacientů prokazatelně léčených aminobisfosfonáty. Incidence těchto „atypických“ zlomenin se progresivně zvyšovala s dobou užívání bisfosfonátů (0,002 %/rok po dvou letech až 0,078 %/rok po 8 letech). Jakkoli jsou „atypické“ subtrochanterické zlomeniny proximálního femuru velmi vzácné, pravděpodobnost jejich vzniku se s dobou užívání bisfosfonátu zvyšuje.

Příčiny atypických zlomenin

Je tu tedy rozpor mezi výsledky klinických studií a klinické praxe. Ve velkých klinických studiích u více než 17 000 žen s postmenopauzální osteoporózou, sledovaných 3–5 let, nebyly subtrochanterické zlomeniny proximálního femuru statisticky významně častější při podávání antiresorpčních léků v porovnání se ženami na placebo [22]. Tyto zlomeniny se ale staly předmětem diskuzí až řadu let poté, co se aminobisfosfonáty dostaly do klinické praxe, kdy pacienti jsou léčeni déle než 4 roky. Navíc je třeba uvést, že zatímco do klinických studií jsou vhodní pacienti zařazováni až po velmi pečlivém vyloučení závažných komorbidit, v praxi jsou účinné antiresorpční léky předepisovány i pacientům, kteří by nesplňovali kritéria pro zařazení do studie. Léky jsou často doporučeny jen na základě změřené nízké hodnoty BMD a mohou být předepsány i pacientům s prodělanou nízkotraumatickou zlomeninou, i pokud nebyla prokázána osteoporóza. V řadě zemí se účinné antiresorpční léky dnes mohou podávat při zjištění vysokého rizika zlomeniny, vypočteného pomocí FRAX. V tomto algoritmu je mimořádně silným klinickým faktorem, rozhodujícím o stupni vypočteného rizika, jednak prodělaná zlomenina, jednak rodinná anamnéza zlomeniny v oblasti kyčle. Jinými

slovy, v klinické praxi může být účinná anti-resorpční léčba indikována u pacientů, jejichž nízkotraumatická zlomenina byla zapříčiněna špatnou kvalitou kostní hmoty, ať již získanou, nebo geneticky podmíněnou. U takovýchto pacientů může být nadměrný útlum obnovování kostní hmoty příčinou zlomeniny. Podobné důsledky však může mít i dlouhodobé oddálení obnovy kosti. Svědčí o tom experimentální studie na zvířatech a některé klinické zkušenosti.

Kauzální vztah mezi užíváním aminobisfosfonátů a atypickými zlomeninami nebyl jednoznačně prokázán. Příímý toxický účinek aminobisfosfonátů na novotvorbu kosti, prokazovaný v tkáňových kulturách osteoblastů, se v etiologii atypických zlomenin zřejmě neuplatňuje [23,24]. „Atypické“ zlomeniny u nemocných dlouhodobě léčených aminobisfosfonáty se však svými radiologickými charakteristikami i prodromálními bolestmi kostí velmi podobají stresovým frakturám a pseudofrakturám. Bisfosfonáty sice nezhoršují iniciační fázi hojení běžných zlomenin a tvorbu periostálního svalku, ale remodelaci periostálního svalku prokazatelně tlumí [25]. Jinak je tomu u stresových fraktur, které se hojí remodelací. V takových situacích se zpomalením remodelace zhoršuje hojení fraktury. Bisfosfonáty také zhoršují hojení intrakortikálních mikropoškození [26,27].

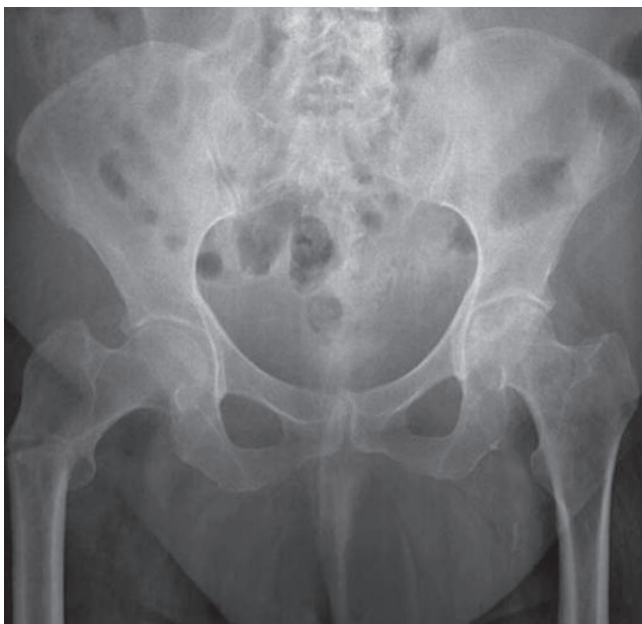
Bylo již řečeno, že podobně jako „atypické“ zlomeniny po dlouhodobé anti-resorpční léčbě imponují radiologicky také subtrochanterické fraktury u pacientů s osteopetrozou. Základní charakteristikou tohoto onemocnění je špatná kvalita kostní hmoty navozená velmi nízkou osteoresorpcí [12,28]. Nepřiměřeně nízká novotvorba a remodelace kostní hmoty je také základní charakteristikou osteoporózy navozené glukokortikoidy [29], kdy se rovněž zjišťují „atypické“

subtrochanterické zlomeniny proximálního femuru a případně osteonekróza hlavičky femuru [30].

Za příčinu „atypických“ zlomenin po dlouhodobé terapii osteoporózy některými anti-resorpčními léky by tedy bylo možné označit dlouhotrvající nedostatečnou obnovu kostní hmoty. U zdravých dospělých lidí se trámčitá kostní hmota obnovuje každé 3–4 roky a kortikální kostní hmota po 20–25 letech [31]. Fyziologickým projevem stárnutí je mj. s věkem se zpomalující obnovování organické kostní matrix a hromadění mikropoškození v kosti [32–34]. Útlum funkce osteoblastů s věkem je individuálně rozdílný a k tomu přispívá také individuálně rozdílná endogenní produkce kortizolu [35]. V různých klinických situacích mohou k útlumu obnovy kostní hmoty přispívat některá onemocnění, jako např. diabetes mellitus [36]. Ke stárnutí kostní hmoty přispívají také glukokortikoidy [29] (obr. 1). Uplatňují se taktéž také některá antidepresiva [37,38] a některé další léky, včetně léků antiosteoresorpčních. Psi, kteří dostávali aminobisfosfonáty, měli v kostech zvýšený obsah pentosidinu, svědčící pro zrychlené „stárnutí“ kolagenu, a tím zhoršenou elasticitu kosti [39–41]. V kostech těchto psů bylo také zjištěno zvýšené množství mikropoškození (mikrotrhlin) kostí, úměrně stupni útlumu remodelace [41]. Stárnoucí kost je křehčí a snadněji v ní vznikají mikropoškození. U žen s postmenopauzální osteoporózou, léčených 5 let alendronátem, bylo množství mikropoškození dvojnásobné v porovnání s neléčenými ženami [42], ale zcela se upravilo při osteoanabolické léčbě teriparatidem [43]. Útlum remodelace kosti při dlouhodobé anti-resorpční terapii ovlivňuje nejenom obnovu organické kostní matrix, ale také kostního minerálu. Mineralizace kosti je při anti-resorpční léčbě homogennější a to může přispívat k propagaci mikropoškození v kosti. Zhoršení kvality kostní hmoty je však naopak kompenzováno zvýšením obsahu kostního minerálu, snížením porozity kortikální kosti a zpomalením zhoršování mikroarchitektury trámčité kosti [44,45].

Obrázek 1

Subtrochanterická zlomenina u pacientky (74 let)
Ortopedické kliniky FN Bulovka, trvale léčené po dobu
23 let prednisonem v denní dávce nepřevyšující 5 mg



Prevence atypických zlomenin

Epidemiologická data ukázala, že léčbou alendronátem se předejde 15–50krát více zlomeninám, než kolik jich je s touto léčbou asociováno [20,21]. Přesto je třeba v praxi zvažovat riziko atypických zlomenin při kostních onemocněních a při jejich anti-resorpční terapii.

Především je vhodné individuálně a se znalostí nejenom osteodenzitometrické, ale hlavně klinické diagnózy kostního onemocnění zvažovat nutnost útlumu remodelace kosti účinnými anti-resorpčními léky u dosud neléčených pacientů, kteří mají jen osteopenii a mají už hodnoty biochemických markerů kostní remodelace pod průměrem referenčních hodnot. V praxi se to týká zejména pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou, kteří podle současného doporučení odborných společností mohou být léčeni aminobisfosfonáty už při hodnotách BMD $-1,5$ T-skóre [46].

Podobně je vhodné zvažovat užití účinných anti-resorpčních přípravků u dosud neléčených pacientů, kteří mají osteopenii, ale utrpěli zlomeninu. Například třetina českých žen má dvojnásobné riziko zlomeniny distálního předloktí, protože mají nepříznivý genotyp pro kolagen typu I [47], a léčba alendronátem nesnižuje riziko tohoto typu zlomeniny ani u žen s osteoporózou [4].

Konečně zůstává otázkou nutnost pokračování v anti-resorpční terapii velmi účinnými anti-resorpčními léky po dobu delší než 3–5 let [48]. Při této léčbě klesá riziko zlomenin během prvního roku o 60–70 % a během následujících 3–4 let je sníženo většinou o 30–50 % [49]. Nicméně ženy, které byly alendronátem léčeny další dva roky po ukončení pětileté studie FIT, měly zlomeniny obratlů častěji, než tomu bylo v prvních třech letech léčby [50]. Interpretaci desetiletého sledování žen léčených alendronátem komplikuje chybění placebové skupiny a mění se počet sledovaných osob [51]. U žen s postmenopauzální osteoporózou, léčených alendronátem po dobu 10 let se v porovnání se ženami, které ukončily léčbu již po 5 letech, dále nesnížilo riziko morfometricky dokumentovaných fraktur a riziko neobratlových zlomenin bylo nižší jen u žen, které dříve neměly zlomeninu, ale BMD v krčku femuru měly v pásmu osteoporózy [52]. Ve studii však chyběla kontrolní skupina na placebo a počty sledovaných žen byly nízké. Ani pokračování léčby risedronátem po dobu 7 let neprokázalo další snížení rizika zlomenin obratlů proti výsledkům po 3 a 5 letech [53]. U alendronátu a ani u žádného jiného léčiva tedy nelze jednoznačně dokumentovat, že jeho vliv na pokles rizika zlomenin přetrvává při léčbě po dobu delší než 5 let.

Signálem pro radiologickou, MRI nebo scintigrafickou kontrolu obou proximálních femurů a případně přehodnocení dalšího užívání anti-resorpční léčby by rozhodně měl být údaj pacienta o bolesti v oblasti proximálního femuru nebo v tříse. Interpretace dlouhodobého snížení koncentrace biochemických markerů syntézy a degradace kolagenu typu I pod dolní meze referenčních hodnot jako signálu zvýšeného rizika atypické zlomeniny není vyřešena. Nicméně u pacientů s takovýmto účinkem anti-resorpční terapie je podnětem pro zvážení potřeby dalšího podávání stejného léku. Logicky se nabízí užívat pro dlouhodobou léčbu osteoporózy léky, které netlumí remodelaci kosti více, než je nutné pro ustavení nové rovnováhy resorpce a novotvorby kosti v dolním pásmu referenčních hodnot. Při léčbě risedronátem nebylo snížení biochemického markeru pod jeho dolní referenční mez spojeno s dalším snižováním rizika zlomenin [54]. Alternativou je přejít po 3 letech u pacientů s nadměrně utlumenou remodelací kosti na léčivo umožňující normální novotvorbu kosti [55], případně léčbu ukončit. Protože útlum remodelace kosti i efekt na riziko zlomenin přetrvává po ukončení terapie různými anti-resorpčními léky různě dlouho [56–58], lze zvážovat nové zahájení léčby až při opětovném průkazu zrychleného úbytku kostní hmoty. Alternativním opatřením, zejména pro léčbu nekompletní nebo kompletní atypické zlomeniny, může být osteoanabolická léčba, které již bylo ojedinele s úspěchem užito [59].

Závěr

Informace o dalších možných nežádoucích účincích léků jsou důvodem nikoli pro odmítání léků, ale pro účelné a cílené využití jejich léčebného potenciálu u jednotlivých pacientů. I když neznáme všechny příčiny zvyšující se incidence atypických zlomenin proximálního femuru, je asociace těchto zlomenin s anti-resorpční léčbou důležitým upozorněním, že při terapii je nutné respektovat patofyziologii různých typů osteoporózy a dalších kostních onemocnění a že léky je nutné volit nejenom se znalostí mechanis-

mu jejich účinků, ale také se znalostí klinických faktorů rizika zlomenin a metabolického stavu skeletu pacientů.

Práce byla podpořena Záměrem MZd ČR 000 237280.

Literatura

- Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006;21(6):817–828.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282(7):637–645.
- Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109(4):267–276.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4118–4124.
- Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241–1249.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282(14):1344–1352.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756–765.
- Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, Novack D. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355(19):2048–2050.
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1294–1301.
- Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010;47(2):169–180.
- Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(2):161–168.
- Birmingham P, McHale KA. Case reports: treatment of subtrochanteric and ipsilateral femoral neck fractures in an adult with osteopetrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(8):2002–2008.
- Whyte MP, McAlister WH, Novack DV, Clements KL, Schoencker PL, Wenkert D. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modeling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. *J Bone Miner Res* 2008;23(10):1698–1707.
- Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010;25(11):2267–2294.
- Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorch DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22(5):346–350.
- Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, Einhorn TA, Wang Y, Steinbuch M, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int* 2010;21(3):399–408.
- Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res* 2011;26(3):553–560.
- Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305(8):783–789.
- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009;24(6):1095–1102.
- Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop* 2009;80(4):413–415.
- Dell R, Greene D, Ott S, Silverman S, Eiseimon E, Funahashi T, et al., editors. A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. ASBMR Annual Meeting; 2010; Toronto, Canada.
- Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362(19):1761–1771.

