

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

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

Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Užší rada:

MUDr. Jan Rosa, Praha

MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Plzeň

Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

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

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

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 Peterlík, Wien, A

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

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

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

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

VYDAVATEL



Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. s r. o.
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563
e-mail: redakce@trios.cz

Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,
Mgr. Hedvika 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 archi-
vovány v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce
obrazovou dokumentaci.

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



OBSAH

ÚVODNÍK

V. Palička

63

PŮVODNÍ PRÁCE

Diabetická osteopatie u diabetiků 1. typu léčených inzulínovou pumpou

I. Kučerová, L. Dohnalová

64

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Zhodnocení mikroarchitektonické struktury kosti z předozadního DXA snímku páteře pomocí trabekulárního kostního skóre (TBS): přidaná hodnota pro pacienta v klinické praxi: stručný přehled

D. Hans, R. Winzenrieth

69

Nové možnosti DXA diagnostiky a její limitace

V. Vyskočil, T. Pavelka

78

Vitamín D – současný stav poznání, účinku a významu v humánní medicíně

P. Novosad, P. Hrdý, P. Fojtík

87

ZPRÁVY

Atestace z klinické osteologie

V. Palička, V. Vyskočil

96

INFORMACE

Program 14. mezinárodního kongresu českých a slovenských osteologů

98

Abstrakta – 14. mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů

105

Abecední seznam přednášejících

128

Obrázek na titulní straně: Pacientka se zlomeninou horního raménka stydké kosti vlevo. Předozadní snímek obou kyčlí budí podezření subkapitální zlomeniny krčku vlevo. Axiální snímek kyčle vylučuje zlomeninu a ukazuje, že linie lomu je způsobena osteofyty na acetabulu při koxartróze 2. st.

[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 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

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Mgr. Hedvika Nevečeřalová

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.

Pod Děkanou 82, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

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

Doudova 22, 147 00 Praha 4

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

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



CONTENTS

EDITORIAL

V. Palička

63

ORIGINAL ARTICLE

Diabetic osteopathy in type 1 diabetics using insulin pump therapy

I. Kučerová, L. Dohnalová

64

REVIEW

Estimation of bone microarchitecture pattern from AP spine DXA scans using the trabecular bone score (TBS): an added value in clinical routine for the patient: a short review

D. Hans, R. Winzenrieth

69

New possibilities of DXA scans and their limitations

V. Vyskočil, T. Pavelka

78

Vitamin D – state-of-the-art knowledge, effect and role in human medicine

P. Novosad, P. Hrdý, P. Fojtík

87

NEWS

Certification of clinical osteology

V. Palička, V. Vyskočil

96

INFORMATION

Programme of the 14th International Congress Czech and Slovak Osteologists

98

Abstracts – 14th International Congress on Osteoporosis

105

Presenters in alphabetical order

128

Cover page: The patient with a left sided fracture of upper rami ossis pubis. Anteroposterior X-ray of both hips reminds for a subcapital fracture of the left femur. The axial hip scan eliminates subcapital femoral neck fracture and shows that break line is caused by osteophytes on acetabulum of the second grade coxarthrosis. [file image MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.]

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

jménem vědeckého i organizačního výboru XIV. mezinárodního kongresu českých a slovenských osteologů si všechny účastníky dovoluji přivítat v Hradci Králové, starobylém a přívětivém městě, jež bylo již od třináctého století součástí věna českých královen.

Pokračující tradice setkávání obou našich odborných společností a především jejich členů z obou zemí je nesmírně příjemná, přínosná – a současně také velmi zavazující. Předurčuje konání vědeckého výboru (se zapojením obou společností), organizačního výboru i agentury, která naše představy uvádí do reality a zodpovídá za hladký průběh akce. Stranou pochopitelně nemůže stát ani místní osteocentrum. Pevně doufám, že všichni výše zmínění se svých úkolů zhostili tak, abyste své cesty do Hradce Králové nelitovali.

Vědecký výbor připravil odborný program s ohledem na to, co je v klinické osteologii neaktuálnější a kde jsme také mohli očekávat nejvíce nových poznatků. Mezi velice atraktivní zcela jistě patří například blok přednášek o kalkulátoru individuálního rizika zlomenin FRAX. Mimo jiné i proto, že se na něm již objevila „česká verze“ – možná zpočátku v ne zcela ideální češtině, ale vycházející z českých epidemiologických dat. Obojí (tedy aktualitu dat i češtinu) postupně dolaďujeme a je nepochybně dobré, že tak máme pro naši populaci k dispozici nový nástroj. Jeho aplikaci v praxi budeme moci stávající dostupné údaje o denzitě kostního minerálu doplnit dalším pohledem na situaci pacienta, což by ve výsledku mohlo ovlivnit terapii a zkvalitnit přístup k nemocným. Nově se objevuje blok přednášek o zobrazovacích metodách. Berte ho jako první vlašťovku z oblasti, která zažívá výrazný rozvoj a která by mohla být nečekaným posunem a „pohledem do nitra kosti bez biopsie“. Určitě se k němu budeme v budoucnu ještě opakovaně vracet. Již po několik let je žhavým tématem – a nejen osteologickým – vitamín D a jeho téměř pleiotropní účinky se zásahy do mnoha a mnoha regulací. V hojném počtu se nepochybně sejdem i k tématům „klasickým“, která na

žádném kongresu nemohou chybět, jako jsou například novinky v léčbě. Své platné místo dnes také má genetika, která se sice prosazuje pomalu, ale neodvratně.

Určitě si každý z návštěvníků najde svoji oblast zájmu. Mějme na paměti, že k nejcennějším patří diskuze a výměna zkušeností nejen vzápětí po odborném příspěvku, ale též mnohá osobní setkání v kuloárech.

Vrátíme se i k tomu, co máte v kongresových materiálech jako samostatné sdělení. Klinická osteologie se stala v České republice oficiálně nástavbovým oborem, je možné z ní složit atestaci a dokladovat tak nejen své zaměření a zájem o obor, ale jistě i to, že je v něm člověk erudovaný, vzdělaný a kvalifikovaný.

Kromě odborné úrovně nesmí kongres zaostat ani z hlediska společenského programu. Fakt, že jsme organizační zajištění celé akce svěřili osvědčené agentuře BPP dává tušit, že nebudete zklamáni v žádném ohledu.

Již nyní chci poděkovat vám všem, kteří jste na kongres přijeli, všem organizátorům, výborům obou společností, přednášejícím a aktivním účastníkům, kteří se podílejí na odborné úrovni akce, všem firemním partnerům za nabídku kvalitních symposií a celkovou podporu kongresu, společnosti BPP a všem, kteří nějakým způsobem pomohli XIV. kongres českých a slovenských osteologů uskutečnit.

Byli bychom všichni rádi, kdybyste po jeho ukončení odjížděli s pocitem, že jsme své „závazky“ splnili, že jste se dozvěděli hodně nového, měli jste čas na bohatou odbornou i lidskou diskuzi.

Pevně doufám, že také Vy všichni čtenáři Osteologického bulletinu, kteří máte informace o letošním kongresu pouze zprostředkované stránkami tohoto čísla časopisu, se budete těšit na příští společný osteologický kongres v roce 2012.

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

Diabetická osteopatie u diabetiků 1. typu léčených inzulínovou pumpou

I. KUČEROVÁ, L. DOHNALOVÁ

¹Osteocentrum, Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

²Diabetologické centrum, Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

SOUHRN

Kučerová I., Dohnalová L.: **Diabetická osteopatie u diabetiků 1. typu léčených inzulínovou pumpou**

Diabetickou osteopatií rozumíme difuzní kostní postižení u diabetiků, kterou v praxi potvrzujeme poklesem kostní denzity. Poprvé byla popsána před více než 80 lety, jako rentgenové známky kostní retardace u dětských diabetiků [1]. Posledních 20 let, díky narůstajícím poznatkům o patofyziologii kostního metabolismu, dochází k lepšímu pochopení mechanismů kostního postižení hlavně u diabetiků 1. typu. Jejich dopad na manifestaci diabetické osteopatie ale zůstává stále nejasný. Vztah mezi diabetem a kostní chorobou je komplexní v závislosti na průběhu a typu diabetu, jeho komplikacích a dalších faktorech mimo diabetes – např. věk, klimakterium, hypogonadismus. Důležitou roli hraje různá patogeneze DM 1. a 2. typu. Zatímco u diabetiků 1. typu nacházíme nižší kostní denzitu, u diabetiků 2. typu je kostní denzita stejná nebo i vyšší ve srovnání s nediabetiky. Poslední metaanalýzy potvrzují vyšší riziko zlomenin u diabetu 1. i 2. typu. V našem sdělení se věnujeme kostnímu postižení u DM 1. typu se snahou upozornit na tuto problematiku, která je v praxi opomíjena kvůli zastínění jinými závažnějšími komplikacemi diabetu. Cílem není podat komplexní přehled patofyziologických a epidemiologických dat diabetické osteopatie. Vyšetřili jsme soubor 34 mladých diabetiků 1. typu léčených inzulínovou pumpou s cílem prokázat příznivý vliv pravidelných metabolických kontrol na BMD v komparaci s nediabetiky stejného věku a posoudit korelaci mezi dobou trvání DM 1. typu a BMD a mezi HbA1c a BMD. Diabetici 1. typu měli nižší BMD v oblasti proximálního femuru včetně krčku. Rozdíl v BMD přetrvával i ve vztahu k BMI ($p < 0,05$). Neprokázáni jsme vliv trvání DM 1. typu na BMD a vliv HbA1c na BMD.

Klíčová slova: kostní denzita a kvalita, diabetes mellitus 1. typu, inzulín, osteoformace, vitamín D

SUMMARY

Kučerová I., Dohnalová L.: **Diabetic osteopathy in type 1 diabetics using insulin pump therapy**

Diabetic osteopathy is diffuse bone involvement in diabetics. In clinical practice, it is confirmed by decreased bone mineral density (BMD). It was first described more than 80 years ago as radiological signs of bone growth retardation in diabetic children [1]. As a result of an increasing knowledge of the pathophysiology of bone metabolism, the past 20 years have witnessed better understanding of the mechanisms of bone involvement, especially in type 1 diabetics. However, their impact on the manifestation of diabetic osteopathy remains unclear.

The association between diabetes and bone disease is complex, depending on the course and type of diabetes, its complications and other factors outside diabetes, such as age, menopause or hypogonadism. An important role is played by different pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes. In type 1 diabetes, low bone density is observed whereas type 2 diabetics' bone density is the same as or even higher than in non-diabetics. Recent meta-analyses have confirmed a higher risk of fractures in both type 1 and type 2 diabetes.

The article is concerned with bone involvement in type 1 diabetes. In clinical practice, this condition is frequently neglected due to other, more serious complications of diabetes. The aim was not to provide a comprehensive overview of pathophysiological and epidemiological data for diabetic osteopathy.

A group of 34 young type 1 diabetics treated with insulin pump therapy were examined to prove the positive effect of regular metabolic check-ups on BMD, as compared with non-diabetics of the same age, and to assess the correlation between type 1 diabetes duration and BMD as well as between HbA1c and BMD. Type 1 diabetics had lower BMD in the proximal femoral region including the neck. The difference in BMD was also related to BMI ($p < 0.05$). There was no effect of type 1 diabetes duration or HbA1c on BMD.

Keywords: bone density and quality, type 1 diabetes, insulin, bone formation, vitamin D

Osteologický bulletin 2011;16(3):64–68

Adresa: MUDr. Irena Kučerová, Interní odd. Nemocnice České Budějovice, a. s. – Osteocentrum, B. Němcové 54, 370 01 České Budějovice, e-mail: kucerova2002@centrum.cz

Došlo do redakce: 29. 6. 2011

Přijato k tisku: 2. 8. 2011

Úvod

Snížená kostní denzita byla potvrzena ve většině klinických studií u diabetiků 1. typu, s převahou postižení apendikulárního skeletu oproti osovému skeletu [1–7]. Diabetes mellitus (DM) 1. typu je dnes na seznamu rizikových fakto-

rů osteoporózy dle evropských doporučených postupů pro diagnostiku osteoporózy 2008 [8].

Počáteční pokles denzity při nepřítomnosti jiných komplikací diabetu nebývá výrazný. Vysoké procento diabetiků 1. typu má osteopenii. Incidence je vyšší ve srovnání s ne-

diabetiky stejného věku [9,10]. Kostní postižení může být přítomno již v době diagnózy diabetu a u rostoucích dětí a adolescentů ovlivnit růst kostní hmoty [11]. Pokles kostní hmoty koreluje s poklesem svalové hmoty u diabetiků 1. typu s nízkou tělesnou hmotností a nízkou fyzickou aktivitou. Periferní kvantitativní computerová tomografie na radiu prokázala u 20 % dětských diabetiků sníženou kortikální mineralizaci spolu se sníženou svalovou hmotou dle CSA (cross-sectional area = průřezová plocha kosti) [12]. Většina studií uvádí pokles BMD v závislosti na době trvání diabetu jako projev metabolických důsledků tohoto onemocnění. Nižší BMD prokážeme rovněž u dospělých, u kterých došlo k manifestaci diabetu po 30. roce věku, po dosažení vrcholu kostní hmoty [13]. Vývoj diabetické osteopatie ovlivňují negativně komplikace diabetu. Diabetici s periferní angio-patií a neuropatií mívají nižší BMD krčku femuru [14]. Samotná retinopatie je považována za důležitý faktor v progresi diabetické osteopenie [15,16]. Nevyjasněná zůstává otázka vlivu pohlaví na diabetickou osteopatii. Není jednoznačný ani vztah mezi glykemickými kontrolami (HbA1c) a BMD [14–16].

Diabetici mají zvýšené riziko nevertebrálních fraktur, především proximálního femuru. Riziko je vyšší u DM 1. typu oproti DM 2. typu a narůstá po 60. roce věku v korelaci s diabetickými komplikacemi a riziky pádů [17,18–21]. Skutečná incidence zlomenin u diabetiků 1. typu neodpovídá kalkulovanému výskytu dle věku a BMD nejspíše vzhledem k poruše kvality kosti a vysokému riziku pádů. V prospektivní americké studii publikované v r. 2006 bylo sledováno 109 983 žen po dobu 22 let. Riziko zlomeniny proximálního femuru bylo vyšší u DM 1. typu (RR 6,4, 95 % CI: 3,9–10,3) oproti DM 2. typu (RR 2,2, 95 % CI: 1,8–2,7) [20]. Zvýšené relativní riziko zlomeniny proximálního femuru u DM 1. typu bylo prokázáno metanalýzou 5 studií (RR 6,94, 95 % CI: 3,25–14,78) [3].

Diabetes ovlivňuje kostní metabolismus mnoha způsoby. Všechny mechanismy snižují pevnost kosti a zvyšují fragilitu poruchou mikroarchitektury kosti. Je také zpomalen proces hojení kosti.

Hlavní roli hraje absolutní nedostatek inzulínu s poklesem IGF-1 a hyperglykemie. Inzulín a IGF-1 mají anabolický účinek na kost zprostředkovaný receptory na osteoblastech. Při jejich snížení dochází k útlumu kostní novotvorby a diferenciaci osteoblastů, je porušena tvorba osteoidu i syntéza kolagenu. Negativní účinek na kost má pravděpodobně i nedostatek amylinu u DM 1. typu, dalšího peptidu produkovaného fyziologicky pankreatickými beta buňkami [22–26].

U mladých diabetiků s častou dekompenzací je prokázána porucha osy GH/IGF, kdy nacházíme zvýšenou hladinu GH a nízkou hladinu IGF-1. Tato dysregulace způsobuje neadekvátní kostní formaci [13]. Signálem poklesu osteoformace může být snížená koncentrace osteokalcinu, kostního izoenzymu-ALP nebo PICP, prokázaná v některých studiích [23,24]. U diabetiků 1. typu můžeme vzácněji najít i zvýšenou kostní resorpci, hlavně v počátečních stádiích choroby v rámci dekompenzace diabetu a ketózy.

Opakované hyperglykemie působí toxicky na kost. Závažným důsledkem je tvorba konečných produktů glykace kolagenu typu I (AGE), která je ireverzibilní a snižuje pevnost a kvalitu kolagenu [25]. Vlivem hyperglykemie

a stimulací adipogenních transskripčních faktorů (PPAR 2, resistin) dochází k převaze adipogeneze nad tvorbou osteoblastů z pluripotentní mezenchymální buňky. Výsledkem je zvýšená kumulace tuku v kostní dřeni, která se zhoršuje se stárnutím kosti a poruchami prokrvení kostní dřene [22,25,27].

U diabetiků se setkáváme s minerálovou dysbalancí, která je způsobena zvýšenými ztrátami vápníku a hořčíku močí při osmotické diuréze, poruchami vstřebávání vápníku. Epidemiologické studie prokazují vysokou prevalenci nedostatku vitamínu D u diabetiků 1. i 2. typu [13,14,27,28]. Vitamín D neplní u diabetiků jenom svou fyziologickou roli, ovlivňuje i autoimunitní pochody a je nezbytný pro normální sekreci inzulínu a funkci beta buněk. Jeho deficit je rizikovým faktorem pro vznik diabetu 1. a 2. typu, dále autoimunitních onemocnění. Experimentální práce uvádějí negativní korelaci mezi hladinou 25 (OH)D₃ a sekrecí inzulínu indukovanou glukózou. Epidemiologické a preventivní studie diabetu prokazují snížení rizika DM 1. typu při dostatečné saturaci vitamínem D u dětí v komparaci s dětmi bez substituce [29,30].

Cíl práce

- Prokázat příznivý vliv pravidelných metabolických kontrol u diabetiků 1. typu léčených inzulínovou pumpou na BMD v komparaci s nediatetiky.
- Posoudit korelaci mezi dobou trvání DM 1. typu a BMD a mezi HbA1c a BMD.
- Zhodnotit laboratorní ukazatele kostní remodelace (Ca, osteokalcin, ALP-kostní izoenzym, beta CrossLaps, 25 (OH)D₃).

Materiál a metody

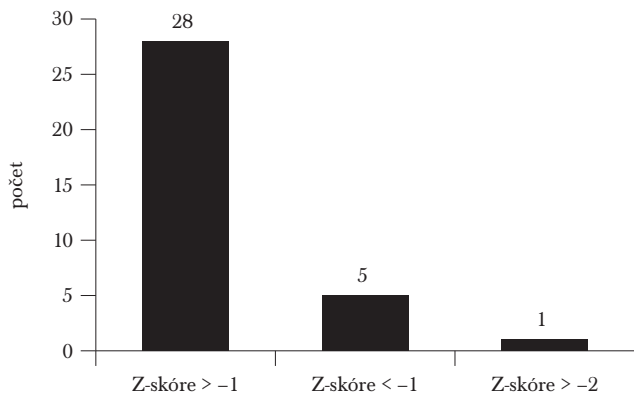
Soubor tvořilo 34 dospělých diabetiků 1. typu (C peptid < 0,01 nmol/l), pravidelně sledovaných v diabetologické ordinaci a léčených inzulínovou pumpou. Nikdo z nemocných

Tabulka 1
Charakteristika souboru

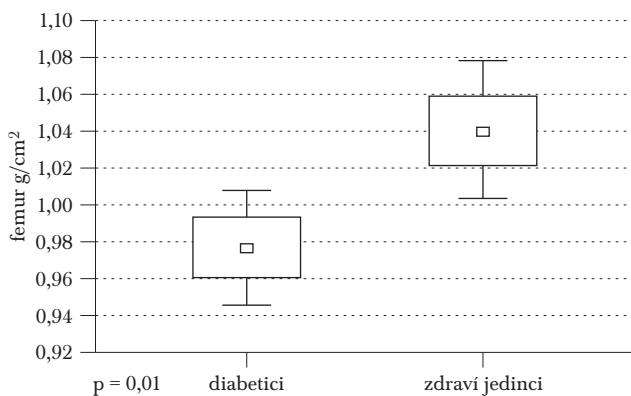
	Diabetici 1. typu	Kontrolní skupina
Počet	34	34
Muži	12	13
Ženy	22	21
Věk (19–45)	34,6 ± 7,9	35,0 ± 8,8
BMI	25,1 ± 3,1	24,6 ± 4,3
Délka DM I (roky)	19 ± 7,8	
Léčba pumpou (roky)	5,7 ± 3,6	
HbA1c (2,8–4 %)	6,7 ± 1,1	
DM bez komplikací (n)	2	
Albuminurie (n)	9	
Polyneuropatie (n)	8	
Retinopatie (n)	27	

neměl jiné chronické onemocnění včetně celiakie, popírali abusus alkoholu, 2 diabetici byli kuřáci. Komplikace diabetu hodnoceny dle zdravotní dokumentace. Všichni diabetici měli normální funkci štítné žlázy, kreatinin zvýšen pouze u 1 nemocného. Nikdo v diabetické skupině neužíval vápník ani vitamín D, orální kontraceptiva nebo steroidy. Kontrolní skupinu tvořilo 34 nediatetiků stejného věku, u kterých nebylo známé žádné onemocnění ovlivňující kostní metabolismus. Ženy v diabetické i kontrolní skupině byly ve fertlím věku. Charakteristika souboru viz *tab. 1*.