23. Idris AI, Rojas J, Greig IR, Van't Hof RJ, Ralston SH. Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro. *Calcif Tissue Int* 2008;82(3):191–201.
24. Still K, Phipps RJ, Scutt A. Effects of risedronate, alendronate, and etidronate on the viability and activity of rat bone marrow stromal cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 2003;72(2):143–150.
25. Cao Y, Mori S, Mashiba T, Westmore MS, Ma L, Sato M, et al. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2002;17(12):2237–2246.
26. Milgrom C, Finestone A, Novack V, Pereg D, Goldich Y, Kreiss Y, et al. The effect of prophylactic treatment with risedronate on stress fracture incidence among infantry recruits. *Bone* 2004;35(2):418–424.
27. Barrett JG, Sample SJ, McCarthy J, Kalscheur VL, Muir P, Prokuski L. Effect of short-term treatment with alendronate on ulnar bone adaptation to cyclic fatigue loading in rats. *J Orthopaed Res* 2007;25(8):1070–1077.
28. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009;24(6):1132–1134.
29. Weinstein RS. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: The role of bone vascularity. *Bone* 2010;46(3):564–570.
30. Jilka RL, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC. Quantifying osteoblast and osteocyte apoptosis: challenges and rewards. *J Bone Miner Res* 2007;22(10):1492–1501.
31. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21(2):115–137.
32. Schaffler MB, Choi K, Milgrom C. Aging and matrix microdamage accumulation in human compact bone. *Bone* 1995;17(6):521–525.
33. Recker RR, Kimmel DB, Parfitt AM, Davies KM, Keshawarz N, Hinders S. Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. *J Bone Miner Res* 1988;3(2):133–144.
34. Mori S, Harruff R, Ambrosius W, Burr DB. Trabecular bone volume and microdamage accumulation in the femoral heads of women with and without femoral neck fractures. *Bone* 1997;21(6):521–526.
35. Reynolds RM, Dennison EM, Walker BR, Syddall HE, Wood PJ, Andrew R, et al. Cortisol secretion and rate of bone loss in a population-based cohort of elderly men and women. *Calcif Tissue Int* 2005;77(3):134–138.
36. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010;21(2):195–214.
37. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007;167(2):188–194.
38. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, Tanaka KF, Gingrich JA, Schutz G, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 2008;28;135(5):825–837.
39. Tang SY, Zeenath U, Vashishth D. Effects of non-enzymatic glycation on cancellous bone fragility. *Bone* 2007;40(4):1144–1151.
40. Tang SY, Allen MR, Phipps R, Burr DB, Vashishth D. Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. *Osteoporos Int* 2009;20(6):887–894.
41. Allen MR, Burr DB. Three years of alendronate treatment results in similar levels of vertebral microdamage as after one year of treatment. *J Bone Miner Res* 2007;22(11):1759–1765.
42. Štěpán JJ, Burr DB, Pavo I, Sipos A, Michalská D, Li J, et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2007;41(3):378–385.
43. Dobnig H, Štěpán JJ, Burr DB, Li J, Michalská D, Sipos A, et al. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate. *J Bone Miner Res* 2009;24(12):1998–2006.
44. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001;29(2):185–191.
45. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27(5):687–694.
46. Růžičková O, Bayer M, Pavelka K, Palička V. Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatickým onemocněním. *Osteologický Bull* 2004;9(3):78–85.
47. Weichetova M, Štěpán JJ, Haas T, Michalská D. The risk of Colles' fracture is associated with the collagen I alpha1 Sp1 polymorphism and ultrasound transmission velocity in the calcaneus only in heavier postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2005;76(2):98–106.
48. Seeman E. To stop or not to stop, that is the question. *Osteoporos Int* 2009;20(2):187–195.
49. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359(9322):2018–2026.
50. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3109–3115.
51. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296(24):2927–2938.
52. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010;25(5):976–982.
53. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75(6):462–468.
54. Eastell R, Hannon RA, Garnero P, Campbell MJ, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate: review of statistical analysis. *J Bone Miner Res* 2007;22(11):1656–1660.
55. Michalská D, Štěpán JJ, Basson BR, Pavo I. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):870–877.
56. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008;19(6):733–759.
57. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int* 2008;19(11):1613–1620.
58. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(1):153–161.
59. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):2948–2952.

Vliv terapie denosumabem na vybrané ukazatele kvality kosti u postmenopauzální osteoporózy

P. HORÁK

III. interní klinika nefrologie, revmatologie a endokrinologie, FN a LF UP Olomouc

SOUHRN

Horák P.: **Vliv terapie denosumabem na vybrané ukazatele kvality kosti u postmenopauzální osteoporózy**

Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG2, která specificky a s vysokou afinitou cílí RANK ligand a zabraňuje formaci osteoklastů, inhibuje jejich funkci a zkracuje jejich přežívání. V klinických studiích II.–III. fáze byla sledována řada aspektů efektu denosumabu včetně srovnání s aktivním komparátorem alendronátem. Byl rovněž studován vliv denosumabu na různé parametry kvality kosti. Histologické či histomorfometrické studie potvrdily zachování fyziologické struktury kosti i přes silný antiresorpční účinek léčiva s omezením tvorby tetracyklinových kostních lemů. Analýzy vlivu léčiva na struktury kyčle a QCT předloktí potvrdily efekt denosumabu jak v oblastech s převládající trámčitou, tak kompaktní kostí. FEA analýza QCT kosti pak svědčí pro signifikantní zlepšení pevnosti ve všech sledovaných oblastech. Článek se zabývá především efektem denosumabu na vybrané parametry kvality kosti.

Klíčová slova: denosumab, kvalita kosti, histomorfometrie, HSA, FEA

SUMMARY

Horák P.: **Effect of denosumab therapy on selected bone quality markers in postmenopausal osteoporosis**

Denosumab is a fully human IgG2 monoclonal antibody with highly specific and strong affinity for RANK ligand, which prevents formation of osteoclasts, inhibits their function and shortens their survival. In phase II and III clinical trials, many aspects of the effect of denosumab were studied, including direct comparison with active comparator alendronate. The effect of denosumab on numerous parameters of bone quality was studied as well. Histological and histomorphometric studies confirmed maintenance of normal bone structure despite a strong antiresorptive effect of the drug with diminished formation of tetracycline bone labels. Analyses of the effect on hip structure and QCT of the forearm confirmed the effect of denosumab in regions with prevailing trabecular as well as compact bones. FEA analysis of QCT scans showed a significant improvement of strength at measured sites. The article describes the effect of denosumab on selected bone quality parameters.

Keywords: denosumab, bone quality, histomorphometry, HSA, FEA

Osteologický bulletin 2011;16(2):43–51

Adresa: prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., III. interní klinika nefrologie, revmatologie a endokrinologie, FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc, e-mail: horakp@fnol.cz

Došlo do redakce: 26. 4. 2011

Přijato k tisku: 30. 6. 2011

Denosumab – souhrn klinických dat

Denosumab je přípravek se silným antiresorpčním efektem, vyvinutým pro léčbu stavů spojených s vysokým kostním obrátem [1,2], který je v současnosti registrován pro léčbu osteoporózy postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin [3]. Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG2, která specificky s vysokou afinitou cílí RANKL (Receptor activator of nuclear factor NF-kappa-B ligand), esenciální mediátor formace, funkce a přežívání osteoklastů. Polypeptid RANKL se nachází jak na povrchu exprimujících buněk (osteoklasty, osteocyty, myocyty, lymfocyty, mesenchymální či synoviální buňky ap.), tak v solubilní formě v séru [4,5,6]. RANKL se v rámci procesu aktivace osteoklastů váže na svůj receptor RANK, patřící do rodiny TNF receptorů a exprimovaný osteoklasty a jejich progenitory. Denosumab napodobuje fyziologickou funkci osteoprotegerinu, cytokinu neutralizujícího RANKL a bránícího osteoresorpci [7,8,9]. Vyvážení

RANKL, ať už osteoprotegerinem či denosumabem, zabraňuje formaci osteoklastů, inhibuje jejich funkci a zkracuje jejich přežívání [10,11].

V rozsáhlém před-registračním programu klinických studií II.–III. fáze byla sledována řada aspektů efektu denosumabu, včetně srovnání s aktivním komparátorem alendronátem. Studie II. fáze hodnotila účinnost a bezpečnost denosumabu v randomizovaných, placebem kontrolovaných, dávkovacích studiích u 412 postmenopauzálních žen (průměrný věk 63 let) s nízkou kostní densitou v měřených oblastech (T-skóre –1,8 až –4,0 u L páteře, 1–8 až –3,5 u proximálního femuru) [12]. Pacientky byly randomizované k užívání denosumabu každé 3 měsíce (6, 14 nebo 30 mg) či každých 6 měsíců (14, 60, 100, nebo 210 mg), k užívání alendronátu (70 mg jednou týdně) či k placebu za současné suplementace vápníku a vitamínu D. Léčba denosumabem vyústila po 12 měsících k nárůstu BMD o 3,0 až 6,7 % v oblasti L páteře, zatímco u placeba došlo k poklesu

o 0,8 % ($P < 0,001$). U krčku femuru došlo k nárůstu BMD o 1,9 až 3,6 % ve srovnání s poklesem o 0,6 % u placebové skupiny. 337 (81,8 %) nemocných dokončilo 24 měsíční studii s nárůstem BMD u L páteře o 4,13 až 8,89 % oproti 1,18% ztrátě u placebo ($P < 0,001$). Při srovnání denosumabu s alendronátem byly nárůsty srovnatelné či větší s výjimkou dávky 14 mg [12].

Studie II. fáze byly prodlouženy nejprve na 48, pak až na 72 měsíců [14].

U 93 nemocných, léčených denosumabem kontinuálně 6 let došlo k nárůstu BMD u L páteře o 13,3 % a u proximálního femuru o 6,1 % nad vstupní hodnoty úvodních studií. U 16 pacientek, které dostávaly 4 roky placebo s následujícími 2 roky denosumabu, došlo k nárůstu BMD srovnatelnému s nárůsty pozorovanými u stejné dávky během prvních dvou let studie [13].

Studie III. fáze hodnotily efekt podávání denosumabu v dávce 60 mg v subkutánní formě každých 6 měsíců.

Studie **DEFEND** hodnotila vliv dvouletého podávání denosumabu na BMD a kostní obrat u postmenopauzálních žen s nízkou kostní densitou. Denosumab po 24 měsících významně zvýšil BMD v oblasti bederní páteře (6,5 % vs.

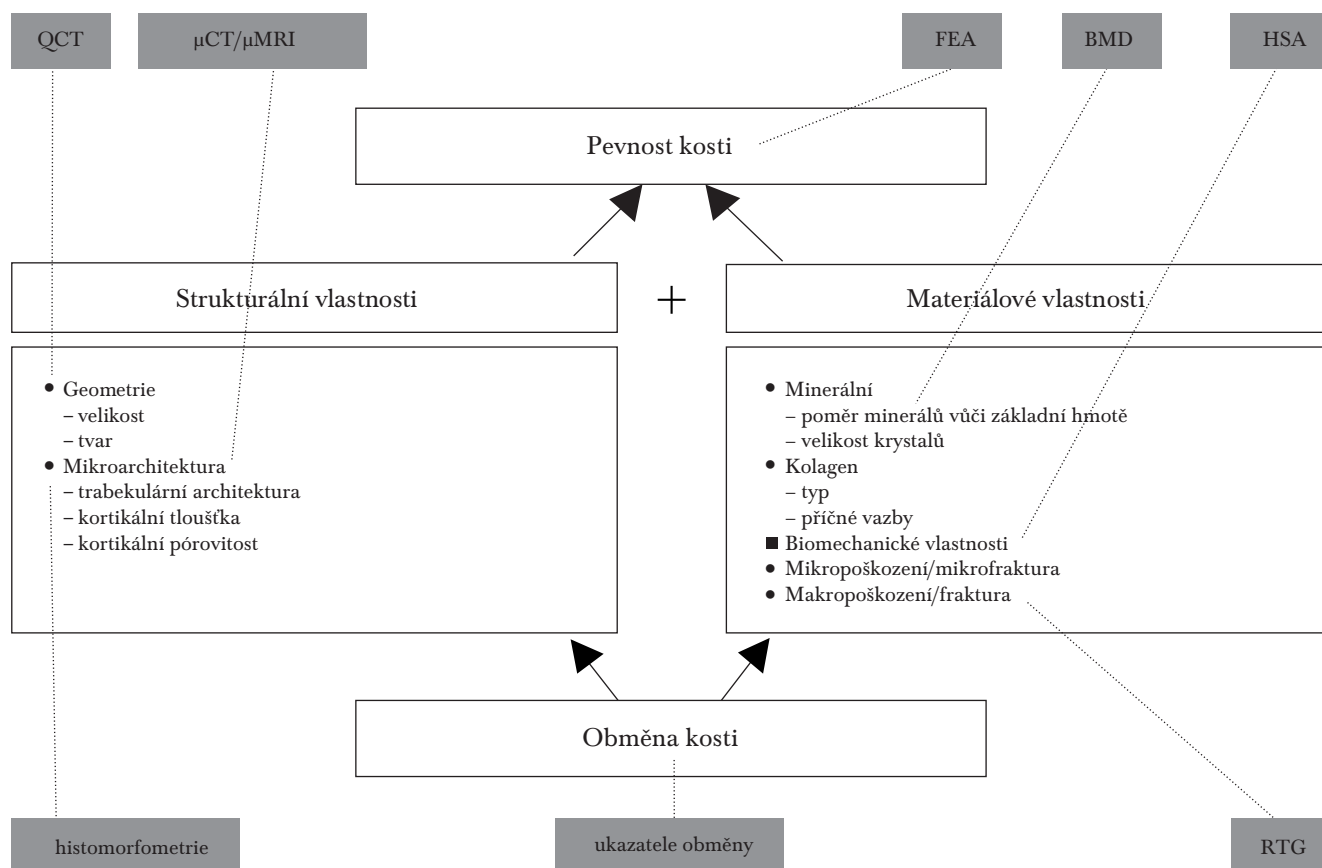
0,6 %; $P < 0,0001$), proximálního femuru, distálního radia i celotělovou BMD [14].