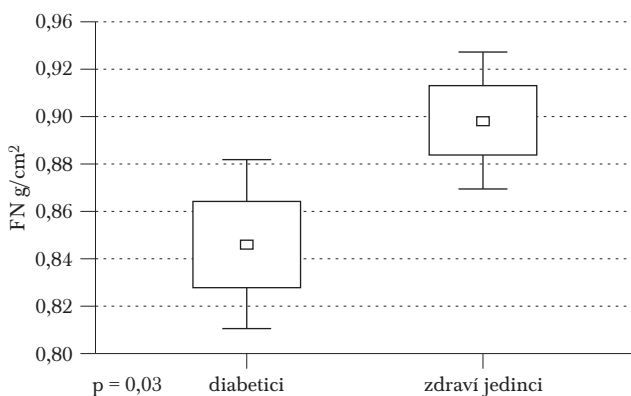
Graf 1
Skupina diabetiků dle Z-skóre



Graf 2
BMD proximálního femuru (g/cm²)



Graf 3
BMD krčku femuru (g/cm²)



Kostní denzita byla měřena pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie DXA na přístroji Hologic Delphi W v oblasti L páteře a proximálního femuru. Byla hodnocena kostní denzita BMD v g/cm² a Z-skóre. Na přístroji byla prováděna pravidelná kontrola kvality. Variační koeficient (CV) byl 0,330 %, SD: 0,003 g/cm².

Zlomeniny v diabetické skupině byly úměrné úrazu a nezařadili jsme je do hodnocení: nevertebrální zlomeniny (mimo proximální femur) prodělalo 6 diabetiků, 1 diabetik měl v anamnéze kompresivní zlomeninu hrudního obratle.

Byla provedena tato laboratorní vyšetření (7,00–8,00 hod. nalačno): osteokalcin (LIA) ug/l, β-CrossLaps (ECLIA-Elecsys) ug/l, ALP- kostní izoenzym (EIA) ukat/l, HbA1c (HPLC, kalibrace IFCC) %, 25 (OH)D₃ vitamínu (RIA) (norma 30–80 ug/l). Základní biochemická vyšetření byla čerpána z diabetologické dokumentace.

Statistická analýza byla provedena programem STATISTICA. Všechna testování byla provedena na hladině významnosti p menší než 0,05.

Výsledky

Skupina diabetiků pro hodnocení v praxi byla rozdělena dle Z-skóre v oblasti L páteře nebo proximálního femuru (*graf 1*). V kontrolní skupině měl pouze 1 subjekt Z-skóre nižší než -1, ostatní měli Z-skóre větší než -1.

Statistickou analýzou byl prokázán významný rozdíl v BMD (g/cm²) a Z-skóre mezi diabetiky a kontrolní skupinou v oblasti proximálního femuru (p = 0,01) a krčku femuru (p = 0,03) (*graf 2, 3*). Statisticky významný byl rozdíl BMD proximálního femuru (p = 0,001) a krčku (p = 0,009) mezi oběma skupinami s přihlédnutím k BMI. V oblasti L1-4 byl statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami pouze v hodnotě Z-skóre, ne BMD (g/cm²) (*graf 4 a, b, 5*). Nebyly prokázány statisticky významné korelace mezi délkou trvání diabetu a BMD (r = 0,04 femur, r = -0,02 LS), mezi HbA1c a BMD (r = -0,17).

Kostní markery nebyly statisticky hodnoceny. Nikdo z diabetiků neměl snížené hodnoty osteokalcinu nebo kostního izoenzymu ALP pod referenční hodnotu. Naopak u 8 diabetiků hodnoty osteokalcinu převyšovaly 120 %, u 7 z nich jsme mohli vyloučit redukci renálních funkcí. Marker osteoresorpce beta CrossLaps byl v referenčních mezích u všech nemocných. 1x byla zachycena hypokalcemie u diabetičky s deficitem vitamínu D. Nižší hladina 25 (OH)D₃ vitamínu byla prokázána u 57 % diabetiků.

Diskuze

Vztah mezi diabetem a kostním postižením u diabetiků 1. typu je dnes nepopíratelný. U dětských diabetiků 1. typu je porušen růst a tvorba kvalitní kosti. Pokles BMD je alespoň zpočátku mírný, dle epidemiologických šetření může postihnout až 70 % diabetiků 1. typu. Kostní fragilita se zvyšuje s věkem. Denzitometricky tyto změny verifikujeme hlavně v dospělosti, v korelaci s délkou trvání diabetu a narůstajícími komplikacemi. V našem souboru diabetiků byla průměrná doba trvání choroby 19 let, 94 % diabetiků mělo minimálně 1 komplikaci. I přes intenzivní léčbu diabetu, včetně používání inzulinové pumpy byl prokázán statisticky významný rozdíl kostní denzity v proximálním femuru včetně krčku mezi diabetiky a kontrolní zdravou skupinou. Na L páteři rozdíl významný nebyl. Nález je v korelaci s údaji

o postižení hlavně apendikulárního skeletu dle studií. Celkově jsme nižší BMD našli u 17,6 % diabetiků ($n = 6$) s převahou mužů ($n = 5$, věk $37,6 \pm 7,9$). Průměrný pokles denzity činil u všech 6 diabetiků $17,2 \pm 4,7$ % (11–24 %). Nepřítomnost korelace mezi BMD, trváním diabetu a HbA1c potvrzuje nejasný vztah mezi glykemickými kontrolami a BMD.

U žádného nemocného v diabetické skupině jsme neprokázali supresi kostního obratu ani zvýšenou osteoresorpci. Sedm nemocných (5 mužů a 2 ženy) mělo vyšší hodnotu osteokalcinu (120–150 %) a normální hodnotu kostního izoenzymu ALP bez jasného vztahu k poklesu kostní denzity. U malého vzorku nemocných a variabilitě osteokalcinu považujeme nález za nespecifický. Lze pouze spekulovat

o možném příznivém účinku kontinuální aplikace inzulínu na osteoformaci. Četnost deficitu 25 (OH) D_3 vitamínu (57 %) byla hodnocena dle výše uvedených referenčních hodnot a je v souladu s doporučenými hodnotami tohoto vitamínu s ohledem na muskuloskeletální systém a riziko pádů u starších osob [31]. Někteří experti uvádějí deficit 25 (OH) $D_3 \leq 20$ ug/l jako prahovou hodnotu vlivu na PTH [32]. V tomto případě by četnost deficitu byla 29 % ($n = 10$).

Naše sledování mělo svá omezení. Šetření bylo provedeno na malém počtu nemocných s velkým věkovým rozpětím 19–45 let. Z ekonomických důvodů nebylo provedeno laboratorní vyšetření kostní remodelace ani hladiny 25 (OH) D_3 vitamínu u kontrolní skupiny. U mužů jsme nedokončili vyšetření hladiny pohlavních hormonů.

Graf 4a

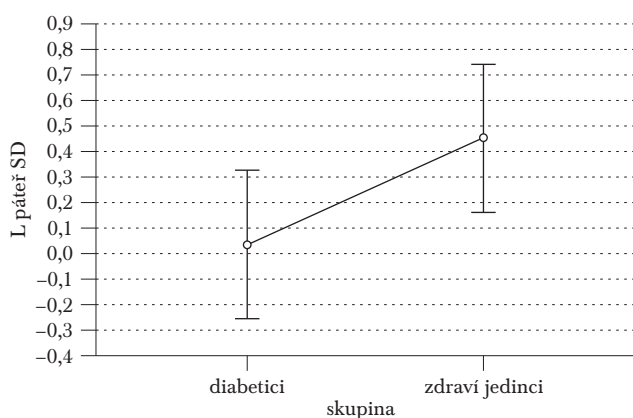
L 1-4 (Z-skóre)

skupina; průměry MNC

současný efekt: $F(1,65) = 4,0649$, $p = ,04792$

(vypočteno pro průměry spoj. nezáv. prom.)

vertikály označují 0,95 intervaly spolehlivosti



Graf 5a

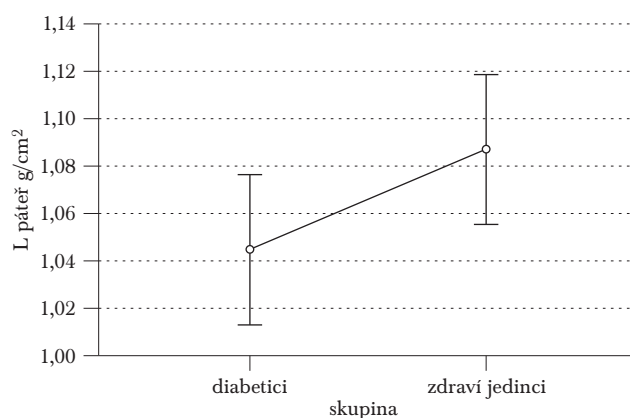
L 1-4 (g/cm²)

skupina; průměry MNC

současný efekt: $F(1,65) = 3,5285$, $p = ,06481$

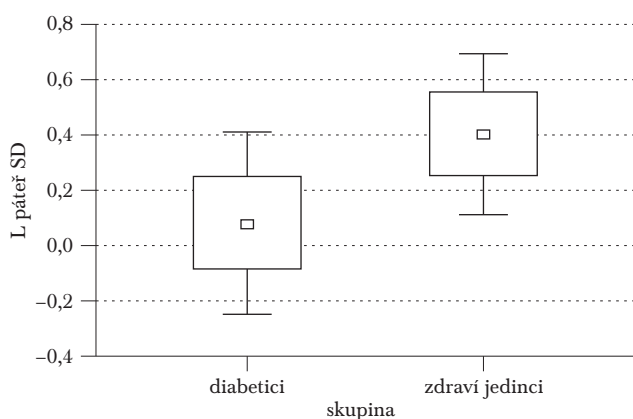
(vypočteno pro průměry spoj. nezáv. prom.)

vertikály označují 0,95 intervaly spolehlivosti



Graf 4b

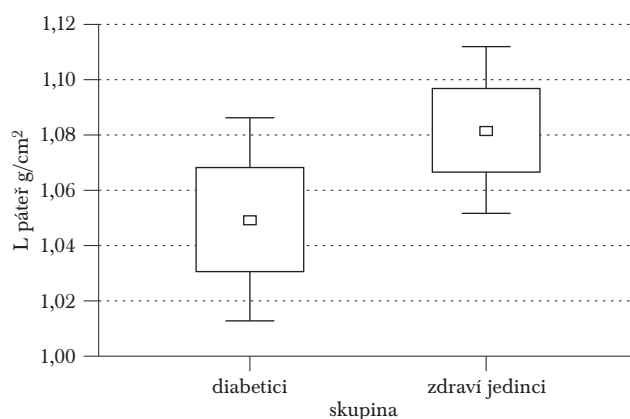
L 1-4 (Z-skóre)



□ průměr □ průměr ± SmCh ▮ průměr ± 1,96 · SmCh

Dosažená hladina významnosti p ukazuje, že se prokázal statisticky významný rozdíl mezi diabetiky a zdravými jedinci v průměrné hodnotě proměnné L páteř (Z-skóre). Dále se prokázal statisticky významný vliv BMI.

Graf 5b

L 1-4 (g/cm²)

□ průměr □ průměr ± SmCh ▮ průměr ± 1,96 · SmCh

Dosažená hladina významnosti p ukazuje, že se neprokázal statisticky významný rozdíl mezi diabetiky a zdravými jedinci v průměrné hodnotě proměnné L páteř g/cm². Prokázal se statisticky významný vliv BMI.

Závěr

Diabetická osteopatie se projevuje difuzním postižením skeletu s poruchou kvality kostí, zvýšenou fragilitou i sníženou kostní denzitou u diabetiků 1. typu. Incidence narůstá s věkem a diabetickými komplikacemi. Na souboru 34 dospělých diabetiků 1. typu léčených inzulinovou pumpou jsme prokázali nižší kostní denzitu u 17,6 % diabetiků s převahou mužů. Incidenci považujeme za nízkou s ohledem na dobu trvání diabetu a diabetické komplikace u nemocných. Rozdíl v kostní denzitě byl statisticky významný na proximálním femuru včetně krčku mezi oběma skupinami v komparaci s kontrolní skupinou. Na druhé straně absolutní pokles kostní denzity zjištěný ve skupině diabetiků je v praxi obtížně odlišitelný od variací denzity v běžné populaci. Laboratorní ukazatele hodnotíme v souboru příznivě. Kromě jedné opakované hypokalcemie u diabetičky s deficitem vitamínu D jsme neprokázali minerálovou dysbalanci. Nebyly přítomny známky suprese kostního obratu ani zvýšená osteoresorpce. Nízká hladina 25 (OH)D₃ vitamínu (< 20 ug/l) byla přítomna u 29 % diabetiků. Bohužel jsme neměli možnost provést statistickou analýzu s kontrolní skupinou.

Součástí vyšetření diabetiků 1. typu by mělo být od počátku hodnocení vápníkové bilance a hladiny vitamínu D spolu se zahájením všech preventivních opatření včetně posilování svalové síly. Význam denzitometrického vyšetření narůstá při diabetických komplikacích, doprovodných poruchách příjmu potravy a dalších rizikových faktorech.

Seznam zkratk:

- BMI – index tělesné hmotnosti
- BMD – kostní minerální hustota
- Z-skóre – standardní odchylka od průměrné hodnoty osob stejného pohlaví a věku
- PICP – C terminální propeptid kolagenu I
- HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin
- IGF-1 – inzulinu podobný růstový faktor
- GH – růstový hormon
- PPAR 2 – receptory aktivované peroxisomovým proliferátorem

Literatura

1. Brandi ML. Bone health and diabetes. *Medicographia* 2010;32:364–369.
2. Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Review in Endocrine & Metabolic Disorders* 2004;5:261–268.
3. Vesetgaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18:424–444.
4. Mastrandrea LD, Wactawski-Wende J, Donahue RP et al. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care* 2008;31:1729–1735.
5. Danielson KK, Elliott ME, LeCaire T et al. Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes. *Osteoporos Int* 2009;20:923–933.

6. Rakic V, Davis WA, Chubb SAP et al. Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2006;49:863–871.
7. Léger J, Marinovic D, Alberti C et al. Lower Bone Mineral Content in Children with Type 1 Diabetes Mellitus Is Linked to Female Sex, Low Insulin-Like Growth Factor Type I Levels, and High Insulin Requirement. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3947–3953.
8. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399–428.
9. McCabe LR. Understanding the pathology and mechanisms of type I diabetic bone loss. *J Cell Biochem* 2007;102:1343–1357.
10. Merlotti D, Gennari L, Dotta F et al. Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 Diabetes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2010; 20:683–690.
11. Lopez-Ibarra PJ, Pastor MM, Escobar-Jimenez F et al. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult -onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2001;7:346–351.
12. Bechtold S, Dirlenbach I, Raile K. Early manifestation of type 1 diabetes in children is a risk factor for changed bone geometry: data using peripheral quantitative computed tomography. *Pediatrics* 2006;118:6217–6234.
13. Thrailkill KM, Lumpkin CHK, Bunn RC et al. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:735–745.
14. Rinkel A, Sheehy O, Rahme E et al. Osteoporosis among patient with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 2008;34:193–205.
15. Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F et al. Intensive Insulin Therapy and Bone Mineral density in Type 1 Diabetes Mellitus: A prospective Study. *Osteoporos Int* 2000;11:455–459.
16. Mathiassen B, Nielsen S, Johansen JS et al. Long-term bone loss in insulin-dependent diabetic patients with microvascular complications. *J Diabet Complications*. 1999;4(4):145–149.
17. Miao J, Brismar K, Nyren O et al. Elevated Hip Fracture Risk in Type 1 Diabetic Patients: a population – based cohort study in Sweden. *Diabetes Care* 2005;28:2850–2855.
18. Nicodemus KK, Folsom AR, Folsom BA et al. Type 1 and Type 2 Diabetes and Incident Hip Fractures in Postmenopausal Women. *Diabetes care* 2001;24: 1192–1197.
19. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC et al. Systematic Review of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166: 495–505.
20. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC et al. Prospective Study of Diabetes and Risk of hip fracture: The Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2006;29: 1573–1578.
21. Isidro ML, Ruano B. Bone Disease in Diabetes. *Current Diabetes Reviews* 2010;6:144–155.
22. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and Molecular mechanisms. *World J Diabetes* 2011;15:41–48.
23. Schwartz AV. Diabetes mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int* 2003; 73:515–519.
24. Brown SA, Sharpless JL. Osteoporosis: An Under – appreciated Complication of Diabetes. *Clinical Diabetes* 2004;22:10–20.
25. Palička V. Léky ovlivňující kostní metabolismus u diabetiků. *Vnitř Lék* 2009;55: 368–370.
26. Svačina Š. Diabetická osteopatie: onemocnění kdysi sporné a pravděpodobně významné. *Vnitř Lék* 2010;56:736–738.
27. de Paula FJA, Horowitz MC, Rosen CJ. Novel insights into the relationship between diabetes and osteoporosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:622–630.
28. Janner M, Ballinari P, Mullis PE et al. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13091.
29. Mathieu CH, Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of art. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:261–266.
30. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocr* 2009; 35:11–17.
31. Dawson – Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2008;88:537S–540S.
32. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C et al. Addressing the Musculoskeletal Components of Fracture Risk with Calcium and Vitamin D: A review of the Evidence. *Calcif Tissue Int* 2006;78:257–270.

Estimation of Bone microarchitecture Pattern from AP spine DXA scans using the Trabecular Bone Score (TBS): An added value in clinical routine for the patient.

A short review.

D. HANS, R. WINZENRIETH

Bone and Joint Department, Center of Bone Diseases, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

SUMMARY

Hans D., Winzenrieth R.: **Estimation of Bone microarchitecture Pattern from AP spine DXA scans using the Trabecular Bone Score (TBS): An added value in clinical routine for the patient**

Intrinsically it is accepted that defining osteoporosis on the sole basis of bone mineral density (BMD) reached its limit. Indeed, the multifactorial aspect of this disease encourages the current definition of osteoporosis to evolve towards a complex risk model based on Clinical Risk Factor (CRF) and BMD. Considering these CRFs along with BMD in the assessment of fracture risk, increases the sensitivity of screening without sacrificing specificity. Whereas part of the limit of the current use of DXA is currently being addressed by the concomitant use of CRFs it only partially takes into account the information of bone micro-architecture. Therefore, any additional information about micro-architecture would help to reduce the overlap between fracture and non-fracture subjects.

The *trabecular bone score* (TBS) is a novel grey-level texture measurement that is based on the use of experimental variograms of 2D projection images, and is able to differentiate between two 3-dimensional (3D) micro-architectures that exhibit the same bone density, but different trabecular characteristics. TBS measures the mean rate of local variation of grey levels in 2D projection images. The TBS is obtained after re-analysis of a DXA exam, and can be compared with BMD, since both evaluate the same region of bone. An elevated TBS reflects strong, fracture-resistant microarchitecture; a low TBS reflects weak, fracture-prone microarchitecture.

The added value of the TBS in bone mineral densitometry for fracture risk assessment has been documented in cross-sectional, prospective and longitudinal studies. Indeed, TBS has been found: 1) to be lower in post-menopausal women with a past osteoporotic fracture compared with age- and BMD-matched women without fracture; 2) to give an incremental increase in the odds ratio for spine fracture when combined with spine BMD; 3) to be lower in women with (versus without) fractures, irrespective of whether their BMD met the criteria for osteoporosis or osteopenia; 4) to prospectively predict fracture as well as spine BMD; 5) recapture around 1/3 of the miss-classified fracture according to the BMD WHO definition of osteoporosis alone; and 6) to react differently according to the type of bone therapy.

The aim of this short review is to report the current clinical studies as well as to position TBS in clinical routine to complement BMD in the light of its current validation.

Keywords: osteoporosis, fracture risk, bone mineral density, trabecular bone score, bone quality, microarchitecture, clinical risk factors

Osteologický bulletin 2011;16(3):69–77

Address: Dr. Didier Hans, Center of Bone Diseases – Bone and Joint Department, Lausanne University Hospital, Av. Pierre-Decker 4, 1011 Lausanne, Switzerland, e-mail: didier.hans@ascendys.ch / didier.hans@chuv.ch

Došlo do redakce: 25. 7. 2011

Přijato k tisku: 1. 8. 2011

Bone Microarchitecture: the missing link in clinical routine

The 1993 Consensus Development Conference defined Osteoporosis as “a systemic skeletal disease characterized by a low bone mass and a micro-architectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture”. Osteoporosis has emerged as a major health concern in almost all industrialized countries [1–3], with up to 9 million new osteoporotic fractures expected each year [4]. The mortality rate associated with hip and spine fractures can exceed 20 % [5,6]. In the United States, osteoporosis affects as many as 4–6 million post-me-

nopausal women [7], with 2 million fractures occurring annually [8]. Up to 10 % of women in their fifties have already experienced an osteoporotic fracture [9]. Other investigators have identified significant osteoporosis risks in men, as well [10,11]. Moreover, given steady increases in the life-spans of both men and women, these numbers have been projected to double over the next 40–50 years [12]. Bone mineral density (BMD), measured by dual x-ray absorptiometry (DXA), has been the gold standard for osteoporosis diagnosis in the absence of established fragility fractures [13] BMD is one of the major determinants of bone strength and fracture risk [14], but there is considerable

overlap (up to 40 %) exists in BMD values between individuals who develop fractures and those who do not [15]. Other factors influence bone strength and fracture risk, including the macro-geometry of cortical bone, the micro-architecture of trabecular bone, bone micro-damage, mineralization, and turnover [16,17].

In recent years, a number of developments have contributed to bone micro-architecture assessment techniques. Among the non-invasive techniques, (peripheral-) quantitative computed tomography (p-QCT, QCT, flat-panel volume CT) [18,19] and magnetic resonance imaging (MRI) [20] allow for the direct or indirect measurement of bone micro-architecture, and both have benefited from significant enhancements in acquisition technology and/or image analysis. Nonetheless, these two techniques remain impractical for the routine screening and clinical management of osteoporosis, due to high costs and patient inconvenience, as well as their availability for such diseases. Histomorphometric assessment of iliac crest bone biopsies remains the gold-standard method for the direct assessment of bone micro-architecture, but this technique is invasive and not directly 3D. A major challenge, therefore, has been to develop some novel technique that allows for the efficient, non-invasive clinical evaluation of bone micro-architecture status. Two-dimensional (2D) X-ray based images, like plain radiographs, have been investigated widely as a more practical alternative for the non-invasive and indirect assessment of bone micro-architecture. Different grey-level features have been explored, including fractal dimension and Fourier analysis, among others [21–26].

Over the past several years, DXA technology has advanced dramatically, in terms of both its hardware and software components [27]. Recent generations of DXA systems provide not only accurate and reproducible measurements of BMD, but also the opportunity to use high-quality DXA scans in place of standard X-rays to confirm and characterize existing vertebral fractures. Hence, Genant's indices of vertebral fracture [28,29] and certain indices related to hip geometry [30,31] can be evaluated directly from high-quality DXA images. More recently, a new application called hip structure/hip strength analysis (HSA) allows us to obtain information related to bone strength of the proximal femur [32,33]. These macroscopic geometrical measurements constitute risk factors that are independent of BMD, and the ability to obtain them from the same DXA examination is an additional advantage. Langton et al. [34] have developed a new technique, called finite element analysis of X-ray images (FEXI), which uses a finite element analysis model applied to DXA grey-level images. This technique permits the evaluation of a new DXA-based measure: 'FEXI stiffness'. Boehm et al. [35] introduced an algorithm to evaluate hip-DXA-scans using quantitative image analysis procedures based upon Minkowski Functionals. This new DXA-based measure considers bone mineral distribution in the proximal femur, instead of just bone mineral density, and may be well-suited to enhance standard densitometric evaluations as a predictor of hip fracture risk.

Clearly, developing a novel technique for the efficient, non-invasive clinical evaluation of bone micro-architecture remains both crucial and challenging. The *trabecular bone*

score (TBS) is a novel grey-level texture measurement that is based on the use of experimental variograms of 2D projection images, and is able to differentiate between two 3-dimensional (3D) micro-architectures that exhibit the same bone density, but different trabecular characteristics [36–39].

The aim of this short review is to share the current clinical studies that demonstrate that TBS identifies retrospectively and prospectively those at risk for fractures, regardless of their BMD; and the combination of TBS and BMD potentiates fracture risk detection. From the current level of validation, we will suggest potential use of TBS in clinical routine to complement BMD.

What is the Trabecular Bone score (TBS)?

TBS development is based upon the following facts:

- A healthy patient has well-structured trabecular bone at the vertebral level. This signifies that his trabecular structure is dense (i.e., high connectivity, high trabecular number, and small spaces between trabeculae). If we project this structure onto a plane, we obtain an image containing a large number of pixel value variations, but the amplitudes of these variations are small.
- Conversely, an osteoporotic patient has an altered trabecular bone structure. This signifies that his trabecular structure is porous (i.e., low connectivity, low trabecular number, and wide spaces between trabeculae). If we project this structure onto a plane, we obtain an image containing a low number of pixel value variations, but the amplitudes of these variations are high.

Consequently, if we can identify a method that differentiates these two types of structure, we can obtain a way to describe a 3D structure from the existing variations in its projected image.

One way to achieve this is to calculate the variogram of the trabecular bone projected image, since it is calculated as the sum of the squared grey level differences between pixels at a specific distance. As such, TBS is a new, grey-level texture measurement that is derived from the exploitation of experimental variograms of 2D projection images. Although a beta version of the concept of TBS has been published previously [36], major improvements have been made and inaccuracies in the process are now corrected and re-explained in more recent studies [37–39]. In brief, TBS is a patented black box algorithm using the variogram after its log-log transformation. TBS is calculated as the slope of the log-log transform of this variogram. This slope characterizes the rate of grey level amplitude variations into the trabecular bone. Certain black-box differences render TBS not an H (Hurst parameter) estimator.

TBS can be retrospectively applied to an existing DXA exam, without the need for any further imaging, and can be compared directly with BMD, since both evaluate the same region of bone (in 30 seconds time with neither additional exam nor radiation for the patient – Software TBS iNsight® – Med-Imaps SA, France).

What does TBS measure?

In previous studies, significant correlations between TBS – as evaluated from simulated 2D-projection μ -CT

images – and standard 3D parameters of bone micro-architecture – evaluated using high-resolution μ -CT reconstructions – in sets of human vertebral bone pieces were identified [36–39]. At 93 μ m plane resolution, strong significant correlations have been obtained between TBS and Parfitt's micro-architecture parameters, such as with connectivity density ($0.856 \leq r \leq 0.862$; $p < 0.001$), trabecular number ($0.805 \leq r \leq 0.810$; $p < 0.001$) and trabecular space ($-0.714 \leq r \leq -0.726$; $p < 0.001$) regardless of the X-ray energy used for the projection [38]. Moreover, using multiple linear regression analysis, a significant correlation was found between TBS and the combination of two 3D characteristics of bone microarchitecture: bone volume fraction (BV/TV) and an estimation (given the resolution) of the trabecular thickness (TbTh). It appears that using TBS accurately differentiates between two 3D samples in which the amount of bone is identical, but trabecular characteristics differ, as in the number (TbN) or the estimate of trabecular thickness (TbTh) or separation between trabeculae (TbSp). On the other hand, the effects of image resolution degradation (from 93 to 1 488 μ m plane resolution) and noise have been studied [39] using μ -CT images. Significant correlations were obtained between TBS and 3D micro-architecture parameters, regardless of image resolution, up to a certain level. Strong correlations were obtained with ConnD ($0.843 \leq r \leq 0.867$), TbN ($0.764 \leq r \leq 0.805$) and TbSp ($-0.701 \leq r \leq -0.638$), and those up to a resolution of 744 μ m. It has been shown that it is possible to estimate bone microarchitecture status derived from DXA imaging using TBS. Indeed, this 3D μ -CT approach has been validated ultimately on DXA images acquisitions with similar level of correlation [37]. The detected correlations between TBS and 3D parameters of bone micro-architecture are mostly independent of any correlation between TBS and BMD.

In summary, an elevated TBS reflects strong, fracture-resistant microarchitecture; a low TBS reflects weak, fracture-prone microarchitecture. TBS is therefore not a physical measurement but rather an index of the trabecular pattern of the measured bone.

Does TBS discriminate osteoporotic fractured subjects from controls?

The added value of the TBS in bone mineral densitometry for fracture risk assessment has been documented in several cross-sectional studies [40,44]. Indeed, TBS has been found: 1) to be lower in post-menopausal women with a past osteoporotic fracture compared with age- and BMD-matched women without fracture [40]; 2) to give an incremental increase in the odds ratio for spine fracture when combined with spine BMD [41–44]; and 3) to be lower in women with (versus without) fractures, irrespective of whether their BMD met the criteria for osteoporosis or osteopenia [41–44].

In the first multi-centric study [40], consisting of 45 women with major osteoporotic fractures and 155 women matched for age and spine BMD without a fracture (all BMD zone considered), total spine TBS was significantly lower between those with and without fractures, when one considered: 1) all types of fractures combined (OR = 1.95 [1.31–2.89] per SD decrease [95% CI]; $p = 0.0005$) and 2) vertebral fractures alone (OR = 2.66 [1.46–4.85]; $p =$

0.0004). Such results were very encouraging for TBS since the discriminatory effect was independent of site matched BMD thus suggesting the added value of TBS over the BMD. The added effect has been further demonstrated by several other studies [41–44]. In the study of Rabier et al. [41], 42 women with osteoporosis-related vertebral fractures were compared with 126 age-matched women without any fractures (1 : 3). All subjects had a low bone density (T-score ≤ -1). The odds of vertebral fracture were 3.20 [2.01–5.08] for each incremental decrease in TBS, 1.95 [1.34–2.84] for BMD, and 3.62 [2.32–5.65] for BMD + TBS combined. The AUC (area under the curve) was significantly greater for TBS than for BMD (0.746 vs. 0.662, $p = 0.011$). At iso-specificity (61.9 %) or -sensitivity (61.9 %) for both BMD and TBS, TBS + BMD sensitivity or specificity was 19.1 % or 16.7 % greater than for either BMD or TBS alone. Among subjects with osteoporosis ($n = 117$, 31 fractured subjects) both BMD ($p = 0.0008$) and TBS ($p = 0.0001$) were lower in subjects with fractures, and both OR and AUC ($p = 0.013$) for BMD + TBS were greater than for BMD alone (OR = 4.04 [2.35–6.92] vs. 2.43 [1.49–3.95] and AUC = 0.835 [0.755–0.897] vs. 0.718 [0.627–0.797] respectively). Among subjects with osteopenia ($n = 51$, 11 fractured subjects), TBS was lower in women with fractures ($p = 0.0296$) while no difference was obtained for BMD ($p = 0.75$). Similarly, the OR for TBS was statistically greater than 1.00 (2.82 [1.27–6.26]), but not for BMD (1.12 [0.56–2.22]), as was the AUC ($p = 0.035$), but there was no statistical difference in specificity ($p = 0.357$) or sensitivity ($p = 0.678$). In another study, Winzenrieth et al. [42] assessed whether the trabecular bone score (TBS), determined from grey level analysis of DXA images, might be of any diagnostic value, either alone or combined with bone mineral density (BMD), in the assessment of vertebral fracture risk among post-menopausal women with osteopenia. Out of 243 post-menopausal Caucasian women, 50–80 years old, with

BMD T-scores between -1.0 and -2.5 , we identified 81 with osteoporosis-related vertebral fractures, and compared them with 162 age-matched controls without fractures (1 : 2). Primary outcomes were BMD and TBS. For BMD, each incremental decrease in BMD was associated with an OR = 1.54 [1.17–2.03], and the AUC was 0.614 [0.550–0.676]. For TBS, corresponding values were 2.53 [1.82–3.53] and 0.721 [0.660–0.777]. The difference in the AUC between TBS and BMD was statistically significant ($p = 0.020$). The OR for (TBS + BMD) was 2.54 [1.86–3.47] and 0.732 [0.672–0.787] for the AUC. Furthermore, another group evaluated the ability of spine TBS to diagnose hip fracture [43]. The study group consisted of 83 hip fractured subjects (age = 69.8 ± 8.2 years, BMI = 26.2 ± 3.4 kg/m², Hip T-score = -2.4 ± 0.6 , 41 % with Hip T-score ≤ -2.5) and 108 control subjects (age = 64.9 ± 9.8 years, BMI = 27.2 ± 3.2 kg/m², Hip T-score = -1.2 ± 1.1). Significant lower spine BMD and spine TBS were found in fractured than in non-fractured women ($p < .0001$). Spine BMD and TBS diagnosed fractures equally well (AUC = 0.69 [0.62–0.76], OR = 2.20 [1.56–3.13] and AUC = .67 [0.60–0.73], OR = 2.05 [1.45–2.89] for BMD at spine and TBS respectively) and independently. After adjustment for age, BMD and TBS re-

mained significant for femoral neck fracture diagnosis (OR = 1.94 [1.35–2.79] and 1.71 [1.15–2.55] respectively). In multivariate analysis, using backward analysis, Spine BMD and TBS remained significant co-factors ($p = 0.001$ and $p = 0.007$ respectively) to explain hip neck fracture whereas, age, BMI and weight were excluded ($p > 0.1$). BMD + TBS model was associated with more than doubling of the odds 2.39 [1.70–3.37] for hip neck fracture.

Finally in a more recent study, Colson et al [44] studied the ability of spine TBS to diagnose vertebral fracture in a population of osteopenic subjects on a new generation bone densitometer. Their study groups were consisted of 29 fractured subjects (age = 70.3 ± 8.4 years, BMI = 25.1 ± 3.9 kg/m²) and 87 control subjects (age = 68.5 ± 6.5 years, BMI = 23.3 ± 3.4 kg/m²) matched for age ($p = 0.240$). A weak correlation was obtained between TBS and BMD and between TBS and BMI ($r = 0,241$ and $r = -0,305$, respectively, $p < 0.01$). The average value of TBS and BMI between the control and fractured group were significantly different ($p = 0.002$; TBS = 0.070 and $p = 0.02$; IMC = 1.7 kg/m² respectively), whereas no difference between groups was

obtained for BMD ($p = 0,490$; Δ DMO = -0.02 g/cm²). The OR per standard deviation and the AUC were OR = 1.98 [1.25–3.12] and 0.68 [0.589–0.765] for TBS, respectively. After BMI adjustment, TBS remains significant (OR = 1.77 [1.10–2.83]). Their study further confirmed the potential of TBS to discriminate healthy from fractured osteopenic subjects using new generation bone densitometer image (iDXA, GE Healthcare Lunar – USA).

All these studies showed the established potential of TBS to discriminate healthy from osteoporotic fractured subjects at hip, spine and all major skeletal sites irrespectively of the level of BMD and independently of the BMD itself.

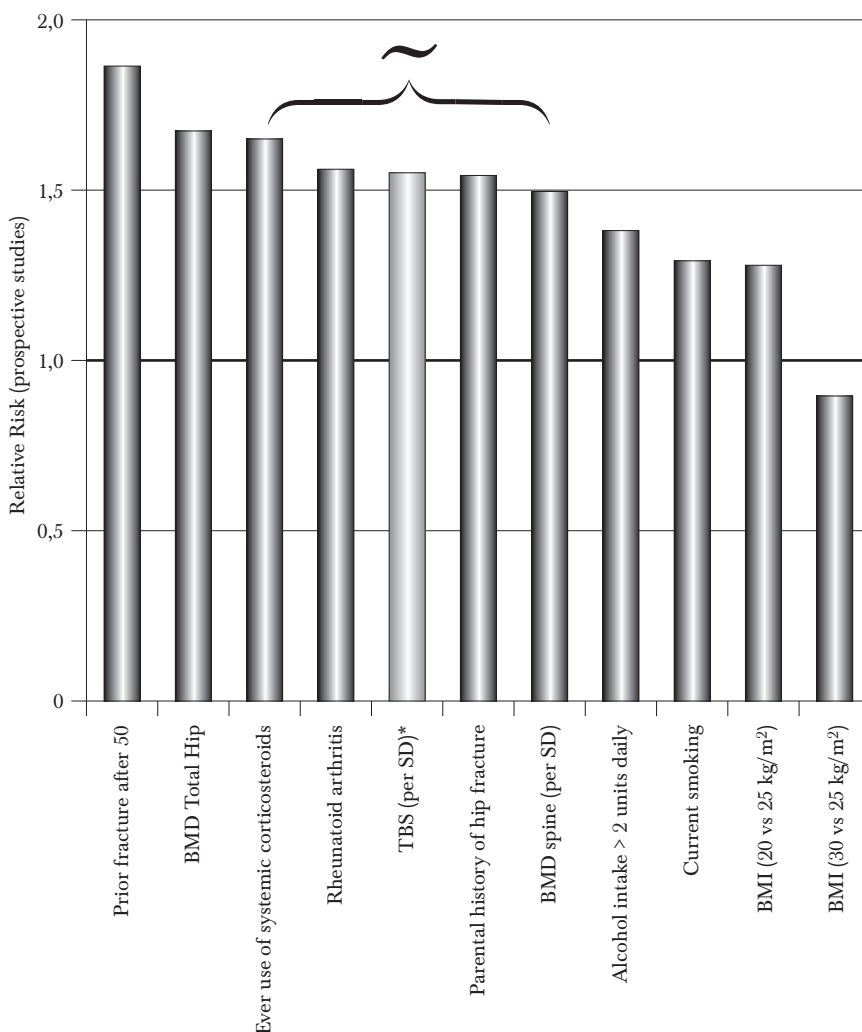
Does TBS predict osteoporotic fractures?

In addition of the discriminatory ability, the added value of the TBS in bone mineral densitometry for fracture risk assessment has been documented in prospective studies [45,46]. Indeed from the Manitoba study [45] out of 29,407 women ≥ 50 years, Osteoporotic fractures were identified in 1,668 (5.7 %) women including 439 (1.5 %) spine and 293 (1.0 %) hip fractures (mean follow-up 4.7 years). Signi-

ficantly lower spine TBS and BMD were identified in women with major osteoporotic, spine and hip fractures (all $p < .0001$). Spine TBS and BMD predicted fractures equally well, and the combination was superior to either measurement alone ($p < 0.001$). For each SD decline in total hip BMD there was a 67 % increase in the age-adjusted hazard of any major osteoporotic fractures, versus 47 % with the lumbar spine BMD and 35 % with lumbar spine TBS. The combined model for total hip BMD and lumbar spine TBS showed a significant (76 % increase in the age-adjusted hazard) improvement in fracture prediction compared with models based upon either BMD or TBS alone ($p < 0.0001$). The same pattern was seen for models combining lumbar spine BMD and lumbar spine TBS, with the combined model again superior to either BMD or TBS alone ($p < 0.0001$). Women were stratified according to lumbar spine TBS (tertiles) and lumbar spine BMD category (normal, osteopenia, osteoporosis). A consistent trend of lower fracture rates with higher TBS scores, overall and for specific levels of BMD, was seen for the lumbar spine, total hip, femoral neck and minimum T-score (all $p < 0.05$). For all women combined, OR for fracture for the lowest TBS tertile compared with the middle tertile was 1.57 [1.46–1.68] and for the lowest TBS tertile compared with the highest tertile was 2.88 [2.74–3.01]. Within the osteopenia

Fig. 1

Average Relative risk of major osteoporotic fractures per standard deviation or presence/non presence for major clinical risk factors (from meta-analysis). TBS displayed similar predictive value than the most common major CRF.



subgroup (whether defined from minimum T-score or individual BMD sites), the OR for fracture for the lowest TBS tertile compared with the highest tertile was consistently greater than 2. The authors concluded that spine TBS predicts osteoporotic fractures and provides information that is independent of spine and hip BMD. Combining the TBS trabecular texture index with BMD incrementally improves fracture prediction in postmenopausal women.

Such findings have been confirmed by another independent study [46]. The aim of their study was to assess the ability of TBS to predict incident fracture and improve the classification of fracture prospectively in the OFELY study. TBS was assessed in 564 postmenopausal women (66 ± 8 years old) from the OFELY cohort, who had a spine DXA scan between year 2000 and 2001. During a mean follow up of 7.8 ± 1.3 years, 94 women sustained a fragility fracture. At the time of baseline DXA scan, women with incident fracture were significantly older (70 ± 9 vs 65 ± 8 yrs), had a lower spine BMD (T-score: -1.9 ± 1.2 vs -1.3 ± 1.3 , $p < 0.001$) and spine TBS (-3.1 %, $p < 0.001$) than women without incident fracture. The magnitude of fracture prediction was similar for spine BMD (OR = 1.6 [1.2–2.0]) and TBS (OR = 1.7 [1.3–2.1]). The authors concluded that spine BMD and TBS predicted fractures equally well and that combining the osteopenic T-score and the lowest TBS helped defining a subset of osteopenic women at higher risk of fracture.