Studie **DECIDE** srovnávala efekt denosumabu a alendronátu z pohledu roční změny BMD ve sledovaných oblastech (proximální femur, bederní páteř, radius), změny ukazatelů kostního obratu a bezpečnost i tolerabilitu. Pacientky byly randomizovány k zaslepenému užívání denosumabu (60 mg co 6 měsíců s. c.) či k podání 70 mg alendronátu týdně. Z 1 189 zařazených pacientů 94 % studii dle protokolu zdárně ukončilo. Denosumab i alendronát signifikantně zvýšily BMD ve všech měřených lokalitách. Nicméně rozdíly mezi nárůstem ve skupině léčené denosumabem a alendronátem se statisticky signifikantně lišily ve prospěch denosumabu, v případě proximálního femuru (primární cíl studie) o 3,5 % vs. 2,6 %; $P < 0,0001$), v případě bederní páteře o 5,3 % vs. 4,2 %; $P < 0,0001$) [15].

Poklesy hladiny bioindikátoru kostní resorpce CTX byly významnější ve skupině léčené denosumabem v měsíci 1, 3, 6 a 9 ($P \leq 0,0001$), v měsíci 12 se signifikantně nelišily. Pokles indikátoru kostní formace P1NP byl významnější u pacientů léčených denosumabem v měsících 1, 3, 6, 9 i 12 ($P \leq 0,0001$) [16].

Obrázek 1

Pevnost kosti, její základní složky, možnosti diagnostiky a měření, upraveno dle Felsenberg et al. [18]



BMD – minerálová kostní denzita, μ CT – microcomputed tomography, μ MRI – micromagnetic resonance imaging, FEA – finite element analysis, QCT – quantitative computed tomography, HSA – hip structure analysis

Studie **STAND** proběhla u 504 žen původně léčených alendronátem a jejím cílem bylo zhodnocení efektu denosumabu na kostní denzitu a indikátory kostního obratu při přechodu z léčby bisfosfonátem. Jednalo se o dvojité slepou, randomizovanou studii. Medián trvání předcházející terapie alendronátem byl 36 měsíců. BMD v oblasti proximálního femuru (primární cíl studie) narostlo o 1,90 % v měsíci 12 u nemocných léčených denosumabem oproti 1,05 % zvýšení denzity u subjektů, které pokračovaly v léčbě alendronátem ($P < 0,0001$). Podobně významné rozdíly v denzitě byly pozorovány u bederní páteře. V oblasti distálního radia se obě ramena signifikantně nelišila. Denosumab významně snižoval hladiny CTX ($P < 0,0001$) v porovnání s alendronátem, kde hladiny indikátoru zůstávaly dle očekávání na vstupních hodnotách ve všech sledovaných časových bodech [16].

FREEDOM je rozsáhlá tříletá studie, kontrolovaná placebem, zahrnující 7 868 postmenopauzálních žen s osteoporózou, která byla koncipována k průkazu efektu denosumabu na snížení rizika osteoporotických fraktur. Tříleté podávání denosumabu vedlo ve srovnání s placebem k 68% poklesu rizika zlomenin obratlů (2,3 % vs 7,2 %; $P < 0,001$) a 20% poklesu rizika nevertebrálních zlomenin (6,5 % vs 8,0 %; $P = 0,01$), riziko zlomenin proximálního femuru bylo sníženo o 40 % (0,7 % vs 1,2 %; $p = 0,04$). BMD bederní páteře se při léčbě denosumabem zvýšilo za 3 roky o 9,2 %, u proximálního femuru o 6 % ($P < 0,001$) [17]. Jelikož na základní tříletou studii **FREEDOM** navazuje extenze, lze očekávat brzkou publikaci pětiletých dat.

Z klinických studií II. a III. fáze vyplývá, že denosumab snižuje kostní resorpci, zvyšuje kostní denzitu (BMD) a zlepšuje mechanickou odolnost kostní tkáně se snížením rizika vzniku zlomenin obratlových těl a fraktur periferního skeletu včetně zlomenin proximálního femuru.

Kvalita kosti a možnosti jejího hodnocení

O kvalitě kosti vypovídá její pevnost, která je výslednicí strukturálních a materiálových vlastností tkáně. Strukturální vlastnosti kosti zahrnují geometrii (velikost a tvar) a mikroarchitekturu (trabekulární architekturu a kortikální tloušťku/pórovitost). Materiálové vlastnosti kosti jsou minerální (poměr minerálů k základní hmotě a velikosti krystalu), složení kolagenu (typ a vzájemné vazby) a přítomnost mikropoškození. Tyto složky pevnosti kosti jsou ovlivňovány rychlostí obměny kostí, kdy dochází s re-

sorpcí staré kosti k tvorbě kosti nové [18,19]. K posouzení jednotlivých složek vypovídajících o kvalitě kosti lze využít řadu vyšetřovacích metod (obrázek 1).

Fyziologická struktura kosti vyžaduje rovněž zachování poměru trabekulární a kortikální kosti. Je známo, že lidský skelet se skládá z 80 % kortikální a z 20 % trámčité kosti, které se liší svou strukturou, metabolickou aktivitou i funkcí. Kortikální kost se skládá z osteonů – Haverských systémů, skládajících se z koncentrických vrstev mineralizovaného kolagenu [20,21]. Kortikální kost je přítomna na povrchu všech kostí, tvoří většinu objemu dlouhých kostí či kalvy a významně se podílí na pevnosti skeletu. Dvacet procent trámčité kosti odpovídá za 75 % celkové kostní remodelační kapacity [20]. Tvoří ji především vzájemně propojených trámčů, které mají velký význam jak pro oporu kostí a její soudržnost, tak pro její metabolismus či jako „schránka“ kostní dřevě. Trabekulární struktury tvoří až 65 % obratlových těl.

Tabulka 1

Kostní histologie a histomorfometrie, údaje z transiliakálních biopsií provedených u podskupiny nemocných ve studii **FREEDOM** a **STAND**, upraveno dle Reid I et al. [22]

Incidence, n (%)	FREEDOM		STAND	
	Placebo (n = 45)	Denosumab (n = 47)	Alendronát (n = 21)	Denosumab (n = 15)
Hodnocené biopsie	62	53	21	15
Normální lamelární kost	62 (100)	53 (100)	21 (100)	15 (100)
Normální mineralizace	62 (100)	53 (100)	21 (100)	15 (100)
Normální osteoid	62 (100)	48 (91)	21 (100)	15 (100)
Osteomalácie	0	0	0	0
Dyskrázie dřevě	0	1 (2)‡	0	0
Fibróza dřevě	0	0	1 (5)	0
Plstěná kost	0	0	0	0
Kortikální trabekularizace	0	1 (2)	0	0

‡ Druhý vzorek odebraný v měsíci 36 vykazoval normální strukturu

Tabulka 2

Výsledky značení tetracyklinem u podskupiny nemocných ve studii **FREEDOM** a **STAND**, upraveno dle Reid I et al. [22]

Incidence, n (%)	Trabekulární a kortikální lemy			
	FREEDOM		STAND	
	Placebo	Denosumab	Alendronát	Denosumab
Hodnocené biopsie	62	53	21	15
Dvojitý lem	62 (100)	21 (40)	21 (100)	9 (60)
Pouze jeden lem	0	13 (25)	0	3 (20)
Bez nálezu lemu	0	19 (36)	0	3 (20)

Histomorfometrie kosti při léčbě denosumabem

Efekt denosumabu na histologii kosti a na histomorfometrické parametry byl hodnocen v rámci studie FREEDOM [17] v podskupině 92 pacientek (47 denosumab, 45 placebo), které podstoupily transiliakální biopsii (68 biopsií ve 24. měsíci, 47 v 36. měsíci a 23 biopsií v obou časových bodech) [22]. Kostní histologie prokázala ve všech vzorcích normální mineralizovanou lamelární kost. V pěti vzorcích nemocných léčených denosumabem však byla pozorována absence osteoidu. Tetracyklinové značení bylo přítomno ve všech placebových vzorcích a pouze v 64 % vzorků kostí pacientek léčených denosumabem. Dvojitě značené tetracyklinem bylo pozorováno v 94 % placebových biopsií a pouze v 19 % biopsií v denosumabové skupině. Jak statické, tak dynamické parametry kostní formace byly v případě denosumabu podstatně redukovány. Resorpce byla rovněž významně snížena, počet osteoklastů byl 0,08/mm v placebové a 0,00/mm v denosumabové skupině [22]. V rámci μ -CT hodnocení se obě skupiny významně nelišily. Kostní

biopsie byly provedeny rovněž ve 12. měsíci studie STAND porovnávací alendronát s denosumabem. Nálezky byly podobné jako ve studii FREEDOM, ukazatele kostního obratu byly nižší než u pacientek léčených alendronátem [22]. Nálezky jsou v souladu s mechanismem účinku denosumabu jako potentního antiresorpčního přípravku, který vede u velké části nemocných k inhibici kostního obratu, přičemž kvalitata kosti zůstává normální (tabulka 1, 2).

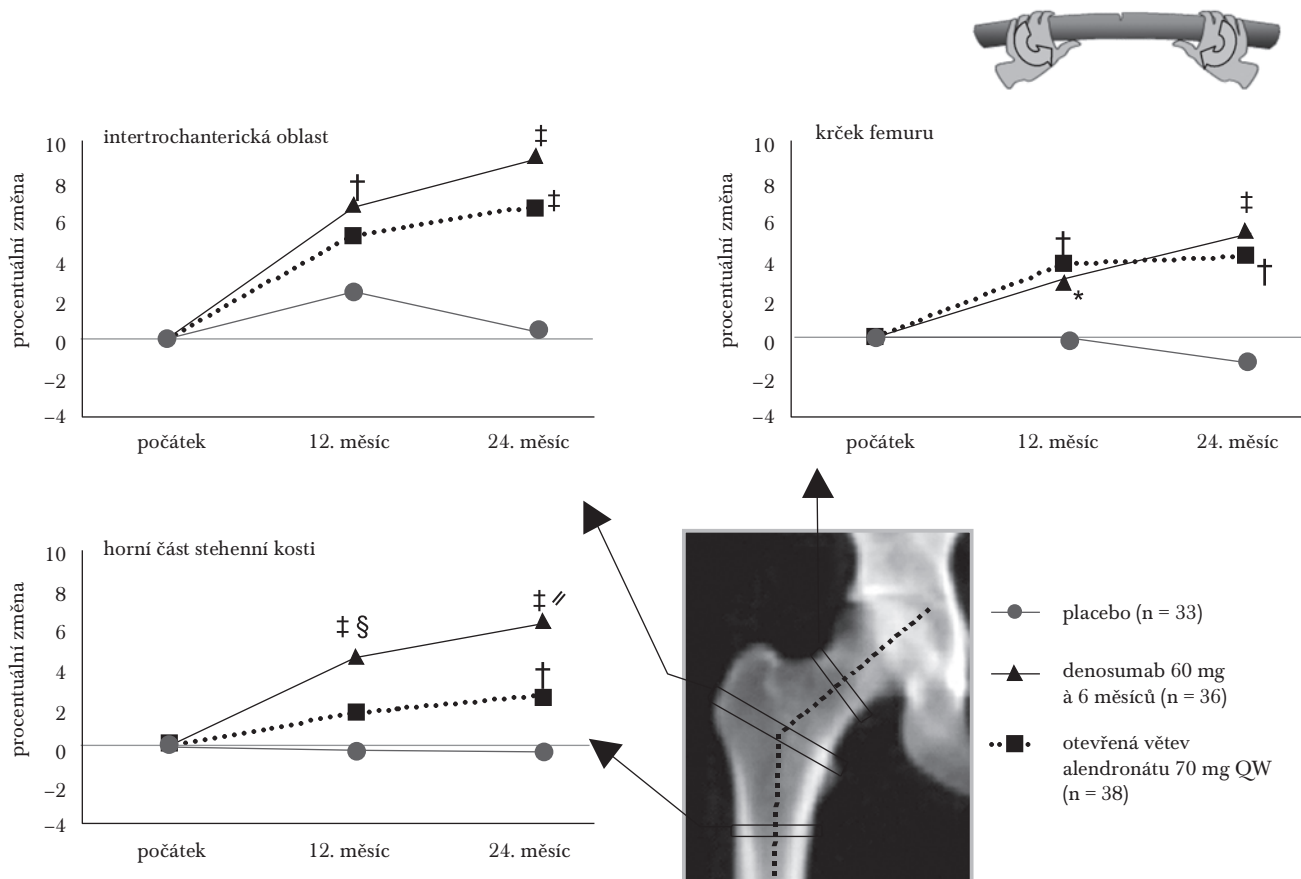
Zatím počtem omezený vzorek biopsií od pacientů po přerušení terapie denosumabem, které byly provedeny mezi 12. a 36. měsícem po ukončení léčby, svědčí pro návrat kostního obratu na původní úroveň a pro reverzibilitu antiresorpčního efektu denosumabu [23].

Vliv denosumabu na strukturu kyčle (Hip Structure Analysis)

Jedná se o metodu strukturální analýzy, která se provádí pro účely biomechanické interpretace průřezových (strukturálních) hodnot proximálního femuru z dvojrozměrných

Obrázek 2

HSA analýza (geometrické parametry) proximálního femuru, moment setrvačnosti průřezové plochy – cross-sectional moment of inertia CSMI (cm⁴) – hodnotící pevnost v ohybu, jehož nárůst značí zlepšení biomechanické vlastnosti určující pevnost v ohybu, se v případě denosumabu zlepšil u krčku femuru o 5,36 %, intertrochantericky o 9,22 % a v horní části stehenní kosti o 6,30 % oproti zhoršení parametru u placebo (P < 0,001). * P < 0,05 vs placebo; † P < 0,01 vs. placebo; ‡ P < 0,001 vs placebo; § P < 0,01 vs. otevřená větev léčená alendronátem; // P < 0,001 vs. otevřená větev léčená alendronátem, upraveno dle Beck et al. [28].



denzitometrických obrazů [24,25]. Hlavním omezením přesnosti HSA je skutečnost, že vychází z dvojrozměrné podstaty denzitometrických obrazů a z omezené výpovědní hodnoty denzitometrie všeobecně. Nicméně v případě denosumabu bylo zjištěno za použití statistických metod výpočtu indexu PTE (proportion of treatment effect explained), že změny BMD proximálního femuru, které se dostávají při léčbě, vysvětlují podstatnou část efektu léčiva na snížení rizika vertebrálních (51 %) i ne-vertebrálních (87 %) zlomenin. Závislost změn BMD a efektu léků není tak silná v případě ostatních antiporotických léků [26,27].