Does TBS improve fracture classification?

In both previous prospective studies, the authors studied the impact of TBS measurements subsequent to WHO BMD classification. In both studies, significant improvement has been reported. Indeed, in the Manitoba study [45], a sequential approach to risk reclassification using BMD followed by TBS was explored. Out of 321 (19 %) major osteoporotic fractures in women with normal lumbar spine BMD, 93 (30 %) occurred in the lowest TBS tertile, and 203 (63 %) in the lowest two tertiles. In addition, 635 (38 %) major osteoporotic fractures were identified in patients who had lumbar spine BMD in the osteopenic range, among whom 272 (43 %) had TBS in the lowest tertile and 501 (79 %) in the lowest two tertiles. Only 899 of 7,157 (12.6 %) of women with lumbar spine BMD in the osteoporotic range had TBS in the highest tertile and only 51 of 712 (7.2 %) of the fracture subjects had TBS in the highest tertile. TBS would have correctly reclassified 43 % of the fracture subjects found in the osteopenic BMD range (vs 30.5 % of non-fractured subjects) and 29 % in the normal BMD range (vs 20.2 % of non-fractured subjects). Overall, 365 (38 %) fracture subjects misclassified by lumbar spine BMD as non-osteoporotic according to the WHO definition were in the lowest TBS tertile suggesting poor microarchitecture. Similar results are found when using the minimum of the hip or spine T-scores for WHO classification instead of the lumbar spine alone. In the Ofely study [46] when using the WHO classification, 38 % of the fractures occurred in osteoporotic (fracture rate = 29 %), 47 % in osteopenic (fracture rate = 16 %) and 15 % in women with T-score > -1 (fracture rate = 9 %). By classifying their population in tertiles of TBS, they found that 47 % of the fractures occurred in the

lowest tertile of TBS (fracture rate = 23 %) and 39 % of the fracture that occurred in osteopenic women were in the lowest tertile of TBS. Using similar approach (two steps classification process using T-score and TBS) and selecting subjects into the lowest tertile of TBS, Del Rio et al. [43], in a case-control study concerning subjects with and without femoral neck fracture and using TBS and BMD assessed at spine, correctly reclassified 25 % the overall fractured subjects for a cost of 13 % over-diagnosed control subjects.

While there is an improvement in the classification of fractured subjects, none of these studies worked on optimal thresholds and did not report the sensitivity and specificity. Further analyses are thus needed to really appreciate the level of clinical significance.

Does TBS react to treatment?

As today very few studies have investigated the effect of treatment on spine TBS [47–49]. Theoretically, the TBS parameter, been influenced by the trabecular pattern, should be also influenced by treatments known to have effect on bone micro-architecture. From the conceptual point of few the reported precision [45] of TBS is sufficient to monitor such potential effect. Indeed the short-term reproducibilities are 2.1 % and 1.7 % for spine TBS and BMD respectively in 92 individuals with repeat spine DXA scans performed within 28 days and the normal “TBS bone loss” approximately 0.25 % per year [47]. Practically, Krieg et al. [48] investigated the effects of Antiresorptive Agents on Bone Micro-Architecture Assessed by Trabecular Bone Score in Women Age 50 and Older. It is known that antiresorptive agents such as bisphosphonates induce a rapid increase of BMD during the 1st year of treatment and a partial maintenance of bone architecture. From the BMD database for Province of Manitoba, Canada, they have selected women age > 50 with paired baseline and follow up spine DXA examinations who had not received any prior HRT or other antiresorptive drug. Women were divided in two subgroups: 1) those not receiving any HRT or antiresorptive drug during follow up (= non users) and 2) those receiving non-HRT antiresorptive drug during follow up (= users) with high adherence (medication possession ratio > 75 %) from a provincial pharmacy database system. Effects of antiresorptive treatment for users and non-users on TBS and BMD at baseline and during mean 3.7 years follow-up were compared. Results were expressed % change per year. A total of 1,150 non-users and 534 users met the inclusion criteria. At baseline, users and non-users had a mean age and BMI of (62.2 ± 7.9 vs 66.1 ± 8.0 years) and (26.3 ± 4.7 vs 24.7 ± 4.0 kg/m²) respectively. Antiresorptive drugs received by users were bisphosphonates (86 %), raloxifen (10 %) and calcitonin (4 %). Significant differences in BMD change and TBS change were seen between users and non-users during follow-up ($p < 0.0001$). Significant decreases in mean BMD and TBS (-0.36 ± 0.05 % per year; -0.31 ± 0.06 % per year) were seen for non-users compared with baseline ($p < 0.001$). A significant increase in mean BMD was seen for users compared with baseline ($+1.86 \pm 0.14$ % per year, $p < 0.0018$). TBS of users also increased compared with baseline ($+0.20 \pm 0.08$ % per year, $p < 0.001$), but more slowly than BMD. In conclusion, they observed a significant

increase in spine BMD and a positive maintenance of bone micro-architecture from TBS with antiresorptive treatment, whereas the treatment naïve group lost both density and micro-architecture.

Two other pilot studies (data not published yet – in house data) reported the effect of strontium ranelate (Sr) and Parathyroid Hormone (PTH) Spine TBS and BMD. The first study is based on 24 women under strontium ranelate (correction for atomic number has not been performed). After 24 months follow-up, the mean Spine BMD and TBS parameters increased by 13 % and 5 % respectively the TBS measurements. No significant correlation between delta BMD and TBS was seen, demonstrating an independent effect of the strontium of both BMD and microarchitecture. The second study is based on 24 women under PTH. However since we have different follow-up period we have standardized the delta change of BMD and TBS per year. In average we observed a significant increase of Spine BMD of 5.4 % per year and of 2.2 % per year for Spine TBS. Again the Correlation between delta BMD and TBS was not significant ($R^2 = 4\%$) suggesting that PTH is acting differently on BMD and TBS.

Maury et al. [49] reported a surgical treatment. Indeed they have studied the evolution of BMD and TBS parameters assessment at spine in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) before and one year after parathyroidectomy. PHPT is a very common endocrinopathy which is often diagnosed during a biological exploration in osteoporotic patients and is considered as a frequent cause of secondary osteoporosis. They have reported a longitudinal study on 29 PHPT Caucasian postmenopausal women with mean age and BMI of 62.1 ± 10.4 years and 25.5 ± 6.5 kg/m² respectively who were all operated on. Before PTX, all patients had a measurement of serum total and ionized calcium, phosphate, PTH, C-telopeptide of type 1 collagen (CTX), as well of 24-hour urine calcium and phosphate reabsorption rate (TRP). BMD and TBS were evaluated at AP Spine (L1-L4) with DXA Prodigy (GE-Lunar), QDR 4501 (Hologic), and TBS iNsite® (Med-Imaps) within 6 months before PTX, and one year after PTX. Both DXA were cross-calibrated using a custom-made phantom. Correlations (Spearman rank test) were evaluated between pre-surgery BMD or TBS or their difference during the study period, and biological variables independently of each other. Differences between pre-PTX and post PTX values were assessed with the Wilcoxon rank test for paired data. Before PTX, BMD and TBS were tightly correlated ($p < 0.0001$), TBS explaining 45 % of BMD. Before PTX, neither BMD nor TBS was correlated with any of the biological parameters. After PTX, BMD and TBS increased by $4.7 \pm 5.4\%$ and $1.6 \pm 4\%$ respectively, without correlation between BMD gain and TBS gain. Pre-PTX serum total calcium was correlated ($p = 0.035$) with the BMD gain one year post-PTX. No other correlation was found between pre-PTX biological parameters and the post-PTX change in BMD or TBS. Their study was the first to report data on changes in spine BMD and bone microarchitecture assessed both by DXA in PHPT women after PTX. Consistent with previously published data, spine BMD increased after PTX, while TBS increased more slightly. This last result is consi-

istent with what was published when iliac crest biopsies were analyzed longitudinally post-PTX, i.e. an increased in trabecular thickness and trabecular space.

The overall results are encouraging but clearly need further evaluation from double blind placebo control studies. The advantage for TBS is that it can be retrospectively assessed. As such, most of the past and current large clinical trials can be investigated to demonstrate the effect of different drugs affecting bone metabolism on spine TBS.

Can TBS be useful in secondary osteoporosis?

Secondary osteoporosis may arise either as a result of the effects of underlying disease or as a result of the treatment of such diseases (e.g. with glucocorticoids). In fact, most of the time, secondary osteoporosis is a result of combinations of risk factors and chronic diseases associated with their treatment. The impact of these risk factors, treatments and diseases on bone density is usually well documented while studies demonstrating the impact on bone microarchitecture are patchier. Nevertheless it is hypothesized that such impact on bone microarchitecture would be more important than on BMD alone. For example, long term glucocorticoids (GCs) therapy induces a rapid bone loss and increases the fracture risk independently of BMD [50]. Such mechanism could be related to bone microarchitecture alteration as described by histomorphometric parameters.

Colson et al. [51] studied the trabecular bone microarchitecture alteration in Glucocorticoids Treated Women in Clinical Routine. TBS and BMD of AP spine were evaluated in 136 women, 45 to 80 years old, receiving GCs (≥ 5 mg/day, for 1 year and over). They showed that GCs-treated patients were characterized by a 4 % decrease of TBS ($p < 0.0001$) compared with the aged-matched normal values while no change in BMD was observed ($p = 0.49$). Similar results were found even at 5 mg/d of GCs (-3.5% of TBS, $p = 0.0012$). This microarchitecture degradation was confirmed whatever the level of BMD. Indeed, TBS decreased by 5.7 % ($p < 0.0001$) and 2.9 % ($p < 0.003$) in osteoporotic (according to WHO criteria) and osteopenic women, respectively. Furthermore these findings were even more marked when fracture status and number were taken into account. They observed a decrease of 3.4 % of TBS for the non-fractured GCs-patients ($p = 0.0001$), 6.2 % ($p = 0.0007$) for OVF (\geq grade 2), 4.6 %, ($p < 0.035$) for one OPF and 7.8 % ($p < 0.002$) for 2 OPFs and over. Moreover the age-adjusted Odd Ratio (OR) for TBS is 1.60 [1.04–2.47] for OPF and 1.62 [1.02–2.59] for OVF, whereas no significant OR were found for BMD (1.47 [0.96–2.26] and 1.56 [0.97–2.51], for OPF and OVF, respectively). They concluded that GCs-treated women have a significant deterioration of bone microarchitecture as assessed by TBS which worsen with the presence, the type and number of fracture, and thus independently of the BMD level. TBS method seems to be a good surrogate non-invasive technique in assessing vertebral microarchitecture in clinical routine for GCs-treated patients.

Breban et al. [52] studied the combination of TBS and BMD for vertebral fracture risk detection in a rheumatoid arthritis (RA) population treated (CS) or not (NCS) with glucocorticoids. They had 140 women aged 55.9 ± 14.0

years, with RA since 15.2 ± 10.2 years; 94 were receiving glucocorticoids (mean dose of 6.7 ± 4.7 mg/day) and 129 a disease modifying drug. Vertebral fractures from T4 to L4 were evaluated using Vertebral Fracture Assessment (VFA) software on DXA device. The mean spine and hip T-scores were -0.9 ± 1.4 and -1.6 ± 1.0 , and -0.8 ± 1.5 and -1.5 ± 1.1 , in patients with and without CS respectively. There was no difference in BMD between both groups, but TBS was 1.19 ± 0.11 and 1.23 ± 0.09 in CS and NCS groups respectively ($p = 0.03$). In the whole population, AUC in the vertebral fracture risk prediction was higher in the TBS model (0.736) compared to the BMD model (0.670 for spine BMD; 0.705 for hip BMD; 0.708 for femoral neck BMD). They have calculated a threshold of TBS (1.173) which corresponds to the best sensitivity (75 %) and specificity (66 %) according to ROC curves. Among patients without osteoporosis ($n = 97$), 13 had vertebral fractures and 8 of them had a TBS lower than 1.173. They have concluded that TBS provides additional information compared to BMD alone in vertebral fracture risk assessment, in RA population, with or without glucocorticoids.

Maury et al. [53] assessed BMD and TBS parameters at spine in patients with anorexia nervosa (AN). They conducted a cross-sectional study on 73 AN young women with mean age and BMI of 21.3 ± 7.1 years and 15.8 ± 2.2 kg/m² respectively and 74 healthy young women with mean age and BMI of 21.3 ± 7.1 years and 21.6 ± 2.5 kg/m² respectively. Volumetric BMD (vBMD) and TBS were evaluated at AP Spine (L1-L4) with DXA Prodigy (GE-Lunar). Physical activity, the type of amenorrhea, the type of AN (restrictive rAN or binge-eating/purging bAN) effects on vBMD and TBS were assessed using group comparison. For AN subjects, TBS values and clinical variables were evaluated according to the presence or absence of low BMD defined as a Z-score ≤ -2 at lumbar spine. They obtained significant lower vBMD, TBS, weight, BMI, Fat Mass (FM) and Lean Mass (LM) in the AN group compared with the control group. For AN subjects, vBMD and TBS showed significant correlations ($p < .05$) with AN severity (weight; $r = .27 - .59$) while FM and LM were only correlated with TBS ($r = .30$ and $r = .56$ respectively). They also found that those who practice physical activities (49 %) have significantly higher vBMD ($p = .011$) while no significant difference was obtained for TBS. In addition, they found that those who suffer from restrictive AN (70 %) have significant lower TBS (worse microarchitecture; $p = .027$) and weight ($p = .026$) than the binge-eating AN subjects, while vBMD did not show significant difference ($p = .91$). Finally, they have shown that subjects with low BMD (Z-score ≤ -2) had significant lower TBS, weight, lower weight ever and LM than the others ($p < .05$). Their results were consistent with the literature for vBMD and clinical variables. They concluded that TBS, as a microarchitecture parameter, could be a good surrogate marker used to evaluate severity and AN type.

Is TBS affected by spine osteo-arthritis?

Spinal osteo-arthritis (OA) is a common disease in elderly people [54]. In later life, spine measurements are confounded by osteo-arthritis whereas the hip is much less affected by these changes. It is well known that OA artificially

increased DXA BMD measurement proportionally to its severity [55].

Effects of OA on TBS were evaluated by Winzenrieth et al. [56] in a cross-sectional study on 390 Caucasian subjects. Study group was composed of 141 cases presenting arthrosis (according to ISCD definition) only at L4 vertebra with mean age and BMI of 66.0 ± 8.3 years and $25.2.8 \pm 3.5$ kg/m² respectively and 249 control subjects free of arthrosis with mean age and BMI of 64.1 ± 6.9 years and $24.5.8 \pm 3.4$ kg/m² respectively. Cases were stratified using severity of arthrosis defined by the differences between L3 and L4 expressed in standard deviation of T-score (severity ranges between 1 to 3.5 T-score). In order to validate control and case groups, a comparison between BMD and TBS data of these groups at L1-L3 was done. In addition, TBS values of control subject were compared with French TBS normative data at L1-L4 [47]. BMD and TBS were evaluated at AP Spine (L1-L4) with DXA Prodigy (GE-Lunar) and TBS iNsite® (Med-Imaps). They found no significant differences between case and control groups for BMD and TBS at L1-L3. At L4 vertebral level, differences between case and control groups for BMD was significantly higher with an increase of 19 % in comparison with the control group value whereas no significant difference was obtained for TBS. They obtained a significant correlation between BMD and the severity of arthrosis ($r = 0.503$, $p < 0.001$) while no correlation was obtained for TBS ($r = -0.067$, $p = 0.426$).

This study had shown that OA and its severity had no significant effects on TBS whereas a stronger effect was obtained for BMD measurement. Thus, TBS could be used to assess bone microarchitecture even if in presence of OA.

Can TBS be comparable to a major clinical risk factor (CRF)?

To really have an added value a clinical risk factor must be partially or totally independent of BMD and be predictable of osteoporotic fracture. Furthermore ideally you would like a CRF to be reversible (with / without treatment) and when possible quantifiable (e.g. the duration and dose of glucocorticoid). As today there is many recognized major clinical risk factors, the most important being previous fracture, family history of hip fracture, ever use systemic corticosteroids, current smoking, more than 2 unit per day of alcohol, rheumatoid arthritis, multiple fall ...

Out of these factors many of them are in fact indirect surrogate factor of bone quality (e.g. independent of BMD), some of them are reversible but very few are quantifiable (mostly yes/no).

From the current studies, it has been demonstrated that TBS predict fracture independently of BMD (e.g. related to bone quality and trabecular pattern) and independently of the major CRF, is reversible under certain treatments, quantifiable. In addition in term of predictive power, TBS is very much comparable to most of the major CRF (Fig 1) and thus could be used as one of them.

In conclusion

The Trabecular Bone Score is an indicator of the quality/pattern of the bone microarchitecture that wasn't availab-

le until now in clinical routine with no extra radiation for the patient. Therefore, TBS holds promise as a low-cost and easily applied adjunct to BMD testing in the assessment of fracture risk and identification of patient potentially misclassified by BMD alone. As such it more accurate in defining individual risk profile and thus selecting the most appropriate cost effectiveness solution for our patient. As today, while waiting for optimum clinical thresholds for TBS as well as official guidelines/endorsement of medical societies, it is scientifically proven that TBS can be used as an additional major Clinical risk factor. As such it should be easily integrated in current medical guidelines. However, current investigations of further use of TBS are underway and should be debated very soon.