Výpočet strukturálních hodnot se provádí po provedení DXA snímků levého nebo pravého kyčle ve třech oblastech [28]:

- Oblast krčku – NN (Narrow neck).
- Intertrochanterická oblast – IT (Inter Trochanter).
- Horní část stehenní kosti – FS (Femoral Shaft).

Skladba skeletu proximálního femuru, kde horní část stehenní kosti je charakterizovaná prakticky výlučnou přítom-

ností kortikální kosti, umožňuje porovnání vývoje denzity v oblastech s rozdílným rozložením trámčité či kompaktní kosti.

HSA určuje tři geometrické parametry [28]:

- Moment setrvačnosti průřezové plochy – cross-sectional moment of inertia CSMI (cm^4) – hodnotí pevnost v ohybu, nárůst značí zlepšení biomechanické vlastnosti kosti.
- Průřezová plocha kosti – cross-sectional area – CSA (cm^2), hodnotí pevnost při osové tlaku, nárůst značí zlepšení parametru.
- Vzpěrný poměr – BR (–) buckling ratio- hodnotí lokální nestabilitu, pokles značí zlepšení biomechanické vlastnosti kostní tkáně.

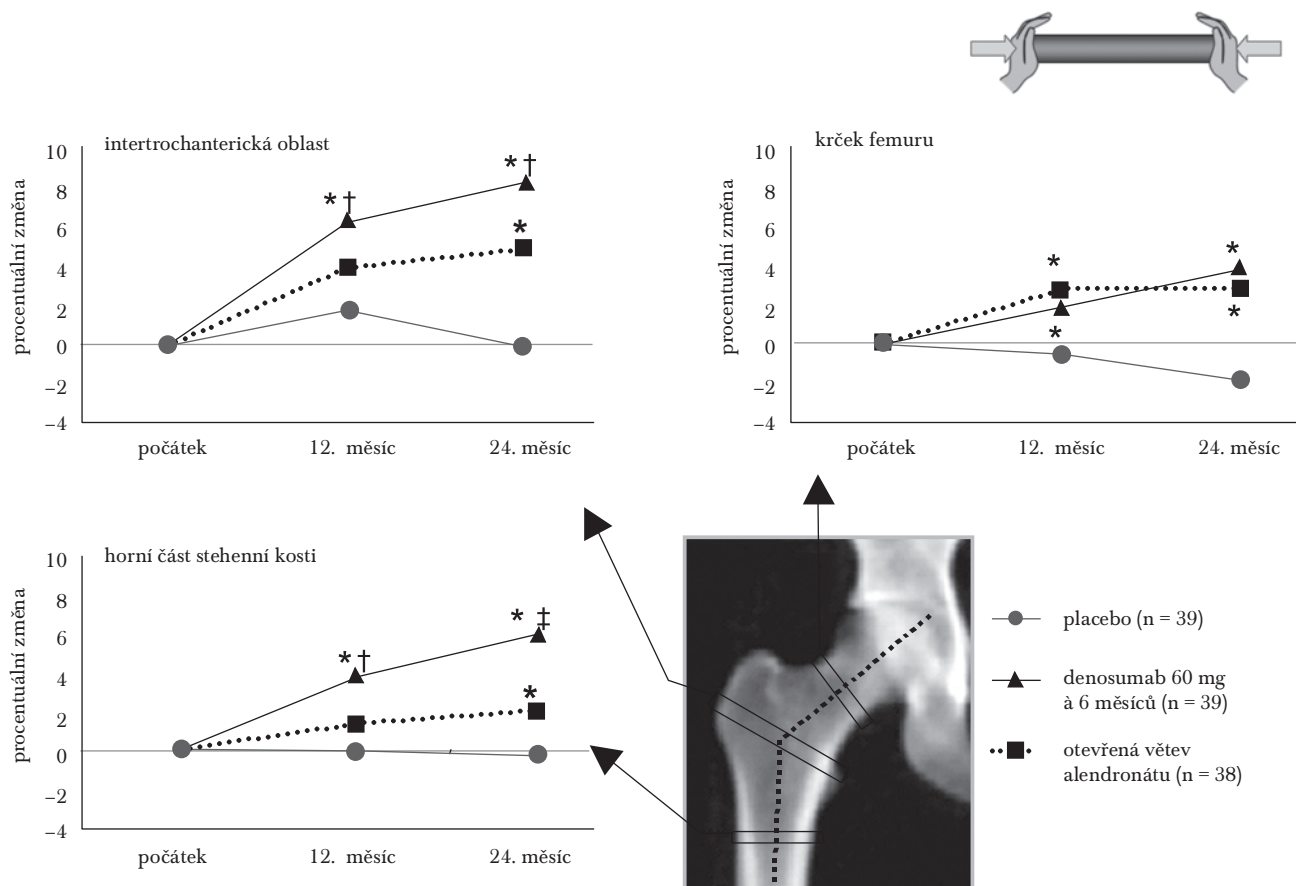
Určení HSA bylo provedeno jako post-hoc analýza studií 2. fáze u podskupiny 116 nemocných léčených denosumabem 60 mg každých 6 měsíců ($n = 39$), užívajících placebo ($n = 39$) či alendronát ($n = 38$) [29].

Moment setrvačnosti průřezové plochy (CSMI), určující pevnost v ohybu, se v případě denosumabu zlepšil u krčku

Obrázek 3

HSA analýza (geometrické parametry) proximálního femuru, průřezová plocha kosti krčku femuru – cross-sectional area – CSA (cm^2) hodnotící pevnost při osové tlaku (CSA) narostla při léčbě denosumabem o 3,86 %, intertrochantericky o 8,40 % a v horní části stehenní kosti o 5,99 % oproti poklesu parametrů u placebo ($P < 0,001$).

* $P < 0,001$ vs. placebo; † $P < 0,01$ vs. otevřená větev léčená alendronátem; ‡ $P < 0,001$ vs. otevřená větev léčená alendronátem, upraveno dle Beck et al. [28].



femuru o 5,36 %, intertrochantericky o 9,22 % a v horní části stehenní kosti o 6,30 % oproti zhoršení parametru u placebo ($P < 0,001$) (obrázek 2). CSMI index se podobně choval také při léčbě alendronátem, nárůsty byly podobné u krčku femuru a intertrochantericky, ale v oblasti horní části stehenní kosti došlo k nárůstu pouze o 2,64 % (sice signifikantní zlepšení proti placebo, signifikantně však také méně proti denosumabu, $P < 0,001$) [29].

Jak ukazuje obrázek 3, průřezová plocha kosti krčku femuru (CSA) narostla o 3,86 %, intertrochantericky o 8,40 % a v horní části stehenní kosti o 5,99 % oproti poklesům parametru u placebo ($P < 0,001$). Podobné nárůsty CSA indexu byly patrné také v případě alendronátu u krčku femuru a intertrochantericky, zatímco v oblasti horní části stehenní kosti došlo k nárůstu pouze o 1,98 % (více než u placebo, signifikantně méně proti denosumabu, $P < 0,001$) [29].

Vzpěrný poměr (BR), jehož pokles značí zlepšení lokální nestability, se významně zlepšil u krčku femuru, v intertrochanterické oblasti i horní části stehenní kosti ve skupině léčené denosumabem proti placebo ($P < 0,001$). Podobné zlepšení bylo pozorováno také v případě léčby alendronátem

tem u krčku femuru a intertrochantericky, ne však v horní části krčku stehenní kosti, kde se nelišily významně od placebo (obrázek 4) [29].

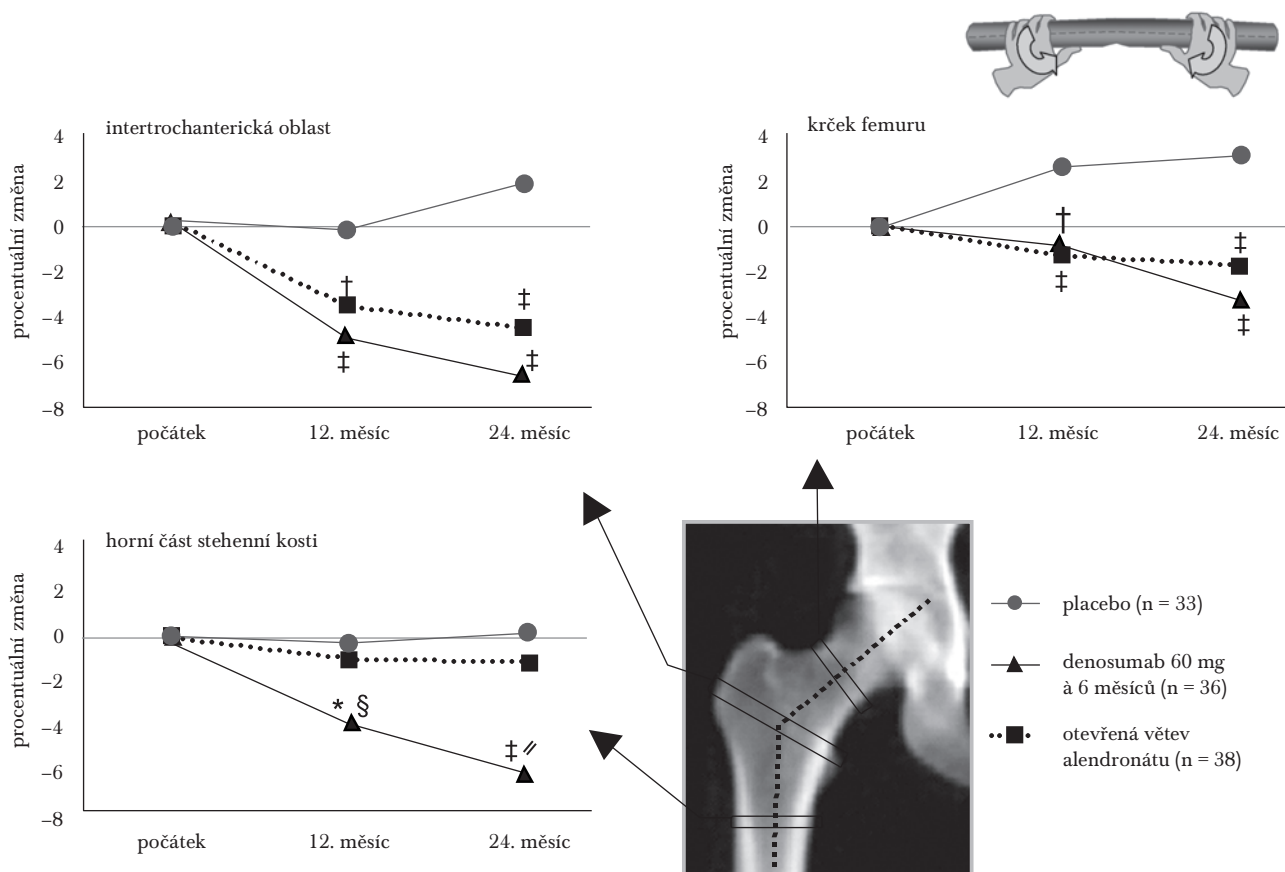
Výsledky této analýzy poukazují na rozdílný efekt denosumabu a alendronátu v oblastech s převládající kompaktní kostí.

QCT analýza distálního radia

Spirální QCT (Quantitative Computed Tomography) vyšetření radia umožňuje analýzu kortikální i trámčité kosti v dané oblasti, jakož i zhodnocení parametrů, jako jsou BMD, BMC (bone mineral content), kortikální obvod či tloušťka. Uvedené hodnoty je možné stanovit v kompartmentu kosti kompaktní i trámčité, jakož i v celkovém kostním kompartmentu proximálního, distálního či ultradistálního radia. Toto vyšetření bylo použito rovněž ve studii DEFEND, popsané z pohledu vlivu na kostní denzitometrii výše [14]. Analýza QCT byla provedena na počátku studie a po 24 měsících [30]. Vyšetření prokázalo významné nárůsty BMD, BMC, celkového objemu kosti, kortikálního obvodu i tloušťky u proximálního, distálního, ale i ultradistál-

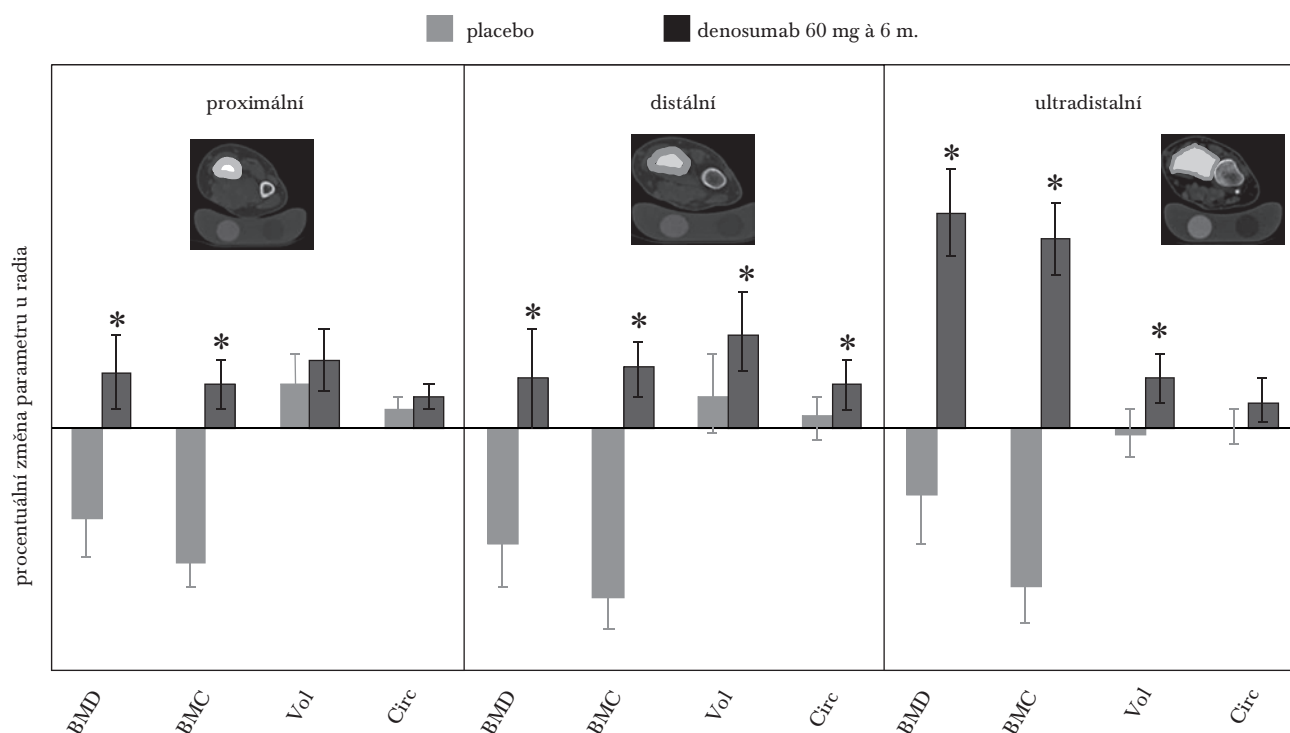
Obrázek 4

HSA analýza (geometrické parametry) proximálního femuru, vzpěrný poměr – buckling ratio (BR) – hodnotící lokální nestabilitu, jehož pokles značí zlepšení lokální nestability kosti, se významně zlepšil u krčku femuru, v intertrochanterické oblasti i horní části stehenní kosti ve skupině léčené denosumabem proti placebo ($P < 0,001$), * $P < 0,05$ vs. placebo; † $P < 0,01$ vs. placebo; ‡ $P < 0,001$ vs. placebo; § $P < 0,05$ vs. otevřená větev léčená alendronátem; // $P < 0,001$ vs. otevřená větev léčená alendronátem, upraveno dle Beck et al. [28].