Reference

- Czerwinski E, Badurski JE, Marcinowska-Suchowierska E, Osielec J. Current understanding of osteoporosis according to the position of the World Health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation. *Ortop Traumatol Rehabil* 2007;9:337–356.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2009;19(4):385–397.
- Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, McClung MR, Papapoulos S, Rizzoli R et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines. *Clin Ther* 1999;21(6):1025–1044.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726–1733.
- Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996;156:1521–1525.
- Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA* 2001;285:2736–2742.
- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 2009;12:1761–1768.
- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465–475.
- Davies KM, Stegman MR, Heaney RP, Recker RR. Prevalence and severity of vertebral fracture: The Saunders County Bone Quality Study. *Osteoporos Int* 2005;6(2):160–165.
- Leslie WD, Lix LM, Langsetmo L, Berger C, Goltzman D, Hanley DA, Adachi JD, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Construction of a FRAX® model for the assessment of fracture probability in Canada and implications for treatment. *Osteoporos Int*. in press.
- Adler RA. The need for increasing awareness of osteoporosis in men. *Clin Cornerstone* 2006;8(Suppl 3):S7–S13.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17(12):1726–1733.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1–129.
- Johnell O, Kanis JA, Oden E, Johansson H, De Laet C, Delmas P et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20(7):1185–1194.
- Hordon LD, Raisi M, Paxton S, Beneton MM, Kanis JA, Aaron JE. Trabecular architecture in women and men of similar bone mass with and without vertebral fracture: Part I. 2-D histology. *Bone* 2000;27(2):271–276.
- Link TM, Majumdar S. Current diagnostic techniques in the evaluation of bone architecture. *Curr Osteoporos Rep* 2004;2(2):47–52.
- Rubin CD. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin* 2005;21(7):1049–1056.
- Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology* 2008;47:9–16.
- Bredella MA, Misra M, Miller KK, Madisch I, Sarwar A, Cheung A, Klibanski A, Gupta R. Distal radius in adolescent girls with anorexia nervosa: trabecular structure analysis with high-resolution flat-panel volume CT. *Radiology*. 2008 Dec; 249(3):938–946.
- Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T. *J Mag Res Imag* 2008;27:854–859.
- Caligiuri P, Giger ML, Favus MJ, Jia H, Doi K, Dixon LB. Computerized radiographic analysis of osteoporosis: preliminary evaluation. *Radiology* 1993;186:471–474.
- Samarabandu J, Acharya R, Hausmann E, Allen K. Analysis of bone X-rays using morphological fractals. *Medical Imaging IEEE* 1993;12:466–470.
- Prouteau S, Ducher G, Nanyan P, Lemineur G, Benhamou L, Courteix D. Fractal analysis of bone texture: a screening tool for stress fracture risk? *Eur J Clin Invest* 2004;34:137–142.
- Gregory JS, Stewart A, Undrill PE, Reid DM, Aspden RM. Identification of hip fracture patients from radiographs using Fourier analysis of the trabecular structure: a cross-sectional study. *BMC Med Imaging* 2004;4:4.
- Chappard D, Guggenbuhl P, Legrand E, Basle ME, Audran M. Texture analysis of X-ray radiographs is correlated with bone histomorphometry. *J Bone Miner Res* 2005;23:24–29.
- Vokes TJ, Giger ML, Chinander MR, Karrison TG, Favus MJ, Dixon LB. Radiographic texture analysis of densitometer-generated calcaneus images differentiates postmenopausal women with and without fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1472–1482.
- Bonnick SL. Bone densitometry in clinical practice application and interpretation. 2004 Second edition. Human Press Inc., Totowa, NJ.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative approach. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137–1148.
- Duboeuf F, Bauer DC, Chapurlat RD, Dintin JM, Delmas P. Assessment of vertebral fracture using densitometric morphometry. *J Clin Densitom* 2005;8:362–368.
- Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Glüer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1993;8:1211–1217.
- Center JR, Nguyen TV, Pocock NA. Femoral neck axis length, height loss and risk of hip fracture in males and females. *Osteoporos Int* 1998;8:75–81.
- Beck TJ, Ruff CB, Warden KE, Scott WW, Jr., Rao GU. Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. *Invest Radiol* 1990;25(1):6–18.
- Nakamura T, Turner CH, Yoshikawa T, et al. Do variations in hip geometry explain differences in hip fracture risk between Japanese and white Americans? *J Bone Miner Res* 1994;9(7):1071–1076.
- Langton CM, Pisharody S, Keyak JH. Comparison of 3D finite element analysis derived stiffness and BMD to determine the failure load of the excised proximal femur. *Med Eng Phys* 2009;31:668–672.
- Boehm HF, Vogel T, Panteleon A, Burklein D, Bitterling H, Reiser M. Differentiation between post-menopausal women with and without hip fractures: enhanced evaluation of clinical DXA by topological analysis of the mineral distribution in the scan images. *Osteoporos Int* 2007;18:779–787.
- Pothuau L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 2008;42:775–787.
- Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuau L, Winzenrieth R, Krieg M-A. Correlations between TBS, measured using antero-posterior DXA acquisition, and 3D parameters of bone micro-architecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom*. 2011;14(3):302–311.
- Piveteau T, Winzenrieth R, Hans D. Trabecular Bone Score (TBS) the new parameter of 2D texture analysis for the evaluation of 3D bone micro architecture status. *J Clin Densitom* 2011;14(2):169. (full article submitted)
- Winzenrieth R, Piveteau T, Hans D. Assessment of correlations between 3D μ CT microarchitecture parameters and TBS: effects of resolution and correlation with TBS DXA measurements. *J Clin Densitom* 2011;14(2):169. (full article submitted)
- Pothuau L, Barthe N, Krieg M-A, Mehnen R, Carceller P, Hans D. Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom* 2009;12(2):170–176.
- Rabier B, Héraud A, Grand-Lenoir C, Winzenrieth R, Hans D. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. *Bone* 2010;46(1):176–181.
- Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int* 2010;86(2):104–109.
- Winzenrieth R, Cormier C, Del Rio L, Di Gregorio S. Is bone micro-architecture status at spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. IOF-ECCEO, Valencia, Mars 2011 (full article submitted).
- Colson F, Winzenrieth R. Assessment of osteopenic women microarchitecture with and without osteoporotic fracture by TBS on a new generation bone densitometer. ISCD Annual meeting, Miami, USA, 2011.
- Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone Micro-Architecture Assessed by TBS Predicts Osteoporotic Fractures Independent of Bone Density: The Manitoba Study. *J Bone Miner Res* 2011; August. Online first.
- Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilaythiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular Bone Score helps classifying women at risk of fracture: a prospective analysis within the OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2010.Suppl. ASBMR, Toronto, CA October 2010.
- Dufour R, Heraud A. Lumbar Spine microarchitecture in French women derived from DXA scan: TBS normative data. ISCD Annual meeting, Orlando, USA, 2009.
- Krieg M-A, Goertzen A, Leslie WD, Hans D. Effects of antiresorptive agents on bone micro-architecture assessed by Trabecular Bone Score in women age 50 and

- older: The Manitoba Prospective Study. *Bone*, 48 (Supplement 2), p.S217, May 2011.
49. Maury E, Winzenrieth R, Souberbielle JC, Cormier C. BMD and TBS micro architecture parameters assessment at spine in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) before and one year after parathyroidectomy. Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Toronto, Canada; Oct. 15–19, 2010.
50. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19(6):893–899.
51. Colson F Rabier B, Vignon E. Trabecular Bone Microarchitecture Alteration in Glucocorticoids Treated Women in Clinical Routine? A TBS Evaluation. Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Denver, USA; Sept. 12–15, 2009. SU0452 (full article submitted).
52. Bréban S, Kolta S, Briot K, Ghazi M, Fechtenbaum J, Dougados M, Roux C. Combination of Bone Mineral Density and Trabecular Bone Score for vertebral fracture prediction in secondary osteoporosis. Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Toronto, Canada; Oct. 15–19, 2010. SA0297.
53. Maury E, Guignat L, Winzenrieth R, Cormier C. BMD and TBS microarchitecture parameter assessment at spine in patient with anorexia Nervosa. Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Denver, USA; 2009. September. MO0017 (full article submitted).
54. Kellgren JH, Lawrence JS: Osteoarthritis and disc degeneration in an urban population. *Ann Rheum Dis* 1975;34:379–387.
55. Peel NF, Barrington NA, Blumsohn A, Colwell A, Hannon R, Eastell R: Bone mineral density and bone turnover in spinal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1995, 54:867–71.
56. Winzenrieth R, Dufour R, Popova Y, Hans D. Spine Osteo-Arthrosis Has No Effect on TBS Assessment: A Site Matched Study with BMD. *JCD* 13(1):130–131.

Nové možnosti DXA diagnostiky a její limitace

V. VYSKOČIL^{1,2}, T. PAVELKA¹

¹Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, Trauma centrum, FN Plzeň, ²II. interní klinika, Osteocentrum

SOUHRN

Vyskočil V., Pavelka T.: **Nové možnosti DXA diagnostiky a její limitace**

V současné době existuje několik novinek, které rozšiřují možnosti standardního uživatelského softwaru kostních denzitometrů a které umožňují získat více informací o měřených oblastech skeletu. Vytvoření funkčního hodnocení, které by odpovídalo riziku klinických zlomenin, bylo důvodem pro vývoj FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) a hledání dalších zobrazovacích metod, jako např. mikroQCT a kvantitativní MRI s vysokým rozlišením, k vytvoření 3D zobrazení trabekulární mikroarchitektury. Pro hodnocení trabekulární kostní mikroarchitektury je možné použít i dvou-rozměrnou (2D) projekci, která může být získána při použití standardních RTG snímků nebo ze snímků DXA. Další vyšetřovací metodou je trabekulární kostní skóre, které umožňuje vyhodnotit lokální variace stupňů šedi DXA snímku pro stanovení TBS.

Parametry strukturální analýzy kyčle HSA umožňují stanovení délky osy kyčle, kolodiaphyzárního úhlu, plochy příčného průřezu kosti, subperiosteální a endosteální šířky kosti, momentu setrvačnosti průřezu, průřezového modulu, tloušťky kortikální kosti a vzpěrného poměru.

Klíčová slova: osteoporóza, DXA, TBS, mikroCT, kvantitativní MRI, 2D projekce, HSA, FEM, FRAX

SUMMARY

Vyskočil V., Pavelka T.: **New possibilities of DXA scans and their limitations**

Currently, there are several innovations that extend the standard user software for bone densitometers, which allow you to get more information on the measured areas of the skeleton. Creating a functional evaluation which would correspond to the risk of clinical fractures was the reason for the development of the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) and search for other imaging methods such as quantitative and high-resolution MRI to create 3D trabecular microarchitecture images. For the evaluation of trabecular bone microarchitecture, it is also possible to use 2D projection, which can be obtained using standard radiographs or DXA scans. Another testing method is the trabecular bone score that allows you to evaluate local variations of greyscale DXA image for determination of TBS. The parameters of hip structural analysis (HSA) allow determining the length of hip axis, collodiaphyseal angle, cross-sectional area of bone, subperiosteal and endosteal bone width, cross-sectional moment of inertia, cross-cutting module, cortical bone thickness and buckling ratio.

Keywords: osteoporosis, DXA, micro CT, QMRI, 2D projection, HSA, FEM, FRAX

Osteologický bulletin 2011;16(3):78–86

Adresa: MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Fakultní nemocnice Plzeň, Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, Trauma centrum, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň, e-mail: vyskocil@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 27. 6. 2011

Přijato k tisku: 12. 8. 2011

Úvod

Osteoporóza je onemocnění skeletu charakterizované snížením pevnosti kostí, což ohrožuje postiženého jedince vznikem zlomenin [1]. Hustota kostí, která je faktorem ovlivňující pevnost kostí, je hodnocena v běžné klinické praxi dvouenergiovou rentgenovou absorpciometrií (dual energy X-ray absorptiometry, DXA). Kostní denzita pacienta (BMD – bone mineral density) měřená pomocí DXA je vyjádřena v g/cm², ale podle konvence je pak areální BMD skóre vyjádřeno jako T-skóre, což představuje počet standardních odchylek (SD) od referenční hodnoty předpokládané střední hodnoty kostní hustoty mladého dospělého jed-

dince. Kritéria Světové zdravotnické organizace (WHO) pro diagnózu osteoporózy [2] vycházejí z databáze sestávající z měření kyčle nebo páteře.

Kritéria klasifikace jsou následující:

- označení „normální“ je přiřazeno ke skupině pacientů, jejichž T-skóre je vyšší než –1,0,
- označení „osteopenie“ je určeno pro hodnoty T-skóre, které se pohybují mezi –1,0 a –2,5,
- diagnóza osteoporózy je vyhrazena pro hodnoty T-skóre nižší nebo rovno –2,5 SD.

Na tuto klasifikaci je obvykle odkazováno v literatuře

a při konferencích o onemocnění kostí. Vzhledem k tomu, že data vycházejí ze screeningových měření, má v klinické praxi tento způsob klasifikace jisté omezení, protože v osteopenické skupině lze nalézt absolutně vyšší počet jedinců se zlomeninami, a naopak v osteoporotické skupině nalezneme část jedinců, kteří zlomeniny nemají a ani je v budoucnu neutrpí [3].

Pro to existuje jednoduché vysvětlení spočívající v tom, že pomocí hodnot BMD není možné zachytit všechny faktory, které přispívají k pevnosti kostí [4].

Další faktory, které charakterizují pevnost kostní tkáně, jako je makrostruktura kortikální kosti, trabekulární kostní mikroarchitektura, kumulace mikropoškození a stupeň mineralizace kostí nebo úroveň kostního obratu nejsou pomocí běžného DXA vyšetření spolu s markery kostního obratu stanovitelné a je nezbytné použít jiné metody [5,6].

V publikovaných in vivo studiích [7,8] i definici osteoporózy [2] je konstatováno, že trabekulární kostní mikroarchitektura představuje nezastupitelnou součást pevnosti kostí (tzv. bone strength) a orientace trabekul má vliv i na měřenou hustotu kosti v dané oblasti. Vytvoření funkčního hodnocení, které by odpovídalo riziku klinických zlomenin, bylo důvodem pro vývoj FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) a hledání dalších zobrazovacích metod, jako např. mikroQCT a kvantitativní MRI s vysokým rozlišením, k vytvoření 3D zobrazení trabekulární mikroarchitektury. Obě se používají jako metoda, např. jako neinvazivní virtuální biopsie.

Pro hodnocení trabekulární kostní mikroarchitektury je možné použít i dvou-rozměrnou (2D) projekci, která může být získána při použití standardních RTG snímků nebo ze snímků DXA. Pro klinickou praxi je vhodné využití této metody především proto, že půjde o levnou a pohodlnou metodu spojenou s nízkou dávkou ionizujícího záření. Matema-

tická transformace 2D projekce do třídimenzionální (3D) je však složitá a spojená s mnoha problémy. Nicméně, některé analýzy byly navrženy jako nepřímé 3D měření trabekulární kostní mikroarchitektury [9–16].

V současné době existuje několik novinek, které rozšiřují možnosti standardního uživatelského softwaru kostních densitometrů a které umožňují získat více informací o měřených oblastech.

Trabekulární kostní skóre (TBS – Trabecular Bone Score)

Jde o novou možnost analýzy šedoúrovňové textury DXA snímku, která je založena na využívání experimentálních variogramů 2D projekcí snímků [17,18] (obr. 1). TBS není odhad fraktální dimenze, ale jde spíše o hodnocení průměrného výskytu lokálních variací stupňů šedi ve 2D projekci snímků. Hodnocení není omezeno tvarem, ani velikostí měřené oblasti, a proto je TBS vhodné pro malé nebo nepravidelné oblasti analýzy, jako jsou již dnes zavedené oblasti měření ve standardních snímcích DXA (tzn. páteř, kyčle a ev. předloktí). TBS může být srovnatelné s BMD, protože hodnotí, resp. může hodnotit stejnou oblast (obr. 2).

Postup výpočtu se skládá z vyhodnocení jednotlivých úrovní šedých odstínů DXA snímku.

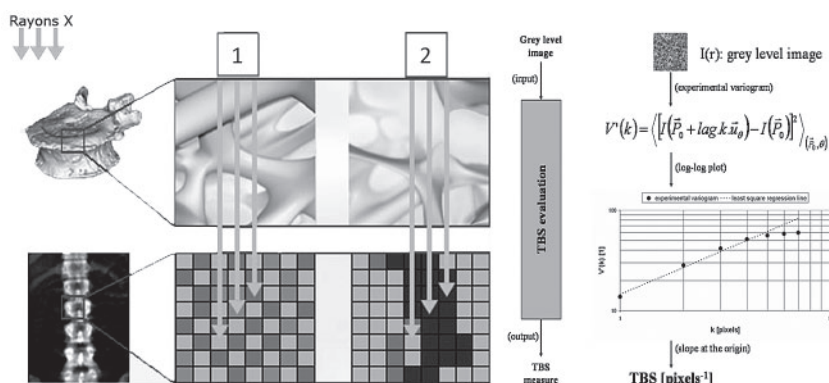
Základem metody je převedení získaného obrazu do různých stupnic šedé barvy, která pak umožňuje rozlišení kortikální a trabekulární kosti. Předpokladem je dostatečná kvalita získaného snímku, resp. počtu pixelů, který tento převod umožní a alespoň částečně přiblíží tuto metodu QCT.

Strukturální analýza kyčle a 3D DXA

Strukturální analýza kyčle (HSA – Hip Structure Analysis) využívá informace o geometrii kostí a rozložení kostní-

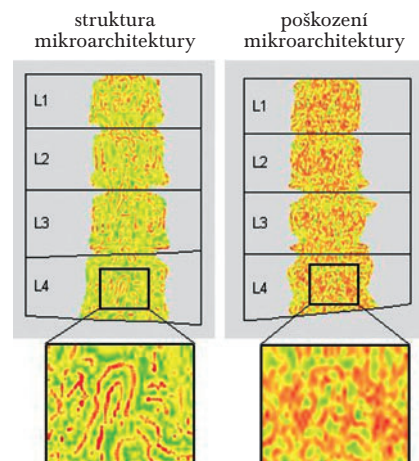
Obr. 1

Znáznornění principu výpočtu TBS. DXA snímek (vlevo dole) je reanalyzován algoritmem založeným na využití experimentálního 2D variogramu snímku (vpravo), který vypočte TBS skóre z lokálních rozdílů intenzity jednotlivých pixelů šedé struktury DXA snímku. V prostřední části snímku je znázorněna analýza zdravé mikroarchitektury kosti (1), kde se vytvoří mnoho místních variací úrovní šedi. V části (2) je znázorněn potom výsledek analýzy degradované kostní mikroarchitektury, kde se vytváří méně variací. Kolorovaný výsledek analýzy je na obr. 2



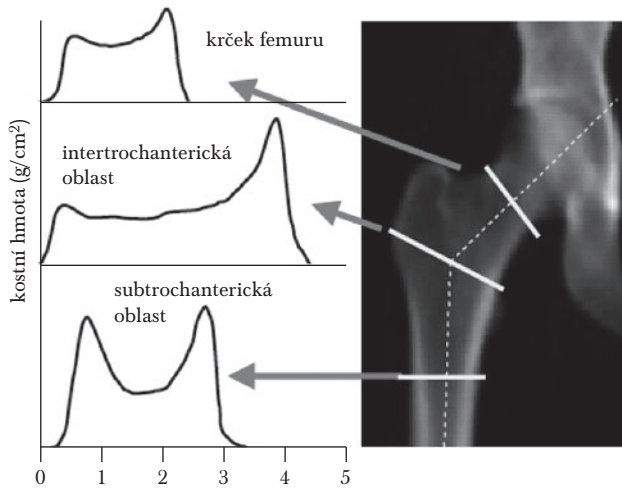
Obr. 2

Kolorovaný výstup TBS po reanalýze DXA snímku. Vlevo je zobrazena páteř se „zdravou“ trabekulární strukturou, vpravo s degradovanou strukturou kosti



Obr. 3a

HSA umožňuje graficky zobrazit rozložení kostní hmoty ve třech zájmových průřezových rovinách – oblasti krčku femuru, intertrochanterické a diafýzy femuru, respektive přesněji v oblasti subtrochanterické, tedy v oblastech, které jsou nejčastěji exponované při pádu pacienta

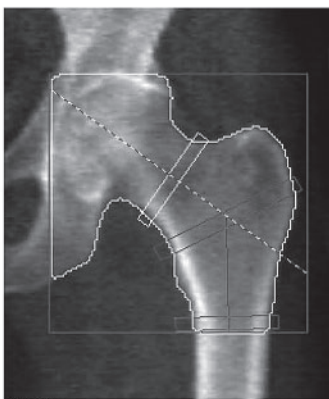


Obr. 3b

Příklad výstupní zprávy z měření HSA. V této zprávě jsou sumarizovány výsledky z měření. Graficky jsou v obrázku znázorněny jednotlivé zájmové oblasti (oblast krčku femuru NN, intertrochanterická oblast IT a oblast diafýzy femuru, resp. oblasti subtrochanterické FS) a v tabulce uvedeny výsledky z měření. Pro každou ze zájmových oblastí se vypočte endokortikální šířka kosti v cm, CSA – příčný průřez vyjádřený v cm², CSMI-moment setrvačnosti průřezové plochy vyjádřený v cm⁴, dále tloušťka kortikálie v cm, modul odporu průřezové plochy Z v cm³ a vzpěrný poměr BR, vše v jednotlivých ortogonálních rovinách zájmových oblastí. Dále je uvedena délka osy kyčle v cm a hodnota kolodíafyzární úhlu ve stupních

Name: HSA_1: HU Patient ID: DOB: 30 March 1930	Sex: Female Ethnicity: White	Height: 156.0 cm Weight: 58.0 kg Age: 75
--	---------------------------------	--

Referring Physician:



Scan Information:

Scan Date: 20 June 2005 ID: A0620050H
Scan Type: f.Left Hip
Analysis: 13 October 2008 11:26 Version 12.7.3
Hip
Operator: FE
Model: QDR 4500C (S/N 49302)
Comment:

HSA™ Results Summary:

Region	Sub Peri. Width(cm)	Endo Cort. Width(cm)	CSA (cm ²)	CSMI (cm ⁴)	Z (cm ³)	Cort. Thick (cm)	BR
NN	3.35	3.05	2.45	2.54	1.26	0.15	13.8
IT	5.11	4.52	3.42	7.83	2.54	0.30	10.4
FS	2.74	1.79	3.37	2.37	1.62	0.48	3.1
Neck Shaft Angle:	127°						
HAL:	107 mm						

ho minerálu, které je uložené ve vyšetření DXA, k výpočtu parametrů, které souvisejí s pevností kosti.

Tento specializovaný software využívá ke zkoumání strukturální geometrie dvou dimenzionálních DXA snímků kyčle. Tato technologie má pomoci lékařům při určování, zda pacientovy biomechanické hodnoty kosti byly změněny (resp. sníženy) natolik, že stav vyžaduje léčbu, nebo pokud je pacient léčen, zda se tyto biomechanické parametry u pacienta zvýšily a kost zesílila. Tato nová funkce představuje významný pokrok v denzitometrii ve srovnání s konvenčními metodami měření BMD kostí, protože zahrnuje další parametry a nikoliv jen průměrné hodnoty BMD měřených oblastí.

Parametry HSA zahrnují stanovení délky osy kyčle, kolodíafyzárního úhlu, plochu příčného průřezu kosti, subperiosteální a endosteální šířky kosti, momentu setrvačnosti průřezu, průřezového modulu, tloušťku kortikální kosti a vzpěrný poměr (tzv. buckling ratio) a jsou měřeny ve třech oblastech proximálního femuru (krčku femuru, intertrochanterické oblasti a diafýzy stehenní kosti) (obr. 3 a, b, c). Tyto parametry byly studovány jako prediktory zlomeniny kyčle [19–25]. Bylo také prokázáno, že faktory, které predikují zlomeninu krčku stehenní kosti a zlomenin v oblasti trochanterické (TR), jsou rozdílné [26–28].

Přirozeným rozšířením softwaru HSA je možné posoudit stehenní kost jako 3D objekt, kterým ve skutečnosti je, a vypočítat jeho skutečné biomechanické parametry v 3D. Tato aplikace bude přístupná na novější generaci denzitometrů Hologic Discovery pro diagnostiku osteoporózy, která využívá při snímání otočné C-rameno. Toto umožňuje provést několik snímků kyčle pod různými úhly a následně z těchto jednotlivých snímků, za pomoci matematických algoritmů a elektronického anatomického atlasu různých typů kyčelních kloubů, sestavit prostorový model. Od této metody se očekává, že bude dávat nejen přesnější obraz kostní hustoty (denzita bude stanovena jako volumetrická veličina a ne plošná, jak je tomu na současných denzitometrech), ale i přesnější údaje o geometrii kosti, resp. o jejích biomechanických vlastnostech, a stane se tak v klinické praxi vhodným nástrojem pro přesnější zhodnocení pevnosti kosti a rizika zlomenin.

Zlomenina kosti vzniká, když napětí v kosti převyšuje její pevnost. Pevnost kosti a vznik zlomeniny kromě BMD závisí na geometrii, biomechanických parametrech kosti a na velikosti a orientaci působící síly. Strukturální inženýrské modely (SEM – Structural Engineering Model) integrují hustotu a geometrické informace vložené do

DXA skenů s dostatečnou přesností. To umožňuje vyhodnotit pnutí v celé kosti a její hodnota je tedy potenciálním kritériem pro predikci rizika zlomenin kyčle. Bylo vyvinuto několik SEM, založených na technice vyvinuté Martinem a Burrem [29], které ukazují vynikající přesnost při stanovení pevnosti kostí prostřednictvím samotné BMD.

Posuzování kalcifikací břišní aorty pomocí DXA s IVA

Pro hodnocení zlomeniny obratle se používá řada zobrazovacích vyšetření, např. tzv. VFA (Vertebral Fracture Assessment), které se liší od radiologického hodnocení zlomenin, protože VFA používá nižší stupeň záření a může detekovat pouze zlomeniny, zatímco tradiční rentgenové snímky slouží k verifikaci komprese, resp. zlomeniny obratlového těla, a mohou objevit i další abnormality kostí, ale i měkkých tkání. VFA je možné provádět v rámci vyšetření duální rentgenovou absorpciometrií (DXA) nebo morfo-metrickou rentgenovou absorpciometrií (MXA). Výrobci též označují tento postup diagnostiky hodnocení obratle dvoufotonovou, resp. jednofotonovou absorpciometrií jako IVA (Instant Vertebral Assessment), nebo také rentgenové hodnocení obratle (RVA – Radiographic Vertebral Assessment) (Hologic), nebo původní dvoufotonové vyhodnocení obratle (DVATM – Dual energy Vertebral Assessment), dříve známé jako laterální sken – LVATM (Lateral Vertebral Assessment), toto označení preferuje GE Medical Systems Lunar (obr. 4).

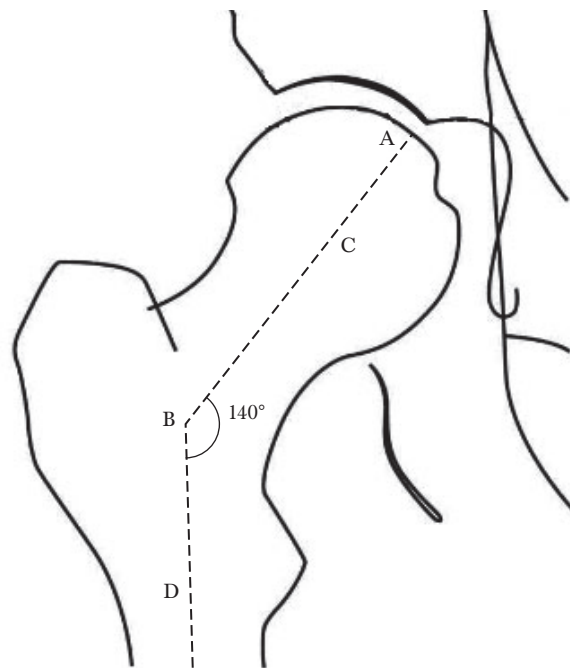
Rentgenové snímky boční páteře a laterální snímky páteře z kostních denzitometrů jsou používány k vizuálním hodnocením. Byla navržena řada klasifikačních systémů, z nichž nejužívanější je semikvantitativní systém podle Genanta. Tento systém hodnotí deformity od I. až III. stupně, kde I. stupeň představuje snížení výšky obratle do 20 % a plynule přechází až do III. stupně, kde je dosaženo 40% snížení výšky obratle.

V tomto dělení lze rozlišit rovněž umístění deformity na obratlovém těle. Například, pokud je ovlivněna pouze přední polovina výšky obratle, je deformace označována jako deformita koncové desky. Pokud jsou deformovány obě přední a střední výšky, jde o klínovou deformaci (wedge). Pokud je deformované celé obratlové tělo, je

zlomenina klasifikována jako tříštivá (crush) deformita. Jakákoliv vertebrální deformita při ztrátě nejméně o 20 % původní výšky je obvykle považována za zlomeninu. Vzhledem k nedostatečně přesnému rozlišení a eventuální přítomnosti rotace obratlů u VFA vzniká problém v inter-

Obr. 3c

Při výpočtu hodnot HSA je možné změřit délku osy krčku C, jde o vzdálenost A-B (HAL vyjádřeno v cm), a kolodiafyzární úhel úhel mezi A-B a B-D, někdy označovaný jako úhel sklonu krčku vyjádřený v úhlových stupních. Na obrázku jsou graficky znázorněny body, které lze odečíst z denzitometru a zároveň software určuje směrodatnou odchylku od normy. Prodloužení délky osy krčku o 1 SD zvyšuje riziko zlomeniny 2,5x, snížení velikosti kolodiafyzárního úhlu riziko zlomeniny zvyšuje, ale nelze jej přesně vyjádřit bez zahrnutí průřezového momentu krčku femuru a zastoupení kortikální a trabekulární kosti v dané oblasti



Obr. 4

Boční laterální sken VFA umožňuje vizuálně identifikovat snížení obratlového těla a vyslovit tak podezření na zlomeninu i v oblastech hrudní páteře, u které se za normálních okolností neprovádí DXA vyšetření



pretaci bočních skenů páteře. Pro diagnózu a tíži deformity, která závisí i na kvalitě provedení včetně zkušenosti popisujícího personálu, je rozhodující RTG snímek, především z forenzních důvodů [30].

Boční snímek páteře pro hodnocení deformit a zlomenin obratlů (IVA) dostupný na denzitometrech Hologic řady DELPHI a Discovery může být využit pro hodnocení míry kalcifikace břišní aorty. Kalcifikace aorty je indikátorem

aterosklerotického postižení koronárních a mozkových tepen a tím zvýšeného rizika kardiovaskulárních a cévních mozkových příhod. Informace o délce kalcifikace zvyšuje ekonomickou užitečnost systému DXA.

Hodnocení vertebrálních zlomenin IVA se stalo cenným a stále více využívaným nástrojem k posuzování přítomnosti zlomenin obratlů. Prevalentní vertebrální zlomeniny předvídají další budoucí zlomeniny nezávisle na jiných rizikových faktorech jako je věk nebo BMD. Možnost hodnotit zlomeniny obratle a kalcifikace v abdominální aortě spojené v rámci jednoho vyšetření spolu s nízkou dávkou záření použitou při IVA scanu a rychlostí snímání (10 až 15 sec) přispěly k nárůstu počtu vyšetření a efektivitě jeho využití.

Vzhledem k očekávané prevalenci zlomenin obratlů, je vyšetření IVA nejčastěji prováděno u žen ve věku 65 let nebo starších. Jde o důležité věkové období, kdy je možno posoudit kardiovaskulární riziko u žen, neboť průměrný věk při prvním infarktu myokardu u žen je 70,4 let [31]. Během vyšetření IVA mohou být záměrně vzaty do analýzy i měkké tkáně před bederní páteří k detekci kalcifikovaných míst v břišní aortě.

Existuje dobrá shoda mezi IVA a bočními RTG pro detekci AAC (Abdominal Aortic Calcification) [32], podobně jako shoda mezi dvěma způsoby detekce zlomeniny obratlového těla [33,34]. To znamená, že DXA může být užita kromě vlastního měření kostní hustoty ke stanovení diagnózy osteoporózy i k měření dalších rizikových faktorů, jakými jsou riziko zlomenin obratlů a riziko kardiovaskulárních chorob. Existuje řada metod pro kvantifikaci AAC [32,35,36]. Jedna rychlá a jednoduchá metoda byla vyvinuta Schousboem, Wilsonem a Kielem [32,37] a je nazývána AAC-8. Softwarové měřtko odhaduje celkovou délku kalcifikace přední a zadní stěny aorty v přední části obratlových L1-L4. Kalcifikace břišní aorty je typicky zobrazená jako lineární tečkování na přední nebo zadní stěně aorty nebo alternativně je zde patrný artefakt vzhledu "broušeného skla". Aby mohl být považován za kalcifikaci, musí mít artefakt lineární hranu korespondující s aortální stěnou. Tento způsob umožňuje nejen identifikaci kalcifikace v břišní části aorty, ale i její další sledování s ohledem na velikost a další vývoj v průběhu léčby.

Obr. 5a

Příklad výpočtu FRAX. Jde o 67letého pacienta, který užíval glukokortikoidy a nebyl si vědom přítomnosti vertebrálních zlomenin. T-skóre v oblasti v krčku femuru odpovídalo -1,4 a při nezaznamenání přítomnosti zlomenin (4 zlomeniny v oblasti hrudní páteře a 3 obratlové komprese) do algoritmu výpočtu FRAX, vychází predikce rizika zlomeniny pro závažnou zlomeninu 8,7 % a pro zlomeninu kyčle 2,1 %

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: UK Name/ID: 430623 About the risk factors ⓘ

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: 67 Y: 1943 M: 6 D: 23

2. Sex Male Female

3. Weight (kg) 83

4. Height (cm) 160

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
Hologic 0.689 T-score: -1.4

with BMD
BMI: 32.4
The ten year probability of fracture (%)

Major osteoporotic	8.7
Hip fracture	2.1

View NOGG Guidance

Obr. 5b

Po doplnění údajů do algoritmu FRAX na základě provedeného RTG snímku, kdy byly verifikovány kromě 4 kompresí v oblasti hrudní páteře, minimálně 3 další komprese v oblasti bederní páteře, vychází predikce rizika zlomeniny pro závažné osteoporotické zlomeniny 13 % a pro zlomeninu v oblasti kyčle se nám posunuje na hranici 3,2 %, což je dolní hranice, kdy je indikována léčba podle anglosaských guidelines

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: UK Name/ID: 430623 About the risk factors ⓘ

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: 67 Y: 1943 M: 6 D: 23

2. Sex Male Female

3. Weight (kg) 83

4. Height (cm) 160

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
Hologic 0.689 T-score: -1.4

with BMD
BMI: 35.2
The ten year probability of fracture (%)

Major osteoporotic	13
Hip fracture	3.2

View NOGG Guidance

DXA jako měření tělesného složení

Body Mass Index (BMI) a měření obvodu pasu nejsou dostatečná, aby přesně definovala obezitu. DXA byla dlouho považována za zlatý standard v přesném měření procenta tuku v těle dané osoby. Nicméně, byl zde nedostatek přesných referenčních údajů, z nichž by se dala definovat zdravá hladina procenta tuku v těle a svalové hmoty. Americké centrum pro kontrolu nemocí "National Health and Nutrition Examination Survey" shromažďuje přesná data o stavbě těla v USA. Tato referenční databáze, shromážděná z celotělových vyšetření DXA Hologic, je navržena tak, aby poskytla informace o přesné diagnóze obezity z DXA.

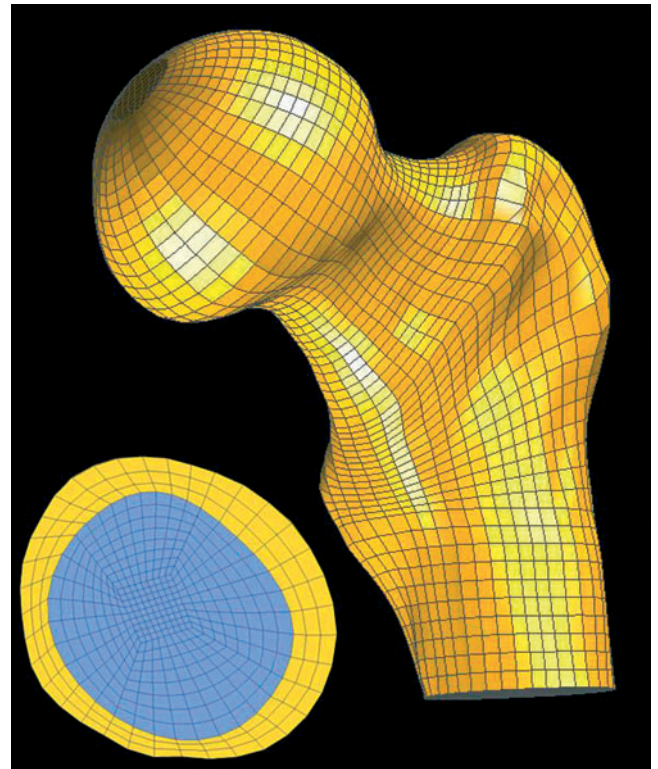
Předchozí studie [38,39,40–48], zkoumající prediktory zdravých kostí referovaly o rozporuplných vztazích v závislosti na místě měření BMD, věku, pohlaví, hormonálním stavu nebo stavu fyzické kondice populace. Váha je brána jako jeden z prediktorů BMD v oblasti kyčle a bederní páteře [38,39,40–43], ale není jasné, zdali tuková hmota (FM – fat mass) [40,41] nebo svalová hmota má větší predikci. Obě hodnoty, resp. jejich poměr se mohou lišit v závislosti na době menstruačního cyklu a/nebo užívání hormonální substituční léčby (HRT) [38,40,41,46]. Ačkoliv studie ukázaly, že periferní kosterní svalová hmota nebo příbuzný index kosterních svalů (RSMI-relative skeletal muscle index) může předvídat celkovou tělesnou svalovou hmotu, jeho schopnost předpovídat variabilitu BMD je nejasná [38,39]. Walsh et al. [38] objevil trend vyššího výskytu sarkopenie u postmenopauzálních žen s osteopenií či osteoporózou a RSMI signifikantně koreloval s celotělovou areální BMD. Na druhé straně tyto výsledky nebyly schopny prokázat, že sarkopenické ženy mají signifikantně nižší areální BMD ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých žen. Přesto Gentil et al. [39] našel signifikantní korelaci mezi areální BMD kyčle a objemem svalové hmoty příslušné dolní končetiny. Je proto nezbytné dále zkoumat příčiny, které determinují tyto vztahy a vliv periferní muskulatury na areální BMD.

Hodnocení desetiletého rizika vzniku zlomenin – FRAX

I když hodnota BMD vysvětluje 70 % variability mechanické odolnosti kosti [49] a snížení hodnoty BMD o jednu směrodatnou odchylku SD, znamená přibližně 2,2x vyšší riziko vzniku následné zlomeniny. Existuje ale rozdílný práh BMD, při němž vzniká zlomenina u žen a mužů (u mužů je tento práh nižší, ale zcela exaktně definován nebyl) [50]. Navíc ve studii NORA [51], Siris et al. prokázala, že daleko vyšší absolutní počet zlomenin vzniká ve skupině s osteopenií než ve skupině pacientů s osteoporózou podle současné klasifikace WHO. Tyto skutečnosti zřejmě odrážejí fakt vyššího počtu pacientů s existující osteopenií, ale především rozdílnost rizikových faktorů v obou sledovaných skupinách, kde BMD představuje pouze jeden z mnoha faktorů vedoucích ke zlomenině. WHO doporučuje hodnocení absolutního rizika hlavních osteoporotických zlomenin nebo pouze proximálního femuru v následujících deseti letech pomocí nástroje FRAX, který má být pomůckou nikoliv doporučeným postupem v rozhodování lékaře pro nasazení léčby u jednotlivého pacienta. FRAX si klade za cíl na základě zhodnocení desetileté pravděpodobnosti kvantifikovat

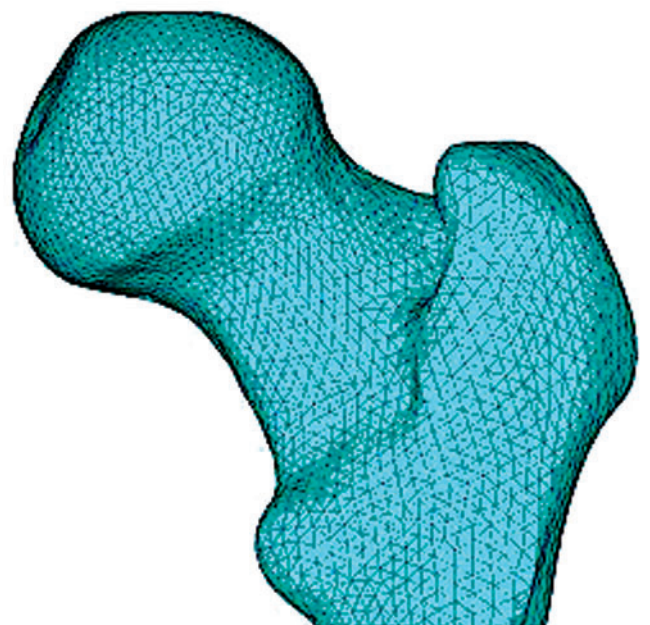
Obr. 6

Na obrázku je znázorněn prostorový výpočtový model použitý pro výpočet napětí metodou konečných prvků (FEM)



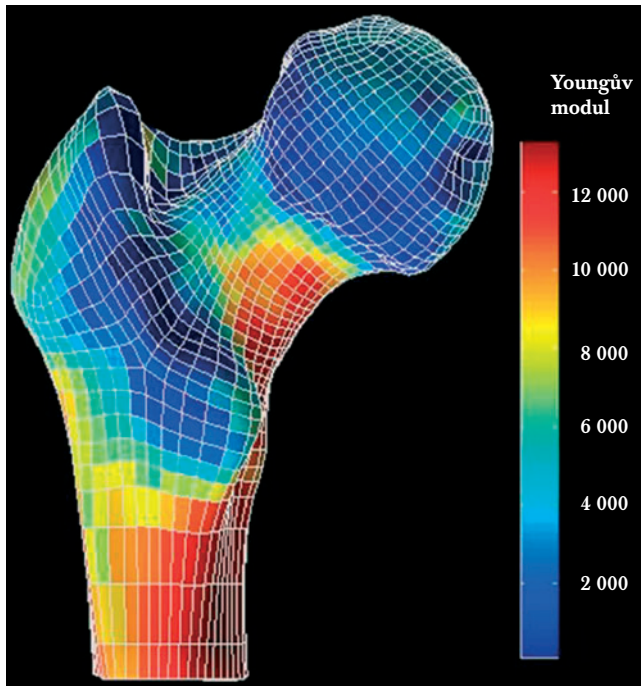
Obr. 7

Výpočtový model se strukturou konečných prvků. Pomocí těchto konečných prvků (osmistěny, tetrahedrony apod.) je vytvořena struktura celého modelu a tyto tvoří základní geometrickou entitu modelu. V jednotlivých uzlových bodech jsou spočítána přemístění a deformace a následně z těchto deformací jsou vypočítána napětí v jednotlivých prvcích a uzlech



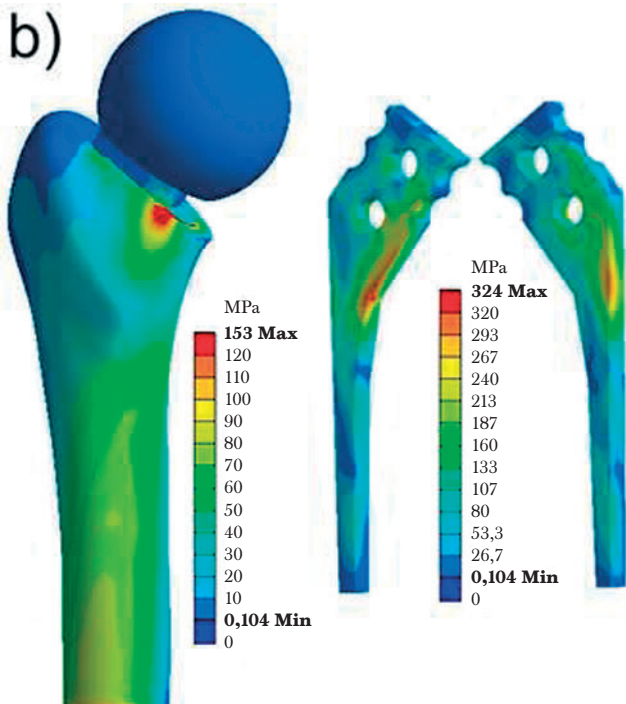
Obr. 8

Rozložení Youngova modulu pružnosti po struktuře konečných prvků (Youngův modul pružnosti reprezentuje materiálové vlastnosti)



Obr. 9

Výsledek výpočtu napětí pomocí FEM v podobě isoploch napětí pro daný krok výpočtu. Barevné isoplochy na povrchu kosti (výpočtového modelu) reprezentují hodnotu napětí v MPa dle teorie von Missese v daném místě. Barevná škála bývá znázorněna na displeji. Obvykle modrá barva reprezentuje místa s nejnižší hodnotou napětí a červená nejvyšší hodnotu napětí



riziko zlomeniny kyčle nebo závažné osteoporotické zlomeniny v dané zemi za předpokladu příznivé životní prognózy pacienta v následujících letech. V tomto výpočtu je zapotřebí zohlednit následující rizikové faktory:

- věk pacienta,
- pohlaví pacienta,
- hmotnost a výšku, resp. hodnotu BMI pacienta,
- prodělaná zlomenina (nezohledňuje ale počet prodělaných zlomenin, konstatuje pouze přítomnost nebo absenci předchozí zlomeniny či zlomenin),
- zlomeninu kyčle v rodinné anamnéze (velmi silný rizikový faktor),
- kouření v době vyšetření – nepočítá se vliv, ani délka předchozího kouření či počet vykouřených cigaret, ani interval od přerušení kouření,
- léčba glukokortikoidy (nezohledňuje se dávka, ani doba léčby),
- jestli pacient trpí sekundární osteoporózou (způsobenou např. nedostatkem vitamínu D, hyperparatyreózou). Nerozlišuje typ sekundární osteoporózy, její tíži či etiologii,
- jestliže pacient požívá alkohol (> 3 jednotky alkoholu denně, kde jednou standardní jednotkou alkoholu se rozumí množství 8 mg čistého alkoholu v alkoholickém nápoji) – jde o orientační posouzení bez vztahu např. k jaterním funkcím,
- zda pacient trpí revmatoidní artritidou – bez kvantifikace tíže a délky trvání choroby.