Obrázek 5

Analýza spirální QCT celkového kostního kompartmentu ukazuje procentuální změny BMD (Bone mineral density), BMC (Bone mineral content) trabekulárního objemu (vol) a trabekulárního obvodu (circ) v oblasti proximálního, distálního a ultradistálního radia. Analýza prokazuje signifikantní ovlivnění jak trámčité, tak trabekulární kosti léčbou denosumabem, * $P < 0,05$ dle ANCOVA, upraveno dle Genant et al. [30].



ního radia v porovnání s poklesy či menšími nárůsty pozorovanými v placebové skupině. *Obrázek 5* ukazuje hodnocení celkového kostního kompartmentu v oblasti proximálního a distálního radia. Nálezy potvrzují vliv denosumabu jak na trabekulární, tak na kortikální typ kosti [30].

Finite element analysis (FEA) proximálního femuru a bederního obratle

Jedná se o klinickou aplikaci metod založených na FEM (Finite Element Method), neboli metodě konečných prvků, které hledají řešení komplikovaných parciálních diferenciálních rovnic, které jsou matematicky eliminovány či převedeny na běžné diferenciální rovnice. Použití matematické metody FEM pro studium fyzikálních systémů je pak označováno jako FEA. Typické použití těchto rovnic jsou pevnostní analýzy, analýzy deformace či prostupu tepla. Metody FEM/FEA jsou základním nástrojem pro vytváření virtuálních prototypů studovaných jevů [31].

V rámci studie FREEDOM byla na podkladě QCT snímků pomocí nelineární 3D FEA analýzy hodnocena individuální pevnost stehenní kosti při simulovaném bočním pádu a pevnost L2 při simulovaném kompresním zatížení. Hodnocení bylo provedeno v rámci podskupiny účastnic studie (51 aktivně léčených denosumabem, 48 v placebové skupině) na počátku sledování a v měsících 12, 24 a 36. U žen léčených denosumabem se pevnost femuru signifi-

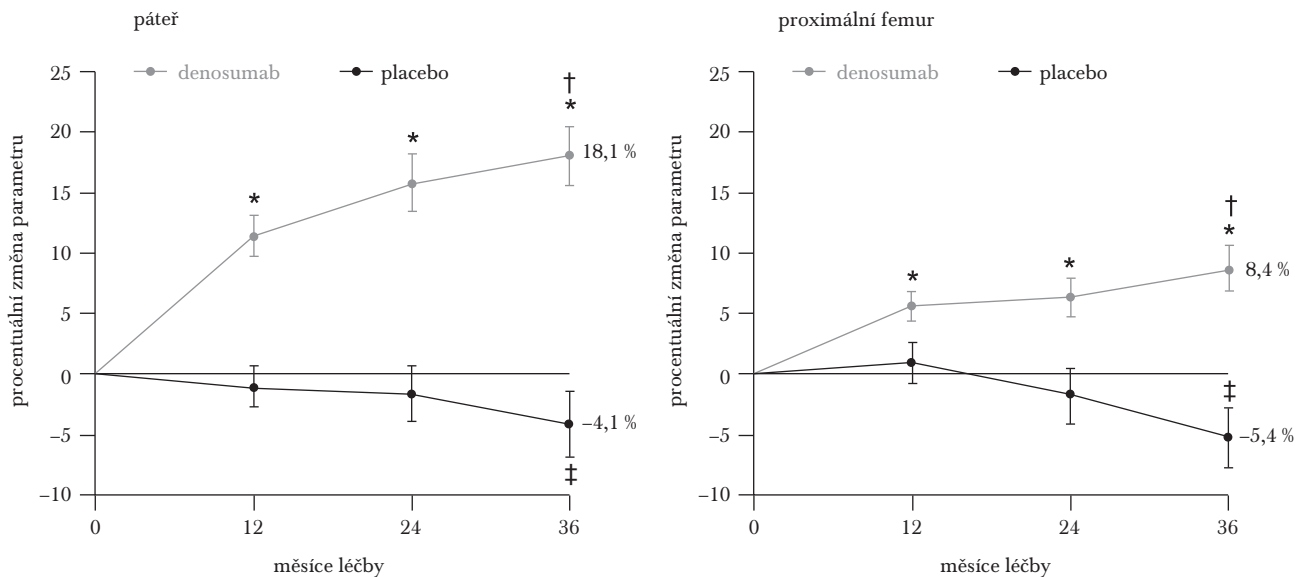
kantně zvýšila oproti úvodu o 5,4 % ($p < 0,0001$) v měsíci 12 s trendem k dalšímu nárůstu až po 8,4 % v měsíci 36 ($p < 0,0001$). Naopak u žen v placebové skupině se pevnost v měsíci 12 neměnila a v měsíci 36 vykazovala snížení oproti vstupu do studie (-5,4 %, $P < 0,0001$). Podobné trendy byly zaznamenány také u páteře, pevnost obratle se zvýšila o 18,1 % v měsíci 36 u aktivně léčených pacientek, zatímco u placebo došlo k 4,1% zhoršení ($P = 0,004$). V obou lokalitách došlo rovněž k navýšení pevnosti jak kortikální, tak trabekulární komponenty, změny v kyčli a páteře navíc spolu významně korelovaly ($r = 0,38$, $P = 0,02$). Všechny sledované pacientky aktivně léčené denosumabem vykázaly v měsíci 36 zlepšení nálezu vertebrální pevnosti, v oblasti femuru nedošlo ke zlepšení nálezu pouze u dvou sledovaných postmenopauzálních žen (*obrázek 6*) [32].

Bezpečnostní otázky

V randomizovaných klinických studiích s denosumabem, ať už kontrolovaných placebem, či komparovaných s alendronátem, byl celkový výskyt nežádoucích příhod obdobný v aktivně léčených i placebových či alendronátových skupinách. Nebyl hlášen signifikantně vyšší výskyt hypokalémie ani malignit v porovnání s placebem či alendronátem. Ve studii FREEDOM byl u pacientek užívajících denosumab častější výskyt infekcí podkoží, včetně erysipelu než v placebové skupině a některé studie ukazovaly mírně vyšší

Obrázek 6

FEA analýza pevnosti celé kosti v oblasti L páteře a proximálního femuru ukazuje signifikantní a setrvalé zlepšení pevnosti kosti u nemocných léčených denosumabem oproti placebo (* $P < 0,001$ proti počátku i proti placebo, † $P < 0,005$ srovnání s měsícem 12. ‡ $P < 0,005$ proti počátku). Upraveno dle Keaveny T et al. [32].



výskyt všech infekcí, byť tyto případy nedosahovaly statistické významnosti. Ačkoliv ve studiích u postmenopauzální osteoporózy nebyl pozorován výskyt osteonekrózy čelisti, byla tato komplikace popsána ve studiích s denosumabem u mnohočetného myelomu či u metastazujícího karcinomu [33]. Tato nežádoucí příhoda si zasluhuje pozornost v rámci sledování nemocných v registračních extenzích, jakož i v postmarketingových studiích. Z hlediska vlivu na histologii kosti a parametry histomorfometrie svědčí nálezy pro silný antiresorpční efekt léčiva, který je však reverzibilní, jak dle hladin indikátorů kostního obrátu, tak dle předběžných výsledků hodnocení kostních biopsií po vysazení preparátu [23]. Zbývá však objasnit klinický význam absence tetracyklinového značení u podstatné části denosumabem léčených pacientek [22]. Z hlediska vlivu na trabekulární a kortikální kost poskytují údaje z analýzy QCT předloktí a HSA proximálního femuru obraz poměrně vybalancovaného vlivu na oba základní typy kosti.

Závěr

V případě denosumabu přichází do klinické praxe nový potentní antiresorpční přípravek, první biologický lék osteoporózy, zasahující do osy aktivace osteoklastů. Jeho výhodou je jednak velmi dobrý profil účinnosti prokázaný v rozsáhlých klinických studiích spojený s dobrou bezpečností, jednak možnost zajištění vysoké adherence k jeho užívání díky subkutánnímu podání co 6 měsíců ve zdravotnickém zařízení. Významnou složkou současných poznatků o účinku denosumabu jsou i údaje o kvalitě kosti. V této oblasti je významným přínosem denosumabu jeho rovnovážný efekt na trámčitou i kortikální kost, jakož i zachování normální kostní histologie při silném antiresorpčním tlaku léčiva.

Analýza pevnosti kosti u nemocných léčených denosumabem provedená metodou FEA svědčí pro signifikantní zlepšení mechanické odolnosti kosti, což je zřejmě podkladem dobrého efektu léčiva na snížení rizika všech hlavních osteoporotických zlomenin.

Literatura

- Lewiecki EM. RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. *Exper Opin Biol Ther* 2006;6:1041–1050.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821–831.
- Rosa J, Bayer M, Horák P, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II. Dodatek. *Osteologický bulletin* 2010;15:165–168.
- Lewiecki EM. Treatment of osteoporosis with denosumab. *Maturitas* 2010;66:182–186.
- Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3540–3545.
- Fata JE, Kong YY, Li J, et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin ligand is essential for mammary gland development. *Cell* 2000;103:41–50.
- Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175–179.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL, et al. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337–342.
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. Single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059–1066.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/ossteoclastogenesis inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3597–3602.
- Lacey DL, Tan HL, Lu J, et al. Osteoprotegerin Ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 2000;157:435–448.
- Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2007;22:1832–1841.
- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43:222–229.

14. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2149–2157.
15. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: A randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153–161.
16. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:72–81.
17. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–765.
18. Felsenberg D, Boonen S. The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther* 2005;27:1–11.
19. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–795.
20. Dempster DW. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 6th ed. 2006; pp 7–11.
21. Seeman E, Delmas PD. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250–2261.
22. Reid I, Benhamou C, Bolognese M, et al. Effects of Denosumab on bone histology and histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res* 2009; 24(Suppl 1), S9, Abstract No. 1027.
23. Brown JP, Dempster DW, Ding B, et al. Remodeling status in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment. ASBMR annual meeting 2010; Abstract book, S22, Abstract No. 1069.
24. Hologic, Inc. Emerging trends in dual energy x-ray absorptiometry. http://www.hologic.com/sh/pdf/W_159_09-06_%20EmergTrendinDXA.pdf. Accessed November 20, 2010.
25. Kaptoge S, Beck TJ, Reeve J, et al. Prediction of incident hip fracture risk by femur geometry variables measured by Hip Structural Analysis in the study of osteoporotic fractures. *JBMR* 2008;354:2250–2261.
26. Li Z, Chines AA, Meredith MP. Statistical validation of surrogate endpoints: is bone density a valid surrogate for fracture? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4:64–74.
27. Cummings S, Yang Y, Vittinghoff E, et al. Increases in BMD on denosumab explain much of the reduction in fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2009; 24(Suppl 1): S56.
28. Beck TJ. Extending DXA beyond bone mineral density: understanding hip structure analysis. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:49–55.
29. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, et al. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. *J Clin Densitom* 2008;11:351–359.
30. Genant HK, Engelke K, Hanley DA, et al. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2010;47:131–139.
31. Babuska I, Banerjee U, Osborn JE. Generalized Finite Element Methods: Main ideas, results, and perspective. *Intern J Comput Met* 2004;1:67–103.
32. Keaveny T, McClung MR, Genant HK, et al. Denosumab improves both femoral and vertebral strength in women with osteoporosis: Results from the FREEDOM Trial. ASBMR annual meeting 2010; Abstract book, S31, Abstract No. 1099.
33. Gever J. FDA questions denosumab safety in advisory meeting documents. Available at: <http://www.medpagetoday.com/ProductAlert/Prescriptions/15486>, accessed February 27, 2011.