Důležité je, že FRAX není závislý jen na výsledku měření hustoty kostního minerálu. Při používání výpočtu on-line, je možné zadat výsledky BMD v krčku stehenní kosti. Nejsou-li však tyto informace k dispozici, lze riziko zlomeniny kyčle vypočítat na základě BMI a přítomnosti klinických rizikových faktorů. Dalším přínosem FRAX je možnost kvantifikovat riziko zlomenin ve skupinách, o kterých jsme doposud neměli dostatečné informace, a to zejména u mužů a premenopauzálních žen. FRAX nelze používat u žen a mužů mladších 40 let (obr. 5).

FRAX prozatím není součástí diagnostických guidelines, jde však o užitečný nástroj, který lze využít, pokud není přístup k vyšetření DXA pro identifikaci jedinců vhodných k vyšetření, nikoliv k nasazení terapie. Naopak u lékařů, pracujících s dvoufotonovým celotělovým denzitometrem (DXA) či výsledkem vyšetření, představuje FRAX další nástroj k rozhodnutí o nasazení terapie. Nevýhodou je, že nezohledňuje některá rizika popsaná výše, např. mnohočetné zlomeniny, kumulativní dávku glukokortikoidů, nebo že poskytne nepřesné výsledky v důsledku zadání chybné informace do výpočetního algoritmu. Zároveň samotný systém hodnocení využívající hodnocení typu ano/ne vnáší do výsledku určitou subjektivitu a může být zkreslen snahou lékaře prospět pacientovi předčasným nasazením antiosteoporotické léčby.

Techniky budoucnosti

Biomechanické jevy, jako je stárnutí kostí, se projevují úbytkem kostní hmoty, které připomínají úbytek kosti podobný imobilizaci či vlivům při snížené gravitaci, které mají vliv v mikrogravitaci na pevnost kosti a změnu geometrie

a struktury. Vyšetřování jednotlivých aspektů strukturálních a geometrických parametrů majících vliv na pevnost kostí může vést k lepšímu pochopení mechanismů a rizikových faktorů spojených s konkrétním kostním onemocněním. Studie Armanda a Becka [52] se pokusila zavést výpočtový model, který umožňuje tyto parametry systematicky měnit způsoby, které jsou pozorovány při stárnutí, imobilizaci a jiných strukturálních poruchách. Vstupní údaje, které lze do tohoto modelu vkládat, mohou pocházet z počítačové tomografie (CT) nebo z nových 3D DXA scannerů vyvíjených v APL (Applied Physics Laboratory of Johns Hopkins University).

Třídímenzionální výpočtová analýza pomocí metody konečných prvků (FEM) je k dispozici jako technika, která je schopná komplexně zobrazit geometrii kyčle a distribuci vlastností jednotlivých částí v 3D prostředí a stanovit pomocí matematických algoritmů namáhání a pnutí v kosti. Hlavním úkolem při použití FEM modelu je tvorba kvalitní sítě konečných prvků, nutné pro výpočet a analýzu pevnosti kyčle (obr. 6). Tento výpočtový model je pro každého pacienta individuální a jeho tvorba náročná. Využívají se pro něj údaje získané zobrazovacími metodami. Existují dva společné přístupy pro generování sítě výpočtového modelu FEM:

1. Přímé generování modelu FEM z dat počítačového tomografu (CT) [53].
2. Generování FEM modelu z náhradní geometrie kyčelního kloubu a stehenní kosti, kde se vychází z geometrických dat získaných při CT vyšetření. Takto získaná geometrie vnějšího a vnitřního povrchu se proloží plynulými plochami (konturami) a nahradí matematicky získanými plochami [54] (obr. 7).

První (původní) přístup je automatický, ale obvykle vytváří nerealistické zubaté a nerovné geometrické povrchy či struktury. Pomocí druhého (nového), pracnějšího přístupu jsou generovány hladké geometrické povrchy a struktury. Oba přístupy jsou ale současně dostatečně přesné [55]. Protože tyto postupy byly vytvořeny hlavně pro tvorbu modelů získaných z dat počítačového tomografu (CT), nemusejí být přímo použitelné pro jiné zobrazovací metody, jako je klasická metoda DXA. Vzhledem k tomu, že FEM modely nebyly vytvořeny parametrizací stehenní kosti, nelze zde přímo aplikovat senzitivní analýzu na strukturální a geometrické faktory stehenní kosti. Tyto metody dokážou zobrazit prostorově možné zatížení kosti v prostorovém modelu proximálního femuru (obr. 8). Tato technika bude mít uplatnění i při implantaci endoprotéz (obr. 9).

Závěr

Cílem nových vyšetřovacích technik bylo nalézt metodu, která by umožnila poskytnout informaci nejen o množství kostního minerálu v měřené oblasti, ale rozlišit podíl kortikální a trabekulární kosti. Dalším cílem těchto technik je podat obraz architektury kostní tkáně včetně orientace trabekul se současnou informací o rozložení kostního minerálu ve vyšetřované oblasti. Pozitivní na těchto nových modelech či technikách je snaha jejich implementace do stávajících vyšetření, jako je DXA, RTG a CT s cílem získání většího množství informací nezbytného pro sledování efektu léčby.

Zatím poněkud vážně konkrétní interpretace výsledků pro vyjádření kvantitativní míry absolutního rizika, které by vedlo v doporučený postup.

Existuje ale reálná naděje, že spojením tradičních a dosud používaných technik s novými technologiemi se nakonec docílí stavu, kdy budeme schopni posoudit množství trabekulární kosti, resp. plochu resorpčních povrchů, která je u každého jedince odlišná, a je zcela jistě důležitým atributem pro odhadnutí efektu i sledování nasazené léčby.

Literatura

1. NIH Consensus Statement. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. 2000;17(1):1–36.
2. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser 1994;843:785–795.
3. Hordon LD, Raisi M, Aaron JE, Paxton S, Benneton M, Kanis JA. Trabecular architecture in women and men of similar bone mass with and without vertebral fracture: part I. 2-D histology. Bone 2000;27:271–276.
4. Rice JC, Cowin SC, Bowman JA. On the dependence of the elasticity and strength of cancellous bone on apparent density. J Biomech 1988;21:155–168.
5. Link TM, Majumdar S. Current diagnostic techniques in the evaluation of bone architecture. Curr Osteoporos Rep 2004;2:47–52.
6. Rubin CD. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. Curr Med Res Opin 2005;21:1049–1056.
7. Majumdar S. A review of magnetic resonance (MR) imaging of trabecular bone micro-architecture: contribution to the prediction of biomechanical properties and fracture prevalence. Technol Health Care 1998;6:321–327.
8. Jiang Y, Zhao J, White DL, Genant HK. Micro CT and micro MR imaging of 3D architecture of animal skeleton. J Musculoskelet Neuronal Interact 2000;1:45–51.
9. Chappard D, Guggenbuhl P, Legrand E, Baslé MF, Audran M. Texture analysis of X-ray radiographs is correlated with bone histomorphometry. J Bone Miner Metab 2005; 23(1):24–29.
10. Caligiuri P, Giger ML, Jia H, Doi K, Dixon LB. Computerized radiographic analysis of osteoporosis: preliminary evaluation. Radiology 1993;186: 471–474.
11. Gregory JS, Stewart A, Undrill PE, Reid DM, Aspden RM. Identification of hip fracture patients from radiographs using Fourier analysis of the trabecular structure: a cross-sectional study. BMC Med Imaging 2004;4(4):1–11.
12. Brunet-Imbault B, Lemineur G, Chappard C, Harba R, Benhamou CL. A new anisotropy index on trabecular bone radiographic images using the fast Fourier transform. BMC Med Imaging 2005;5(4):1–11.
13. Ruttimann UE, Webber RL, Hazelrigg JB. Fractal dimension from radiographs or peridental alveolar bone. A possible diagnostic indicator of osteoporosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;74(1):98–110.
14. Samarabandu J, Acharya R, Hausmann E, Allen K. Analysis of bone x-rays using morphological fractals. Medical Imaging IEEE 1993;12:466–470.
15. Prouteau S, Ducher G, Nanyan P, Lemineur G, Benhamou L, Courteix D. Fractal analysis of bone texture: a screening tool for stress fracture risk? Eur J Clin Invest 2004;34:137–142.
16. Vokes TJ, Giger ML, Chinander MR, Karrison TG, Favus MJ, Dixon LB. Radiographic texture analysis of densitometer-generated calcaneus images differentiates postmenopausal women with and without fractures. Osteoporos Int 2006; 17:1472–1482.
17. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey level variations on 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: application to human trabecular bone micro-architecture. Bone 2008;42:775–787.
18. Pothuaud L. Process of interpretation of two-dimensional densitometry images for the prediction of bone mechanical strength. Medical Imaging Computing and Computer-Assisted Intervention -MICCAI 2004:1079–1080.
19. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Gluer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: The study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 1993;8:1211–1217.
20. Gnudi S, Ripamonti C, Gualtieri G, Malavolta N. Geometry of proximal femur in the prediction of hip fracture in osteoporotic women. Br J Radiol 1999;72: 729–733.
21. Michelotti J, Clark J. Femoral neck length and hip fracture risk. J Bone Miner Res 1999;14:1714–1720.
22. Bergot C, Bousson V, Meunier A, Laval-Jeantet M, Laredo JD. Hip fracture risk and proximal femur geometry from DXA scans. Osteoporos Int 2002;13:542–550.
23. Pulkkinen P, Partanen J, Jalovaara P, Jamsa T. Combination of bone mineral density and upper femur geometry improves the prediction of hip fracture. Osteoporos Int 2004;15:274–280.
24. Faulkner KG, Wacker WK, Barden HS, Simonelli C, Burke PK, Ragi S, Del RL. Femur strength index predicts hip fracture independent of bone density and hip axis length. Osteoporos Int 2006;17:593–599.

25. Szulc P, Duboeuf F, Schott AM, Dargent-Molina P, Meunier PJ, Delmas PD. Structural determinants of hip fracture in elderly women: Re-analysis of the data from the EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2006;17:231–236.
26. Duboeuf F, Hans D, Schott AM, Kotzki PO, Favier F, Marcelli C, Meunier PJ, Delmas PD. Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: The EPIDOS Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1895–1902.
27. Gnudi S, Ripamonti C, Lisi L, Fini M, Giardino R, Giavaresi G. Proximal femur geometry to detect and distinguish femoral neck fractures from trochanteric fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002;13:69–73.
28. Partanen J, Jamsa T, Jalovaara P. Influence of the upper femur and pelvic geometry on the risk and type of hip fractures. *J Bone Miner Res* 2001;16:1540–1546.
29. Martin RB, Burr DB. Non-invasive measurement of long bone cross-sectional moment of inertia by photon absorptiometry. *J Biomech* 1984;17:195–201.
30. Blue Cross and Blue shield of Montana. Vertebral Fracture Assessment with Densitometry. Chapter: Medicine: Tests 2009. <https://www.bcbsmt.com/MedReview/Policies/VertebralFractureAssessment/v101.aspx>
31. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC Jr, Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113(6):85–151.
32. Schousboe JT, Wilson KE, Kiel DP. Detection of abdominal aortic calcification with lateral spine imaging using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Dens* 2006;9(3):302–308.
33. Rea JA, Li J, Blake GM, Steiger P, Genant HK, Fogelman I. Visual assessment of vertebral deformity by X-ray absorptiometry: a highly predictive method to exclude vertebral deformity. *Osteoporos Int* 2000;11(8):660–668.
34. Schousboe JT, Debold CR. Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. *Osteoporos Int*, 2006;17(2):281–289.
35. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997;132(2):245–250.
36. Oei HH, Vliegenthart R, Hak AE, del Sol AI, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JCM. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(11): 1745–1751.
37. Schousboe JT, Wilson KE, Kiel D. Comparison of a Simplified 8-Point Scale (AAC-8) with a previously validated 24-Point scale to score abdominal aortic calcification with densitometry or radiography. Presented at ISCD 2006 Annual Meeting, San Diego, CA.
38. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int* 2006;17:61–67.
39. Gentil P, Lima RM, de Oliveira RJ. Association between femoral neck bone mineral density and lower limb fat-free mass in postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2007;10:174–178.
40. Wu F, Ames R, Clearwater J, Gamble GD, Reid IR. Prospective 10-year study of the determinants of bone density and bone loss in normal postmenopausal women, including the effect of hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 2002; 56:703–711.
41. Zhao L-J, Jiang H, Papanian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008;23:17–29.
42. Lee WTK, Cheung AYK, Lau J, Lee SKM, Qin L, Cheng JCY. Bone densitometry: which skeletal sites are best predicted by bone mass determinants? *J Bone Miner Metab* 2004;22:447–455.
43. Coin A, Perissinotto E, Enzi G, Zamboni M, Inelmen EM, Frigo AC, Manzato E, Busetto L, Buja A, Sergi G. Predictors of low bone mineral density in the elderly: the role of dietary intake, nutritional status and sarcopenia. *Eur J Clin Nutr* 2007;62:802–809.
44. Blain H, Vuillemin A, Teissier A, Hanesse B, Guillemin F, Jeandel C. Influence of muscle strength and body weight and composition on regional bone mineral density in healthy women aged 60 years and over. *Gerontology* 2001;47:207–212.
45. Sanada K, Miyachi M, Tabata I, Miyatani M, Tanimoto M, Oh TW, Yamamoto K, Usui C, Takahashi E, Kawano H, Gando Y, Higuchi M. Muscle mass and bone mineral indices: does the normalized bone mineral content differ with age? *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):465–472.
46. Kaptoge S, Dalzell N, Folkard E, Doody D, Khaw KT, Beck TJ, Loveridge N, Mawer EB, Berry JL, Shearer MJ, Dowsett M, Reeve J. Sex hormone status may modulate rate of expansion of proximal femur diameter in older women along side other skeletal regulators. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):304–313.
47. Shih R, Wang Z, Heo M, Wang W, Heymsfield SB. Lower limb skeletal muscle mass: development of dual energy x-ray absorptiometry prediction model. *J Appl Physiol* 2000;89:1380–1386.
48. Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy x-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 2002;76:378–383.
49. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 2003;14(S3):S13–S18.
50. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993;8:567–573.
51. Barrett-Connor E, Weiss TW, McHorney CA, Miller PD, Siris ES. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2009;20(5):715–722.
52. Armand M, Beck TJ, Boyle M, Oden MZ, Voo L, Shapiro R. A semi-automatic technique for generating parametric finite element model of femur from imaging modalities. ASME Summer Bioengineering Conference Key Biscane, USA. 2003; p.29
53. Keyak JH, Meagher JM, Skinner HB, Mote CD. Automated three-dimensional finite element modelling of bone: a new Method. *J Biomed Eng* 1990;12(5):389–397.
54. Lengsfeld M, Schmitt J, Alter M, Kaminsky J, Leppke R. Comparison of geometry-based and CT voxel-based finite element modeling and experimental validation. *Medical Technology and Physics* 1998;20: 515–522.
55. Viceconti M, Bellinger L, Cristofolini L, Toni P. Comparative study of different methods of automatic mesh generation of human femurs. *Medical Technology and Physics* 1998;20:1–10.

Vitamín D – současný stav poznání, účinku a významu v humánní medicíně

P. NOVOSAD¹, P. HRDÝ¹, P. FOJTÍK²

¹Mediekos Labor, s. r. o., Zlín, Osteologické centrum, Zlín

²Centrum péče o zaživací trakt, Vitkovická nemocnice, a. s., Ostrava-Vitkovice

SOUHRN

Novosad P., Hrdý P., Fojtík P.: **Vitamín D – současný stav poznání, účinku a významu v humánní medicíně**

Vitamín D je jedním z nejstarších hormonů, které produkují formy života přes 750 mil. let. Fytoplankton, zooplankton a mnoho živočichů, kteří přicházejí do styku se slunečním zářením, mají schopnost tento vitamín vytvářet. Vitamín D je kriticky důležitý pro rozvoj, růst a udržování při životě od narození až po jeho smrt. V dnešní době probíhá intenzivní výzkum v mnoha medicínských oborech nebo u samostatných klinických diagnóz. Současný medicínský výzkum vitamínu D se považuje za velmi důležitý.

Klíčová slova: vitamín D, metabolismus, hydroxylace, receptor, cílový orgán

SUMMARY

P. Novosad, P. Hrdý, P. Fojtík: **Vitamin D – state-of-the-art knowledge, effect and role in human medicine**

Vitamin D is one of the oldest hormones, having been produced by life forms for over 750 million years. Phytoplankton, zooplankton and most animals that are exposed to sunlight have the capacity to produce vitamin D. In humans, vitamin D is critically important for the development, growth and maintenance of a healthy body, from birth until death. Intensive research is underway in many medicinal disciplines or clinical diagnoses. Current medical research of vitamin D is considered very important.

Keywords: vitamin D, metabolism, hydroxylation, molecular level, receptor, target organ

Osteologický bulletin 2011;16(3):87–95

Adresa: MUDr. Pavel Novosad, Mediekos Labor, s. r. o., Zlín, Osteologické centrum, Antonínova 4464, 760 01 Zlín, e-mail: pnovosad@mediekoslabor.cz

Došlo do redakce: 27. 6. 2011

Přijato k tisku: 12. 8. 2011

Vzhledem k obrovskému rozsahu této problematiky stáli autoři před problémem, jak tuto látku předložit. Jednou formou je odkázat na velmi obsáhlé monografie. Zvolili jsme však formu druhou, velmi zkratkovitě a orientačně podat základní poznatky srozumitelně pro všechny obory. I přes maximální zhuštěnost textu je třeba jej rozdělit do tří částí. Moderní monografie pak budou udány v literatuře.