Stárnutí kosti a význam osteocytů

J. BLAHOŠ

Osteocentrum ÚVN, Praha

SOUHRN

Blahoš J.: **Stárnutí kosti a význam osteocytů**

Je podán přehled fyziologických a patofyziologických procesů stárnutí lidského organismu se zvláštním zřetelem na stárnutí kostí. V průběhu stárnutí dochází ke změnám poměru osteoblastů, které kost tvoří, k funkci osteoklastů, které kost odbourávají. Důsledkem je i porucha mineralizace, řidnutí kosti a zvyšující se riziko zlomenin. V posledních letech se v souvislosti se stárnutím kostí studují zejména osteocyty, což jsou osteoblasty, zabudované do kosti. O nich se dosud soudilo, že působí především jako mechanosensor, zabezpečující pružnost kosti při tlaku. Ukazuje se, že osteocyty jsou spolu se svými výběžky (kanálky) velmi metabolicky aktivní buňky. Vzhledem k osteoblastům i osteoklastům jsou osteocyty nejčetnější a mají nejdélejší životnost. Porušená funkce osteocytů ovlivňuje zásadním způsobem minerální i organickou homeostázu kosti. Rušivými vlivy jsou především oxidační stres s jeho metabolickými důsledky, vlivy na autofagickou aktivitu lysozymů, nukleoporiny, na osu GHRH-GH-IGF-1 – insulin a pravděpodobně i na zkracování telomer, na expresi genu Lamine A a na gen Klotho. Z uvedených vlivů se hledají zejména ty, které by byly využitelné v praxi při prevenci a léčbě osteopatií, zejména osteoporózy.

Klíčová slova: stárnutí kosti, osteocyty, oxidační stres, autofagie lysozomů, nukleoporiny, GHRH-GH – IGF-1 – insulin, telomery, lamine A, gen Klotho

SUMMARY

Blahoš J.: **Bone ageing and the role of osteocytes**

The article provides an overview of physiological and pathophysiological processes of human ageing with special respect to bone ageing. Ageing is characterized by changes in the proportion of osteoblasts, responsible for bone formation, and osteoclasts, responsible for bone resorption. Among other things, this results in impaired mineralization, osteoporosis and a higher risk of fractures. In recent years, studies on bone ageing have focused mainly on osteocytes, osteoblasts within bones. Until recently, osteocytes were considered mechanosensors maintaining elasticity of bone under pressure. Osteocytes, with their extensions (canals) have been shown to be metabolically very active cells. When compared to osteoblasts and osteoclasts, osteocytes are most abundant and have the longest lifespan. Impaired osteocyte function has a major impact on both mineral and organic bone homeostasis. In particular, this may be due to oxidative stress and its metabolic effects, impacts on the autophagic activity of lysosomes, nucleoporins and the GHRH-GH-IGF-1-insulin axis and, probably, also on telomere shortening, lamin A gene expressions and the Klotho gene.

From the above genes, especially those potentially beneficial in the prevention and treatment of osteopathies, in particular osteoporosis, are searched for.

Keywords: bone ageing, osteocytes, oxidative stress, lysosome autophagy, nucleoporins, GHRH-GH – IGF-1 – insulin, telomeres, lamin A, Klotho gene

Osteologický bulletin 2011;16(2):52-54

Adresa: prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Odd. klinické endokrinologie a osteocentrum ÚVN, Praha, U Nemocnice 1200, 164 02 Praha 6, e-mail: blahos@cls.cz

Došlo do redakce: 9. 3. 2011

Přijato k tisku: 4. 7. 2011

Úvod

Lidské tělo stárne individuálně různě a různě stárnou i jednotlivé orgány. Stárnutí organismu obecně ovlivňují vlivy genetické, životní styl, životní prostředí, náhodné stavy (nemoce, úrazy), noxy i vlivy klimatické. Stárnutí se projevuje na úrovni orgánové, tkáňové, buněčně-metabolické a klinické. Cévy stárnou aterosklerózou a stávají se rigidními, srdeční sval je nahrazován fibrózní tkání, mozkové buňky jeví progredující neurofibrilární degeneraci, retina jeví známky makulární degenerace, snižuje se imunitní obrana, přibývá nádorů různých orgánů, endokrinní periferní

systém je méně funkční, zatímco centrální systém jeví kompenzatorní hyperplazii a hyperfunkci. Stárnoucí člověk ztrácí paměť, kognitivní a další funkce, ztrácí sluch, chuť, zrak, čich, zhoršují se kardiovaskulární a dechové funkce, zhoršuje se vyměšování, regulační a metabolické mechanismy atd. a tomu všemu „nemůže utéct, protože mu neslouží svaly, kosti a klouby“. Ztrácí také sociální a ekonomické jistoty, přátele, blízké v rodině apod. [1].

Stárnutí muskuloskeletálního systému má své charakteristiky. Prohlubuje se sarkopenie, klouby degenerují a v kosti dochází ke změnám v organické i anorganické složce se

zvyšujícím se rizikem zlomenin. Stárnutí kostí má tu jedinečnou vlastnost, že jeho minerální složka je téměř „nesmrtelná“. Je to jediný zbytek těla, který za příznivých půdních a klimatických podmínek přetrvává miliony let. Podobně jako v jiných orgánech, je i stárnutí kostí z fyziologického hlediska důsledkem postupného hromadění katabolických procesů.

Za fyziologických okolností je kost do doby, než začíná stárnout, metabolicky vysoce aktivní. Remodelační cykly trvají 6 až 9 měsíců. Za rok dojde asi k 10% remodelaci. Kost začíná stárnout v našich podmínkách zhruba po 30. roce života. Po určité, individuálně různé dlouhé době platí, kdy jsou příbytek a úbytek kostí v rovnováze, nabývají vrchu procesy resorpční [2,3]. U žen je strmější průběh stárnutí po menopauze. Soudí se, že po každých 20 letech se zvyšuje riziko zlomenin asi čtyřnásobně.

Stárnutí kostí může být ovlivněno funkčními i orgánovými změnami (endokrinními, gastrointestinálními, renálními), dále imobilizací, vlivy iatrogenními a farmakogenními a vlivy toxickými (stárnutí sekundární).

Remodelace kosti je důsledkem aktivity kostních buněk, a to osteoklastů, které kost odbourávají, a osteoblastů, které kost tvoří. Asi 60 až 80 % osteoklastů a osteoblastů zaniká apoptózou. Zbývající osteoblasty tvoří lemující buňky (lining cells) nebo se zabudují do mineralizované kosti jako osteocyty s výběžky, které tvoří syncytium (podobné pletivu neuronálních buněk). Osteocyty přežívají nejdéle a jsou asi 1 000krát četnější než osteoklasty a 10krát četnější než osteoblasty. Délka přežívání kostních buněk je uvedena v *tabulce 1* [1,3,4].

Z údajů četnosti jednotlivých druhů buněk a z doby jejich přežívání lze dovodit, že hlavními aktéry stárnutí kostí jsou osteocyty. V průběhu stárnutí jich i tak ubývá, tvoří se lasky s následnou mineralizací perilakunárních prostor a vyplněním kanálků mineralizovaným pojivem (mikropetróza) s následně zvýšenou křehkostí kostí [5].

Úbytek osteocytů při stárnutí má několik důsledků: Pokles tvorby faktorů, které ovlivňují kostní remodelaci, dále poruchu signálních soustav (např. parathormonem, vitamínem D, kalcitoninem, sexuálními hormony, lokálními mediátory, kostními morfogenetickými proteiny – BMP, IGF-1, systémem Wnt/ kateninem, sklerostinem). Regulační funkci má v experimentu na zvířeti i resveratrol, obsažený v červeném víně [7]. Některé z nich, např. sklerostin, se možná uplatní v léčbě osteoporózy [6]. Dochází též ke změnám prozánětlivých cytokinů, prostaglandinů, aktivátoru nukleárního faktoru kappa B. Snižuje se kostní vaskularita a hydratace a hlavně je snížena adaptace na mechanickou zátěž.

Nejsledovanější příčiny poklesu počtu a funkce osteocytů při stárnutí jsou:

1. Oxidační stres [8]: Kyslík (O_2) se v mitochondriích redukuje na vodu (H_2O) tím, že přijímá 4 elektrony. Při nekompletní redukci mohou vzniknout toxické deriváty, a to hydroxylový ion, superoxidový radikál a hydrogenperoxid (H_2O_2). [9] Reaktivními formami kyslíku jsou pozměněny polynenasycené mastné kyseliny v membránových lipidech, esenciální proteiny a nukleové kyseliny. Reaktivní formy kyslíku se tvoří v mitochondriích, endoplazmatickém reti-

kulu a jiných organelách. Volné radikály mají agresivní úlohu v procesu stárnutí a uplatňují se i v patogenezi chorob, jako jsou rakovina, ateroskleróza, diabetes, neurodegenerativní choroby a další stavy spojené se stárnutím. Volné radikály O_2 se uplatňují i při apoptóze osteocytů v důsledku hormonálních změn, např. při úbytku sexuálních hormonů a při léčbě glukokortikoidy. Apoptóze osteocytů mohou zabránit antioxidanty, jako jsou antioxidační enzymy (superoxiddismutáza, glutathionperoxidáza, glutathionreduktáza, kataláza, metaloenzymy) a další látky (vitamíny C a E, karotenoidy, glutathion, močová kyselina, bilirubin, flavonoidy).

Snížený kalorický příjem a tělesná zátěž snižují účinek oxidačního stresu u některých druhů, prokazatelně však nikoli u ptáků a pravděpodobně ani u lidí není účinek tak mohutný, jak slibují reklamy. Nicméně snížený kalorický příjem a tělesná zátěž jsou považovány za hlavní prevenci chronických nepřenositelných nemocí, v nichž oxidační stres hraje jistě významnou roli.

Reaktivní formy kyslíku poškozují v mitochondriích DNA a působí mutace, což vede zpětně k množení reaktivních forem kyslíku. Mitochondriální porucha působí až fenotyp předčasného stárnutí, charakterizovaný osteoporózou, anémií, alopecií, kardiální hypertrofií, což vše zkracuje život. U člověka je nutný asi 50–75% výskyt mutací, aby vznikla podobná genetická porucha. Účinek oxidačního stresu má dále vliv na přeměnu pluripotentních mezenchymálních progenitorových buněk s preferencí vzniku adipocytů na úkor vzniku osteoblastů, a to tím, že potlačí vliv β -kateninu, koaktivátoru Wnt cesty.

2. Autofagická aktivita lysozomů

Lysozomy fagocytují cytosolové proteiny, čímž přispívají k eliminaci změněných bílkovin, což je podmínkou buněčné homeostázy. V procesu stárnutí se aktivita lysozomů snižuje. Důsledkem je výskyt lipidových kapének, hromadění lipofuchcinu, změny endoplazmatického retikula v mitochondriích a úbytek autofagických vakuol. Dnes se studují látky, které udržují tuto autofagickou aktivitu lysozymů, neboť jejich porucha se uplatňuje v patogenezi různých degenerativních nemocí nervového systému (Alzheimerova choroba či rakovina). Je velmi pravděpodobné, že při stárnutí je autofagie porušena i v osteocytech.

3. Apoptóza osteocytů je v průběhu stárnutí urychlena rovněž porušenou strukturou a funkcí tzv. **nukleoporinů**, což je komplex 30 různých bílkovin, jež představují bariéry a selektivně propustné kanály v nukleární membráně. Brání vstupu cytoplazmatických bílkovin do DNA a umožňují selektivní transmembránální přenos nově syntetizované

Tabulka 1
Délka přežívání kostních buněk

Osteoklasty	1–25 dnů
Osteoblasty	1–200 dnů
Lining cells	1–10 let
Osteocyty	1–50 let

mRNA z jádra do cytoplazmy a ribozomů. Nukleoporiny mohou být poškozeny mimo jiné i oxidačním stresem.

4. Studium vlivu růstových faktorů, zejména **osy GHRH-GH – IGF-1 – insulin** vycházelo z poznatků experimentů, kdy se zjišťoval úbytek funkce této osy během stárnutí s negativním dopadem na anaboličké funkce, včetně v kosti [4]. U člověka jsou tyto vztahy obtížně sledovatelné. Je zajímavý údaj, že výška těla (např. u hráčů basketbalu) urychluje stárnutí. Nízká insulinémie je zjišťována u 100letých.

5. Osteocyty, podobně jako jiné buňky jsou ovlivněny postupným **zkracováním telomer** [11]. Telomery jsou sekvence DNA na každém chromozomu, které chrání a zajišťují jejich stabilitu. Jejich délka je ovlivněna enzymem telomérázou, jejíž aktivita je stálá u somatických buněk, ale vystupňovaná u buněk zárodečných i kmenových a až v 90 % u buněk maligních. Telomery u žen jsou delší než u mužů, což by mohlo souviset s průměrnou delší délkou života u žen. Oxidační stres působí zkracování telomer (např. při cévních onemocněních). Čím jsou telomery kratší, tím je klinický obraz závažnější. Telomery se zkracují se stoupajícím věkem. Předpokládá se jejich vliv i na životnost osteocytů.

6. Ke vzácným, tzv. progeroidním syndromům patří projevy předčasného stárnutí, jejichž podstatou je mutace genu **lamine A** (chromozom 1q21) (laminopatie). V klinickém obraze dominují osteoporóza, kloubní změny, svalové atrofie, kardiovaskulární poruchy a různé dysmorfie.

7. **Gen Klotho (KL)** (jehož jméno je po řecké bohyni, která řídí lidský život).

Kóduje transmembranální protein (zjištěný v ledvinách, plexus chorioides v mozku v hypofýze). Působí prostřed-

nictvím vlivu na oxidační stres a inhibuje aktivitu osy GH-IGF-1 – insulin. V experimentu na myši působí inaktivace genu KL urychlené stárání a zkrácení života. Jeho mutace u člověka se rovněž projevuje výskytem chorob stárání, včetně osteoporózy [12].

Závěr

Z uvedeného přehledu vyplývá, že metabolické změny v kosti v průběhu stárnutí jsou stále předmětem intenzivního studia a některé nové poznatky, týkající se možností ovlivnění kostních buněk, skýtají určité naděje na budoucí změny terapeutického využití při osteopatiích, zejména při osteoporóze.

Literatura

1. Le Gall J-Y, Ardaillou R. Biologie du vieillissement. Bull Acad nat Méd 2009; 193:365–404.
2. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev 2000; 21:115–137.
3. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. Am J Med 2000;108: 153–164.
4. Kappeler L, De Magalhaes F, Le Bouc Y, Holzenberger M. Durée de vie, génétique et axe somatotype. Médecine/Science 2006;22:259–265.
5. Frost H. In vivo osteocyte death. J Bone Joint Surg Am 1960;42:138–143.
6. Noble BS. The osteocyte lineage. Arch Biochem Biophys 2008;473:106–111.
7. Boissy P, Andersen TL, Abdallah BM et al. Resveratrol inhibits myeloma cell growth, prevents osteoclast formation, and promotes osteoblast differentiation. Cancer Res 2005;65:9943–9952.
8. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol 1956;11:298–300.
9. Masopust J, Bartůňková J, Goetz P et al. Patobiologie buňky. 2. LF UK, Praha 2003.
10. Zhang C, Cuervo AM. Restoration of chaperon-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function. Nature Medicine 2008;14:959–965.
11. Olovnikov AM. Telomeres, telomerase and aging: origin of the theory. Exp Gerontol 1996;31:443–448.
12. Kuro OM. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. Biol Chem 2008;389:233–241.

Ze světové literatury

Med Hypotheses. 2011 Jan;76(1):94–96.

Leptin: The link between overweight and primary hyperparathyroidism?

Cheng SP, Doherty GM, Chang YC, Liu CL.

Primární hyperparatyreóza je jednou z nejčastějších příčin hyperkalcémie. Ve většině případů jde o sporadický benigní monoklonální adenom nebo hyperplázi. Nemocní s primární hyperparatyreózou mívají zvýšenou tělesnou hmotnost. Bylo prokázáno, že množství tuku v těle předurčuje sérové koncentrace parathormonu nezávisle na saturaci organismu vitamínem D. Leptin, hormon s mitogenní aktivitou, pocházející z adipocytů, reguluje energetickou homeostázu a uplatňuje se v minerálním metabolismu. Jeho plazmatické koncentrace stoupají paralelně s nárůstem tukových zásob v těle. Lze také pozorovat pozitivní vztah mezi koncentracemi leptinu a parathormonu. Nemocní s primární hyperparatyreózou mají vyšší sérové koncentrace leptinu než zdraví jedinci. Na pokusech se zviřaty (myši) bylo zjištěno, že podání leptinu zvyšuje koncentrace cirkulujícího parathormonu. Na základě výše uvedeného autoři předpokládají, že se leptin uplatňuje v patogenezi primární hyperparatyreózy a představuje tak vazbu mezi hyperparatyreózou a zvýšenou tělesnou hmotností.

J Clin Psychopharmacol. 2011 Feb;31(1):56–60.

Risk of low bone mineral density associated with psychotropic medications and mental disorders in postmenopausal women.

Bolton JM, Targownik LE, Leung S, Sareen J, Leslie WD.

Nezávislá pozorování napovídají, že různé medikace psychotropních látek a psychiatrická onemocnění bývají spojeny se změnami denzity kostního minerálu (BMD). Cílem této studie bylo objasnění vlivů různých duševních chorob a psychotropních medikací na BMD u postmenopauzálních žen.

Metodika: Byla využita databáze všech počátečních vyšetření BMD metodou DXA u žen ve věku padesát let a starších v provincii Manitoba v Kanadě. Záznamy byly porovnány s databázemi poskytujícími podrobné informace o sociodemografických faktorech, diagnózách duševních i tělesných onemocnění a o předepsané léčbě. K případům s osteoporózou (n = 6 820) autoři přiřadili trojnásobný počet kontrolních subjektů s normální BMD (n = 20 247), shodných podle věku, pohlaví a etnické skupiny. Statistickými metodami pak posoudili porotické a kontrolní jedince ve vztahu k diagnostikovanému duševnímu onemocnění a užívání psychotropních látek.

Výsledky: S vyšším rizikem osteoporózy bylo spojeno užívání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (upravený poměr šancí – odds ratios 1,46; 95% interval pravděpodobnosti -CI 1,25–1,69), atypických antipsychotik (OR 1,55; 95% CI 1,06–2,28) i benzodiazepinů (OR 1,17; 95% CI 1,06–1,29). Tricyklická antidepresiva měla nižší OR (0,57; 95% CI 0,49–0,65). Tyto účinky léků ne-

byly závislé na typu duševní choroby včetně deprese (OR 0,86; 95% CI 0,75–0,98) a schizofrenie (OR 1,98; 95% CI 1,04–3,77).

Závěr: Léčba některými psychofarmaky je spojena se zvýšeným rizikem nálezů osteoporotických hodnot BMD, zatímco užívání tricyklických antidepresiv může mít na skelet účinky protektivní. Tento vliv nezávisí na typu diagnózy duševního onemocnění. Klinik, předepisující psychofarmaka postmenopauzálním ženám, by měl jejich možné účinky na skelet vzít v úvahu.

Osteoporos Int. 2011 Feb;22(2):529–539.

Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment.

Bianchi ML, Morandi L, Andreucci E, Vai S, Frasniewicz J, Cottafava R.

Chlapci s Duchenneovou svalovou dystrofií (DMD) často mají vyšší riziko zlomeniny při sníženém množství kostní hmoty. V této prospektivní studii, provedené na 33 jedincích, dokázal kalcifediol (25-hydroxyvitamín D3) spolu s doporučeným příjmem kalcia snížit kostní resorpci, upravit deficit vitamínu D a zvýšit množství kostní hmoty přibližně ve dvou třetinách případů.

Úvod: U chlapců s DMD je nízký obsah minerálu ve skeletu (BMC) a pokles denzity kostního minerálu (BMD) poměrně častým nálezem, zejména nyní, kdy se za standardní léčbu považuje dlouhodobé podávání glukokortikoidů. Uvedená studie byla navržena ke zhodnocení vlivu léčby první volby (25-hydroxyvitamín D3 plus doporučený příjem kalcia) na kostní tkáň.

Metodika: 33 dětí s DMD na léčbě glukokortikoidy bylo sledováno po tři roky (jeden rok observace, dva roky léčby). Hlavní výstup představovaly změny BMC a BMD celotělové a v oblasti páteře. Druhotně autoři zaznamenávali změny laboratorních ukazatelů kostního obratu: C-terminální a N-terminální telopeptidy prokolagenu I. typu (CTx; NTx); osteokalcin (OC).

Výsledky: Během jednoho roku sledování došlo u všech pacientů k poklesu BMC a BMD; CTx v krvi a NTx v moči byly zvýšené, OC a parathormon na horní hranici normy; 25-hydroxyvitamín D3 významně nižší. Po dvou letech terapie kalcifediolem a dietou bohatou na vápník se BMC a BMD významně zvýšilo u více než 65 % nemocných a u většiny (78,8 %) došlo k normalizaci parametrů kostního metabolismu a ukazatelů kostního obratu. Během roku observace utrpěli frakturu čtyři pacienti, při dvou letech terapie jen dva.

Závěr: Kalcifediol s doporučeným příjmem kalcia se zdá být účinným opatřením první linie ke kontrole kostního obratu a ke korekci deficitu vitamínu D. Léčba zvyšuje BMC a BMD u většiny nemocných s DMD. Ev. neúspěch léčby je zřejmě spojen s trvale vysokým kostním obratem.

J Urol Urol. 2011 Mar;185(3):915–919.

Detection of Absorptive Hypercalciuria Type I Without the Oral Calcium Load Test.

Pak CY, Sakhae K, Pearle MS.

Autoři retrospektivně zhodnotili validitu jednoduché metody k detekci absorpční hyperkalciurie I. typu, což je běžný typ hyperkalciurie zřejmě způsobený vysokou intestinální absorpcí kalcia, který vede k tvorbě močových kamenů. Na rozdíl od zkoumání kalciurické odpovědi na perorální zátěž vápníkem je tato metoda založena na hodnocení odpadu kalcia do moči při 24hod. sběru za podmínek nahodilé nebo omezené diety.

Metodika: Studovanou skupinu představovalo 916 jedinců s diagnostikovanou idiopatickou kalciumoxalátovou urolitiázou. Aby byly eliminovány možné dietní faktory, které by mohly ovlivnit stanovení diagnózy, vyloučili autoři podskupinu 221 osob s dietními chybami, definovanými jako odpad sodíku nad 150 mmol denně a/nebo odpad sulfátu nad 35 mmol denně. Druhou podskupinu tvořilo zbylých 695 jedinců. V každé podskupině byla absorpční hyperkalciurie I. typu stanovena podle původních kritérií, vyžadujících výraznou kalciurickou reakci na podání testovací dávky vápníku per os; a podle nových kritérií, založených na 24hodinové kalciurii v množství 200 mg a více při náhodné a omezené dietě.

Výsledky: Pokud byla původní diagnostická kritéria brána jako „zlatý standard“, pak pro nová kritéria činí pozitivní a negativní prediktivní hodnota, senzitivita a specifická 80,1%; 95,9%; 90,8% a 90,5%, co se každého týče. A když je z hodnocení vyřazena podskupina nemocných s dietními excesy, dosahují tytéž hodnoty 85,9%; 97,2%; 92,4%; 94,5%, podle pořadí.

Závěr: Absorptivní hyperkalciurie I. typu může být věrohodně detekovatelná jednoduchým stanovením 24hodinového odpadu kalcia do moči při nahodilé a omezené dietě, zejména po vyloučení nemocných s průkazem chyby při omezené dietě.

Blood 2011 Jan;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 kolagen. Autoři již dříve prokázali, že intrauterinní transplantace fetálních krevních kmenových a stromálních buněk u geneticky upravených myši s OI vedla k významnému poklesu počtu zlomenin. Tato práce zkoumá buněčné děje a změny mechanických vlastností kostní tkáně, jež jsou podkladem takového léčebného účinku. Obzvláště byl předmětem zájmu přímý vliv exprese kolagenu dárcovskou buňkou na vlastnosti příjemcovy kosti jako materiálu. U transplantovaných myši došlo ke snížení počtu zlomenin femuru o 84 %. Fetální kmenové buňky vcestovaly do kostí a diferencovaly se zde na zralé osteoblasty tvořící osteokalcin a COL1 a 2 protein, což genetické myši s OI nedovedou. Přítomnost normálního kolagenu snížila v kostech obsah hydroxyproli-

nu, změnila strukturu krystalů hydroxyapatitu, zvýšila pevnost kostní matrix a omezila lomivost kostí. Závěrem lze říci, že přítomnost normálního kolagenu, pocházejícího ze zralých dárcovských osteoblastů významně snížila lomivost kostí příjemce zlepšením mechanické integrity kosti na molekulární, tkáňové a orgánové úrovni.

J Clin Endocrinol Metab. 2011 Apr;96(4):972–980.

Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass.

Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Graze L, San Martin J, Gallagher JC.

Léčba denosumabem po dobu 24 měsíců u postmenopauzálních žen zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) a vede k poklesu laboratorních ukazatelů kostního obratu (BTMs). Cílem práce bylo zjistit, co se děje po ukončení dvouleté terapie denosumabem či placebem.

Design studie: Autoři zorganizovali prodloužení randomizované, dvojité zaslepené studie ve fázi 3 s paralelními skupinami, při němž se již nepodařila léčba. Zúčastnilo se jí 256 postmenopauzálních žen průměrného věku 59 let, které v době randomizace měly průměrné T-skóre v oblasti bederní páteře –1,61. Tyto ženy dostávaly placebo nebo 60 mg denosumabu každých šest měsíců po celkovou dobu dvou let, po nichž následovalo dalších 24 měsíců sledování již bez terapie. Hlavním výstupem studie byly změny BMD a BTMs vyjádřené v procentech a hodnocení bezpečnosti.

Výsledky: Z 256 zařazených žen studii dokončilo 87 %. Během dvou let léčby došlo v aktivní skupině (denosumab) v porovnání s placebem k vzestupu BMD (v bederní páteři o 6,4 %; v kyčli o 3,6 %; ve třetině radií o 1,4 %) a poklesu BTMs (sérový C-terminální telopeptid kolagenu I. typu o 63 %; N-terminální propeptid kolagenu I. typu o 47 %). Po ukončení terapie BMD pokleslo, ale skupina dříve léčená denosumabem si podržela vyšší hodnoty než skupina placebová ($p \leq 0,05$). BMD na konci studie – po 48 měsících – významně korelovala s počáteční BMD. Po ukončení terapie denosumabem koncentrace BTMs stoupaly během tří (sérový C-terminální telopeptid kolagenu I. typu) nebo šesti (N-terminální propeptid kolagenu I. typu) měsíců a do 48. měsíce se vrátily na výchozí hodnoty. V záznamech nežádoucích účinků se skupiny během poléčebné fáze nijak nelišily.

Závěry: U postmenopauzálních žen s nízkou denzitou kostního minerálu je vliv podávání 60 mg denosumabu po dobu 24 měsíců na denzitu kosti a markery kostního obratu po vysazení terapie reverzibilní. To vychází z biologického mechanismu účinku daného preparátu. Nicméně konečné hodnoty denzity kostního minerálu zůstávají vyšší než u žen, které dostávaly placebo.

Calcif Tissue Int. 2011 Mar;88(3):238–245.

Increased fracture risk in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels: a 16-year follow-up study.

Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L.

Vysoké plazmatické koncentrace parathormonu (PTH) zvyšují kostní obrat a vedou k poklesu denzity kostního mi-

nerálu (BMD). Nízká plazmatická koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25OHD) způsobuje sekundární hyperparatyreózu, ale doposud se neví, jakou měrou snížení 25OHD a vzestup PTH zvyšuje riziko zlomenin. Autoři v kohortě žen (n = 2.016), které se zúčastnily studie DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study), studovali riziko fraktury ve vztahu ke koncentraci PTH. Analyzovali vliv vyšších plazmatických koncentrací PTH (nad 4,5 pmol/l) na riziko náhodných zlomenin při různých plazmatických koncentracích 25OHD během šestnáctiletého sledování. Fraktury byly evidovány pomocí celonárodního registru pacientů propouštěných z nemocniční péče. Vliv vyšší plazmatické koncentrace PTH na BMD a vznik zlomenin obrátlu byl navíc hodnocen pomocí DXA skenu a rtg vyšetření páteře po deseti letech sledování. Vyšší plazmatické koncentrace PTH měly vztah k poklesu body mass indexu, korigované BMD a ke vzestupu rizika jakékoli zlomeniny (HR=1,41; 95% interval spolehlivosti CI 1,11–1,79), stejně jako ke zvýšenému riziku osteoporotické fraktury (HR= 1,59; 95% CI 1,20–2,10). Plazmatické koncentrace 25OHD samy o sobě riziko zlomeniny neovlivňovaly, ale vyšší koncentrace PTH vedly k vyššímu riziku fraktur jen při současné koncentraci 25OHD < 50 nmol/l a v rozmezí 50–80 nmol/l. Při koncentraci 25OHD nad 80 nmol/l zvýšení PTH riziko zlomeniny neovlivnilo.

Závěr: Plazmatické koncentrace PTH při horní hranici normy nebo nad ní zvyšují riziko fraktury při současně snížené plazmatické koncentraci 25OHD.

Horm Metab Res. 2011 Mar;43(3):223–225.

Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men.

Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, Wehr E, Zittermann A.

Je prokázáno, že mužský reprodukční systém je cílovou tkání pro vitamín D a předchozí studie naznačují souvislost 25-hydroxyvitamínu D (25OHD) s koncentracemi testosteronu u mužů. Autoři se tedy rozhodli zjistit, zda suplementace vitamínem D u mužů nějak ovlivní koncentrace jejich testosteronu. U zdravých mužů s nadváhou, podstoupivších redukční kúru, kteří se zúčastnili randomizované a kontrolované studie, bylo provedeno vyšetření plazmatických koncentrací testosteronu. Účastníci dostávali po dobu jednoho roku denně 83 ug (3 332 IU) vitamínu D (n = 31) nebo placebo (n = 23). U obou skupin se počáteční koncentrace 25OHD pohybovaly v pásmu deficitu (pod 50 nmol/l) a koncentrace testosteronu byly při dolní hranici referenčního rozmezí (9,09–55,28 nmol/l pro věk 20–49 let). V aktivně léčené skupině se plazmatické koncentrace 25OHD významně zvýšily, u placebové skupiny zůstaly víceméně konstantní. V porovnání s bazálními hodnotami došlo u aktivně léčené skupiny k významnému nárůstu celkového testosteronu (z $10,7 \pm 3,9$ nmol/l na $13,4 \pm 4,7$ nmol/l; $p < 0,001$), bioaktivního testosteronu (z $5,21 \pm 1,87$ nmol/l na $6,25 \pm 2,01$ nmol/l; $p = 0,001$), i volného testosteronu (z $0,222 \pm 0,080$ nmol/l na $0,267 \pm 0,087$ nmol/l; $p = 0,001$). U placebové skupiny žádná významná změna nenastala. Tyto výsledky svědčí pro tezi, že suplementace vitamínem D je schopna zvýšit koncentrace testosteronu. K potvrzení bude třeba větší kontrolovaná studie s náhodným výběrem.

Neurol Sci. 2011 Apr;32(2):337–341.

Scintigraphic, neuroradiological and clinical comparison in two patients with primary sporadic and two with secondary Fahr's disease.

Caranci G, Grillea G, Barbato F, Brunetti A, Tassinari T, Di Ruzza M, Lena F, Gandolfi B, Castellano AE, Bartolo M, Colonnese C, Modugno N, Ruggieri S, Manfredi M.

Oboustranné kalcifikace strippallidodentata, obvykle nazývané Fahrůva nemoc, mohou vést k různým klinickým manifestacím stavu, včetně hyperkinetické pohybové poruchy či hypokinetickeho parkinsonského syndromu, změnám chování a nálad, kognitivním poruchám a dokonce k projevům demence. Autoři popisují čtyři nemocné, kteří byli velmi pečlivě vyšetřeni klinicky, scintigraficky a neuroradiologicky. Dva z nich měli primární sporadický typ Fahrůvy choroby a druzí dva sekundární Fahrůvu nemoc při prokázané hypoparatyreóze. Neuroradiologické a klinické vyšetření odhalilo u všech pacientů podobné anatomické a patologické změny, ale různé a někdy nečekané klinické projevy. Oba nemocní s primární formou trpěli hypokinetickeým parkinsonským syndromem, oba pacienti se sekundární formou měli hyperkinetické pohyby. Mozková scintigrafie pomocí autotransporteru dopaminu u nich prokázala nečekané jednostranné postižení putamen, ačkoli kalcifikace byly převážně symetrické.

Bone. 2011 Apr 1;48(4):798–803.

PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide.

Tsujimoto M, Chen P, Miyauchi A, Sowa H, Kregge JH.

Při péči o nemocné s osteoporózou jsou užitečnou pomocí biochemické ukazatele kostního obratu. Tato jednoletá, multicentrická studie fáze 3, provedená na japonských pacientech s vysokým rizikem zlomeniny, měla za cíl posoudit vliv podávání teriparatidu v dávce 20 ug denně na denzitu kostního minerálu (BMD), markery kostního obratu a bezpečnost. Zúčastnilo se jí 207 jedinců (93 % žen; středního věku 70 let), kteří byli náhodně přiděleni do skupin v dvojitě zaslepeném režimu při poměru teriparatid : placebo = 2 : 1. Na počátku, po 1, 3, 6 a 12 měsících se vyšetřovaly markery kostního obratu – N-terminální propeptid prokollagenu I. typu (PINP), kostní specifická alkalická fosfatáza (bALP) a C-telopeptidy kolagenu I. typu (CTx). Na začátku studie, po 3, 6 a 12 měsících účastníci podstoupili měření BMD v oblasti bederní páteře, krčku femuru a celkově v kyčli.

Výsledky: Nárůst PINP po prvním měsíci nejlépe koreloval se vzestupem BMD v bederní páteři po 12 měsících ($r = 0,76$; $p < 0,01$). Poměr nemocných se vzestupem PINP nad 10 ug/l v 1., 3. a 6. měsíci činil v placebové skupině 3 %, 0 % a 2 %, zatímco při léčbě teriparatidem tytéž parametry představovaly 93 %, 87 % a 83 %. Poměr pacientů se vzestupem PINP nad 10 ug/l buď po 1 nebo po 3 měsících byl na placebo 3 %, v aktivní skupině 95 % ($p < 0,001$). Významného vzestupu BMD v oblasti bederní páteře (z počáteční hodnoty o ≥ 3 %) ve 12. měsíci dosáhlo v placebové skupině 20 % sledovaných, při teriparatidu 94 % nemocných. Vzestupu PINP nad 10 ug/l po 1 nebo 3 měsících a současně nárůstu BMD bederní páteře o ≥ 3 % po 12 měsících nedosáhl nikdo z placebové skupiny, ale 92 %

lčeny teriparatidem ($p < 0,001$). Tato data potvrzují významný vztah mezi časnou změnou PINP a následným vzestupem BMD bederní páteře při léčbě teriparatidem. Znamená to tedy, že monitorování PINP a BMD bederní páteře může spolehlivě identifikovat pozitivní reakci většiny nemocných na teriparatidu a negativní odpověď těch, kteří teriparatid nedostávají. Monitorování změn PINP je významnou pomůckou při sledování pacientů při léčbě teriparatidem.

J Am Diet Assoc. 2011 Apr;111(4):524–527.

The 2011 dietary reference intakes for calcium and vitamin D: what dietetics practitioners need to know.

Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA.

The Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D provedl rozsáhlý průzkum dostupných údajů o skeletálních a mimoskeletálních účincích kalcia a vitamínu D a dospěl k závěru, že v současné době jsou pro jedince starší jednoho roku k dispozici podklady pro určení průměrné potřeby (average requirement, EAR) a doporučené denní dávky (recommended daily allowance, RDA). Pro posouzení mimoskeletálních vlivů včetně tumorů, kardiovaskulárních chorob, diabetu, infekcí a autoimunitních chorob je nedostatek randomizovaných klinických studií, důkazy jsou rozporuplné, neprůkazné co do příčinných souvislostí a nepostačují ke stanovení doporučeného příjmu (dietary reference intake, DRI). Pro příjem kalcia u jedinců ve věku jednoho roku a starších činí EAR 500–1 100 mg, RDA 700–1 300 mg denně. Pro vitamín D (za předpokladu jen minimální expozice slunečnímu záření) představuje EAR 400 IU u jedinců starších jednoho roku a RDA je 600 IU denně (věk 1–70 let) či 800 IU denně (71 let a starší). To odpovídá plazmatické koncentraci 25-hydroxyvitamínu D (25OHD) 16 ng/ml = 40 nmol/l u EAR a 20 ng/ml = 50 nmol/l či více u RDA. Vyšší plazmatické koncentrace 25OHD už nebyly jednoznačně spojeny s benefitem a podle některých prací jsou nižší i vyšší koncentrace spojeny s riziky. Podle údajů o exkreci kalcia a tvorbě ledvinných kamenů je rozpětí tolerovatelné horní meze příjmu vápníku 1 000–3 000 mg denně; podle rizika možné hyperkalcémie po korekci na nespolehlivost dostupných dat bylo stanoveno rozpětí tolerovatelné horní meze příjmu vitamínu D na 1 000–4 000 IU denně. Velmi žádoucí by byly na důkazech založené interpretace plazmatických koncentrací 25OHD vůči stavu saturace organismu.

Clin Endocrinol (Oxf). 2011 May;74(5):547–550.

Clinical Question: What is the best approach to managing glucocorticoid-induced osteoporosis?

Compston J.

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza je dobře známá komplikace, vedoucí ke zlomeninám, způsobujícím významnou morbiditu a mortalitu. Ke ztrátě kostní hmoty a vzestupu rizika zlomeniny dochází záhy po začátku léčby glukokortikoidy a jeho míra závisí na podávané dávce. Zvýšení rizika fraktury je zčásti nezávislé na denzitě kost-

ního minerálu, zřejmě v důsledku změn vlastností kosti jako materiálu a častějším pádům. Riziko zlomeniny lze i v této situaci posoudit pomocí algoritmu FRAX, ačkoli pokud nemocný užívá vyšší dávky glukokortikoidů, může výpočet rizika realitu podcenit. U významně rizikových skupin pacientů, jako jsou senioři, jedinci se zlomeninou v anamnéze a nemocní s nízkou denzitou kostního minerálu, je na místě primární prevence, protože ztráta kostní hmoty při podávání glukokortikoidů může být velmi rychlá. U většiny pacientů na glukokortikoidech mohou být v prevenci fraktury lékem první linie bisfosfonáty, lékem druhé volby teriparatid. Všichni by současně měli dostávat suplementaci kalcie a vitamínem D, pokud neexistuje důkaz, že mají dost vápníku v dietě a vitamínem D jsou řádně saturováni.

N Engl J Med 2011; 364:1678–1680

Calcitonin Administration in X-Linked Hypophosphatemia. Liu SE, Carpenter TO, Gundberg CM, Simpson CH, Insogna C.

Při hypofosfatémii vázané na X chromozom dochází ke ztrátám fosforu v důsledku zvýšených plazmatických koncentrací růstového faktoru fibroblastů 23 (FGF-23). Podávání kalcitoninu nemocným s onkogenní osteomalacií vedlo k poklesu plazmatické koncentrace FGF-23. Autoři chtěli zkusit, zda podobný účinek bude mít kalcitonin i u nemocných s X-vázanou hypofosfatémií. U sedmi neléčených pacientů s X-vázanou hypofosfatémií a šesti kontrolních osob měřili plazmatické koncentrace FGF-23 a parametry kostního metabolismu během 24 hodin po jednorázové aplikaci subkutánní injekce 200 IU lososího kalcitoninu. U nemocných s X-vázanou hypofosfatémií došlo po aplikaci kalcitoninu během čtyř hodin k poklesu plazmatických koncentrací FGF-23 ze základních hodnot (100 %) na 77 ± 19 % a tyto koncentrace zůstaly pod úrovní počáteční hodnoty po šestnáct hodin (pokles z 66 ± 12 pg/ml na 52 ± 20 pg/ml, $p < 0,001$). U kontrolních osob k významné změně nedošlo ($p = 0,16$). Vliv kalcitoninu na plazmatickou koncentraci FGF-23 byl tedy mezi skupinami významně odlišný ($P = 0,01$). Plazmatické koncentrace kalcitriolu stoupaly u obou skupin po 21 hodin podobně, pak se začaly lišit ($p = 0,008$). Změny plazmatických koncentrací kalcia a parathormonu byly u obou skupin podobné a nevýznamné. U pacientů s X-vázanou hypofosfatémií stoupala koncentrace fosfátu v krvi s maximem 129 ± 16 % počátečních hodnot za 10 hodin po injekci (post hoc analýza, $p < 0,001$). U kontrolních jedinců se hladiny fosfátu v krvi nezměnily ($p > 0,05$). Celkově se však plazmatické koncentrace fosfátu mezi skupinami významně nelišily ($p = 0,24$). Post hoc analýza neprokázala významné změny tubulárního maxima pro fosfáty korigovaného na glomerulární filtraci (T_{mp} per GFR) mezi skupinami v desáté ani jednadvacáté hodině po injekci ($p > 0,05$). Autoři tedy zaznamenali u pacientů s X-vázanou hypofosfatémií významný a setrvalý pokles cirkulujících hladin FGF-23 a vzestup fosfatémie po aplikaci kalcitoninu. Je možné, že neprokázaný vliv na T_{mp} per GFR v desáté hodině způsobily výpočty vycházející z hodnot, které nebyly získány nalačno. V jednadvacáté hodině už byly výpočty validní, ale plazmatická koncentrace fosfátu se mezitím mohla vrátit na výchozí hodnoty. Vzestup plazma-

tické koncentrace kalcitriolu pravděpodobně způsobil přímý stimulační vliv kalcitoninu na renální alfa hydroxylázu. Nedávná publikace autorů Gooi a spol. uvádí, že osteocyty mají receptor pro kalcitonin a reagují na něj zvýšenou produkcí sklerostinu. Jelikož primárním zdrojem FGF-23 jsou

osteocyty, pak tyto nálezy naznačují, že pokles FGF-23, který autoři u nemocných s X-vázanou hypofosfatémií zastihli, mohl nastat v důsledku přímého vlivu kalcitoninu na osteocyty. Uvedená studie ukazuje na možnost využití kalcitoninu při terapii X-vázané hypofosfatémie.

Pokyny pro autory

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

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

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

Zpracování rukopisu

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

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

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

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

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

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

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

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

Příklady:

Článek v časopise:

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

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

Monografie:

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

Kapitola z monografie:

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

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

Příspěvky zasílejte na adresu redakce:

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