I. ČÁST: Historie, intermediární metabolismus, genetické zprostředkování a transkripce účinku vitamínu D

II. ČÁST: Základní negenové a neklasické účinky vitamínu D

III. ČÁST: Základní účinky na jednotlivé orgány, onemocnění a základní využití poznatků o vitamínu D v diagnostice a terapii, včetně nových analogů vitamínu D

Celá problematika je rozdělena do 37 kapitol. Literatura je udávána u každé části.

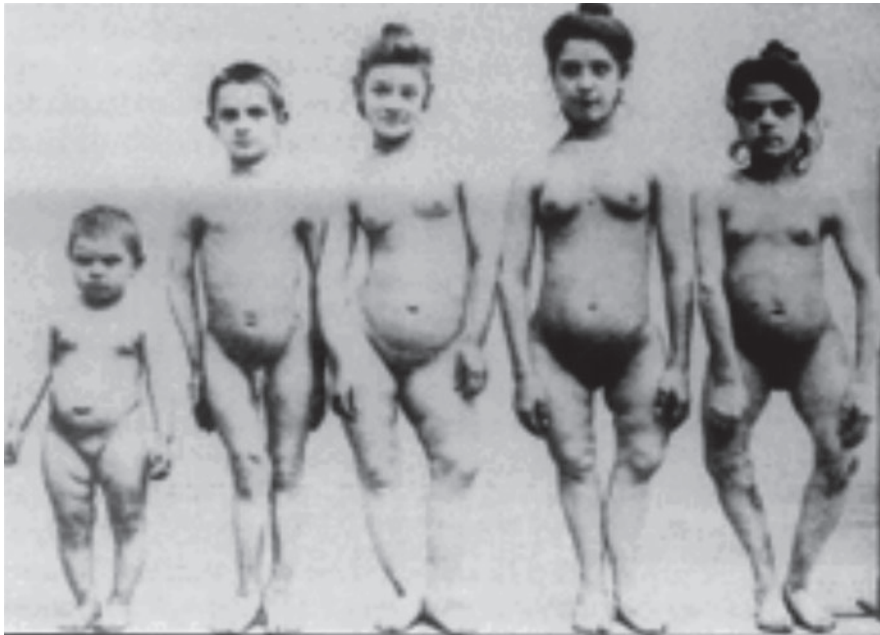
Historie vitamínu D

Studium vitamínu D a jeho role ve fyziologii živého organismu je jedním z nejdůležitějších okamžiků výzkumu fyziologie v II. polovině 20. století. Vedlo k objevu příslušného receptoru (vitamín D receptor VDR) a interakcí s transkripčním intercelulárním mechanismem v cílových buňkách, jeho efektů v regulaci růstu a diferenciaci některých specializovaných buněk, což má velký význam v současné onkologii.

Dále bylo studium vitamínu D velkým impulzem ke studiu regulací cytochromem P-450, který obsahuje různé enzymy, a v neposlední řadě k syntéze širokého spektra analogů vitamínu D. A tak od principu léčení křivice v 19. století

Obr. 1

Rodina trpící křivicí z roku 1910. Paříž.
Us Nationale Library of medicine 2007.
Wikipedia <http://www.nlm.nih.gov/exhibition>



Obr. 2

Anterioposteriorní pohled na 2letého
chlapce s křivicí. M. L. Richardson,
Bild Rachitis 2004.
Wikipedia de: Bild: Rachitis.jpg.



Obr. 3

Děti s vrozenou křivicí. Převzato ze J. F. Rosen et al.
J Pediatr 1979;94:729–735.



vede cesta k výzkumu jedné z nejdůležitějších látek použitelné k terapii mnoha nemocí dneška [6].

Onemocnění Rickets (rachitis, křivice) (*obr. 1*) byla poprvé popsána v roce 1645 Whistlerem. Křivice je nemoc způsobená nedostatkem vitamínu D, Ca a fosfátů. Tento nedostatek vede k měknutí a oslabení kostní tkáně. Osteomalacie je nalezena pod stejným obrazem, kde výsledkem je také zmenšená mineralizace osteoidu kosti.

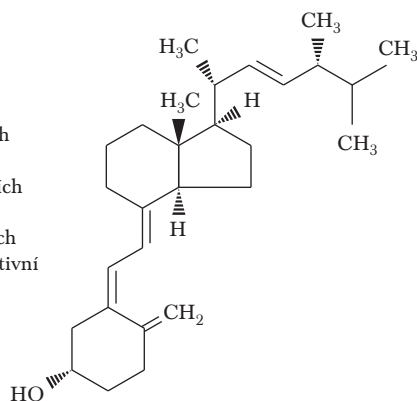
Termín rickets je odvozeno od anglického slova wricken, které znamená zkroutit nebo podvrtnout. V některých evropských zemích se nazývá tato nemoc také Anglická nemoc, protože všeobecným populačním medicínským problémem se stal tento problém ve velkých britských městech. To bylo v době industriální revoluce v 19. století. Křivice se podle definice nalézá pouze u dětí před uzavřením růstových plotének, zatímco osteomalacie se projevuje v každém věku. Některé děti mohou mít osteomalacii, zatímco křivice u dospělých je prakticky vždy špatná diagnóza [3,5]. Klasické změny na skeletu jsou na *obr. 2*, přehled rtg změn udává P. Renton [45]. Křivice může být i geneticky vrozená. V průběhu poznávání mechanismu vzniku se deklarují D-dependentní křivice typu I (VDDR-I), D-dependentní křivice typu II (VDDR-II), pseudo-vitamín D deficitní křivice typu II (PDDR-II), calcitriol-rezistentní křivice nebo vrozená vitamín D rezistentní křivice (HVDRR), kde se velmi často, ale ne vždy nalézá alopecie. Základním defektem je vždy ztráta syntézy, nebo reakce na 1,25(OH)2D3. Tedy vrozená rezistence na vitamín D (*obr. 3*) [6,7,8,44].

Jako prevence nebo léčba u negenetické formy se empiricky provádělo léčení rostlinami a olejem z tresčích jater (cod liver oil). To pak vedlo k objevu aktivního principu vitamínu D. Co se týká potravin, nově bylo u některých exotických hub nalezeno významné množství vitamínu D. Asi

Obr. 4

Chemická struktura Ergocalciferolu. Upraveno dle AM Parfitt et al. Am J Clin Nutr 1982;36,1014–1031.

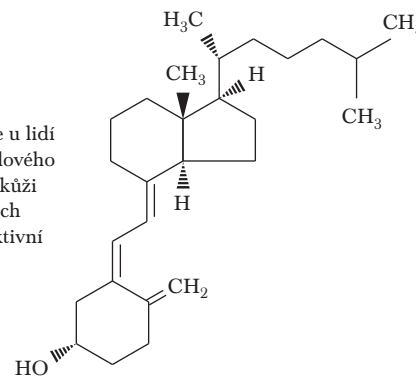
- vitamín D₂
- přítomný ve vybraných multivitaminěch a potravinových zdrojích
- biologicky inertní
- konverze (OH) v játrech a ledvinách vytváří aktivní formu
- D₂ je podstatně méně potentní než D₃



Obr. 5

Chemická struktura Cholecalciferolu. Upraveno dle AM Parfitt et al. Am J Clin Nutr 1982;36:1014–1031.

- vitamín D₃
- přirozeně se vyskytuje u lidí
- je tvořen akcí ultrafialového světla z prekurzorů v kůži
- konverze (OH) v játrech a ledvinách vytváří aktivní formu



nejznámější je u nás Shitake 129 I.U., Portabella 493 I.U., resp. Maitake 943 I.U. (vše na 84 g). Některé z nich musí ale napřed projít UV ozářením [21].

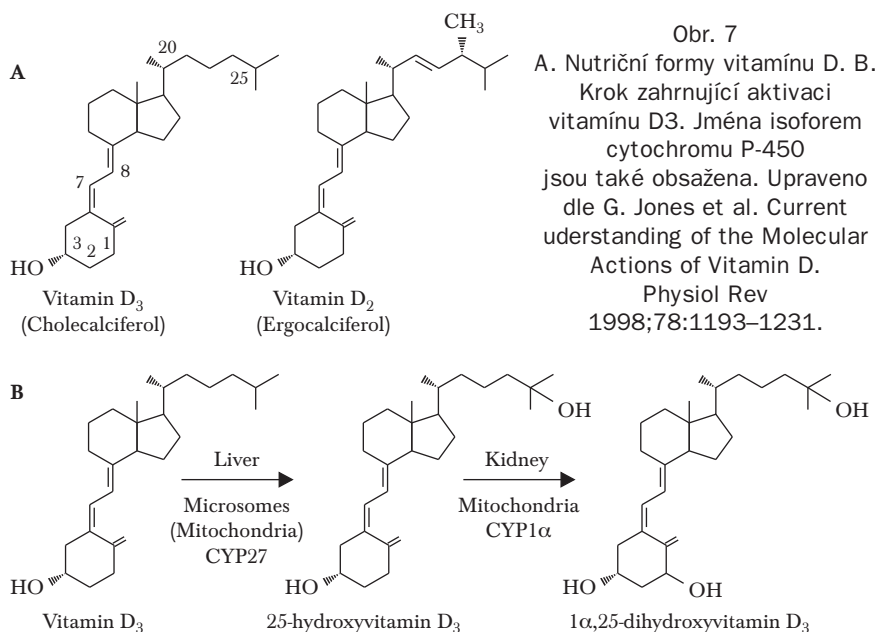
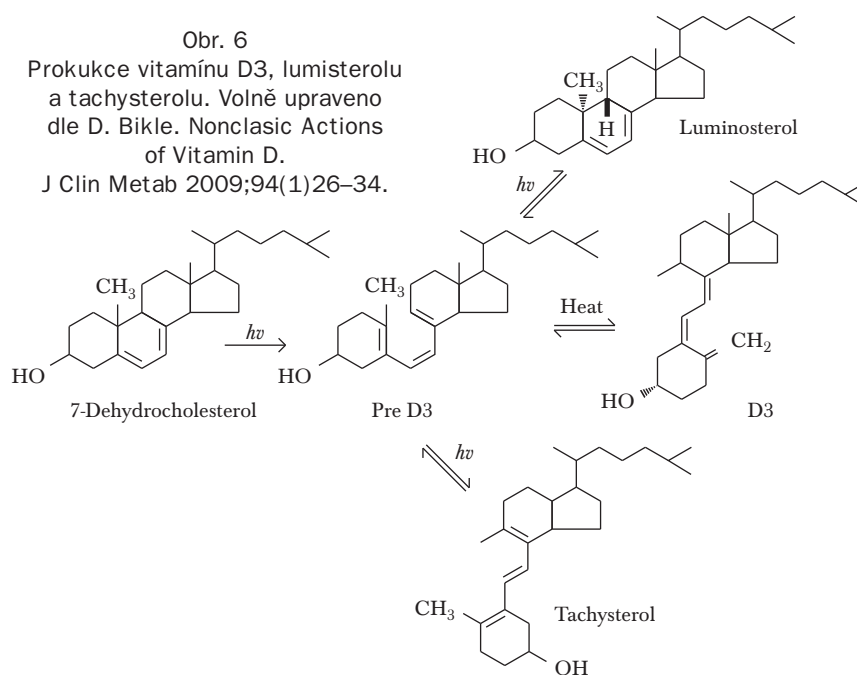
Intermediární metabolismus vitamínu D

Vitamín D se vyskytuje ve dvou formách. Formě D₂ (obr. 4) a formě D₃ (obr. 5), které se liší chemicky svým bočním řetězcem. Vitamín D₂ je získáván pouze z rostlin. Vitamín D₃ se vytváří i v lidském organismu a získává se z několika málo potravin. Z technického hlediska vzato vitamín D není vlastně vitamín, ale steroidní hormon. Jeho jméno je vzato z v tucích rozpustných prohormonů. (Substance, které jsou prekurzory hormonů a mají vlastní malou hormonální aktivitu.) [43]

Biologická aktivita D₂ a D₃ byla v poslední době studována na univerzitě ve Wisconsinu [13]. Probandům byl podáván D₂, resp. D₃ 50 000 I.U. měsíčně/denně, stejná dávka 1x měsíčně nebo placebo. Počáteční plazmatické koncentrace kalcidiolu v nich nepřevyšovaly 30 ng/ml. Compliance pacientů byla mezi 91,8–98,7 %. Po denním podávání bylo zvýšení u vitamínu D₃ o 32 % a 29 % po podávání měsíčním a u vitamínu D₂ 21 % po denním, resp. 11 % po měsíčním podávání. Závěr této studie znamená signifikantní rozdíl mezi podáváním vitamínu D₃, resp. D₂ ve smyslu zvýšení 25(OH)D₃ vitamínu v krevním řečišti. Vitamín D₃ je proto více efektivní ve vlastní léčbě. Zmíněné boční řetězce ovlivňují jejich vazbu na proteinové nosiče.

Vitamín D₃ vzniká ze 7-dehydrocholesterolu (obr. 6) UV zářením rozsahu

Obr. 6
Prokukce vitamínu D₃, lumisterolu a tachysterolu. Volně upraveno dle D. Bikle. Nonclassical Actions of Vitamin D. J Clin Metab 2009;94(1)26–34.



270–300 nm (UV záření typu B). Rozbitím B kruhu na formu preD3- pak izomerizuje tepelnou energií na D3 a dlouhodobým permanentním UV zářením na tachysterol a lumisterol. Tyto metabolity se mohou v noci zase vrátit do výchozí chemické formy, a mohou tak částečně doplňovat depo D3. Definované záření lze zachytit na kůži filtrem vyšším jak st. 3.

Metabolická aktivace vitamínu D3 je provedena specifickým cytochromem P-450, který obsahuje enzymy vitamínu D3-25hydroxylázu (CYP27). Je předpokládán také jiný cy-

tochrom a to v hepatocytu a 25 hydroxyvitamín D-1alfa-hydroxyláza (CYP1alfa) v renálním proximálním tubulu (obr. 7) [38]. Obě známé hydroxylázy jsou umístěny na vnitřní mitochondriální membráně těchto buněk (obr. 8).

Syntéza v játrech je regulována velmi volně, zatímco syntéza 1,25(OH)2D3 renální alfa-hydroxylázou je regulována přísně hladinou 1,25(OH)2D3, kalcie a faktorem FGF 23 (Fibroblast growth factor). Celý systém je pak ještě nadřazeně regulován parathormonem.

Třetím vitamínem vztaženým k enzymům obsaženým v cytochromu P-450 je 24,25-hydroxyvitamín (D-24 hydroxyláza (CYP24)). Zpočátku se myslelo, že je přítomen pouze v ledvině a byl zahrnován toliko do metabolismu 25-OH-D3 na 24,25-dihydroxyvitamín D3-24hydroxylázou (obr. 9).

24-hydroxylace byla nejprve izolována jako 1.24.25(OH)D3. Ale následně se ukázalo, že se objevuje ve všech cílových tkáňových buňkách pro vitamín D zahrnující erythrocyty, osteoblasty, keratinocyty a buňky parathyreoidey. Dnes je známo, že CYP24 používá 1,25(OH)2D3 také jako substrát, protože CYP24 je široce distribuován v lidském organismu a je striktně indukován v cílových buňkách 1,25(OH)D3 a preferuje 1,25(OH)2D3 jako substrát před 25-OH-D3. Jeho role se jeví jako začátek katabolismu. Enzym CYP 24 katalyzuje několik kroků katabolické degradace znám jako C-24 oxidační cesta, která začíná 24-hydroxylací, kulminuje biliární exkreční formou kyseliny calcitriolové (obr. 10) [10].

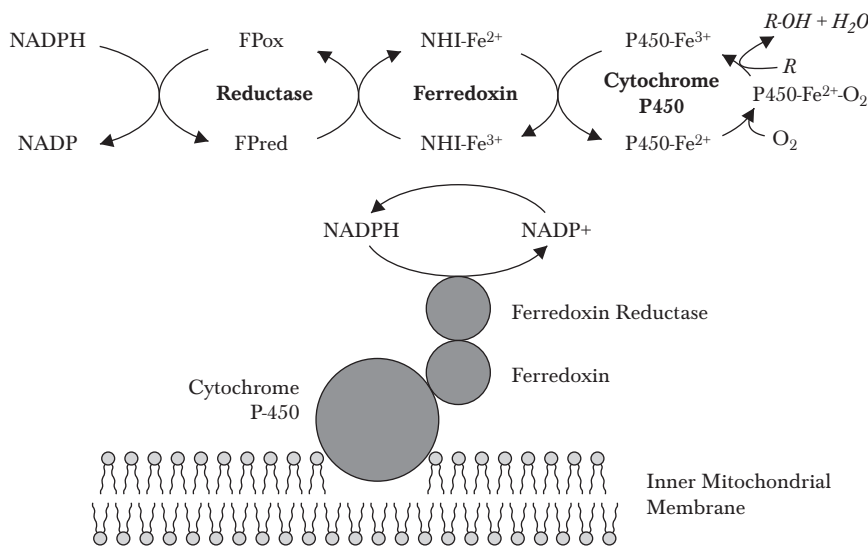
Z toho je zřejmé, že syntéza a degradace 1,25-(OH)2D3 je těsně spojená a tento fakt vyžaduje jemnou regulační hormonální regulaci na buněčné úrovni a to je důvod pro vysoké a specificky jemné sladění P-450 cytochromů právě z těchto důvodů [17,28].

Metabolity vitamínu D jsou transportovány v krvi vázané na proteiny. Převažuje vazba na vazebný protein (vitamín D binding protein, DBP) a albumin. Velmi nepatrná část cirkuluje jako „free forma“ DBP představuje asi (85–88 % vazebné kapacity) a albumin (12–15 %). Ve volné formě je cca 0,03 % 25OHD a 24,25(OH)D a 0,04 % 1,25(OH)2D3 [42].

DBP jsou známy jako skupina specifických globulinů (Gc-globulinů). Jsou známy 3 polymorfismy, které v organismu alternují přenosnou funkcí DBP a to bílkovina o hmotnosti

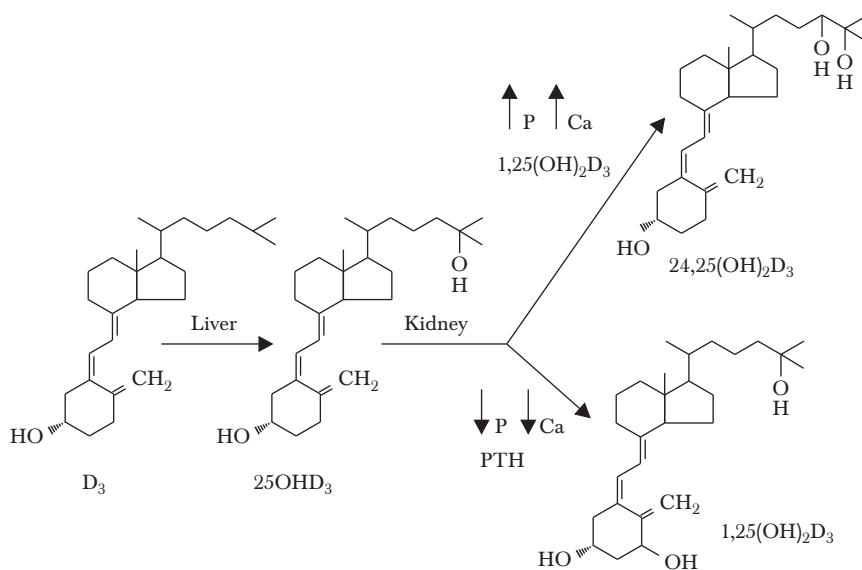
Obr. 8

Řetěz elektronového transportu pro mitochondriální steroidní hydroxylázy a koncept uspořádání komponent mitochondriálního cytochromu P-450. Upraveno dle G. Jones et al. Current understanding of the molecular Action of Vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78:1193–1231.



Obr. 9

Proces ukazující počátek katabolismu účinkem 24-hydroxylázy. Volně zpracováno dle G. Makin et al. Target cell metabolism of 1,25 dihydroxyvitamín D3 to calcitriol acid Evidence for a pathway. *Biochem J* 1989;262:173–180.



58 kDa se 458 aminokyselinami, které jsou homologní k albuminu a alfa fetoproteinu (AFP) (40 % na úrovni nukleotidů a 23 % na úrovni aminokyselin.)

DBP podobný albuminu a AFP nejsou exkluzivně tvořeny v játrech, ale obsahují je také ledviny, tuk a testes. Ačkoli transport vitamínu D může být hlavní vlastností této bílkoviny, DBP má vysokou afinitu i k aktinu a může sloužit jako odstraňovač aktinu, který se uvolňuje z mrtvých buněk. DBP slouží také jako aktivátor makrofágů a osteoklastů [32].

Vitamín D necirkuluje dlouhou dobu v krevním řečišti, ale je téměř bezprostředně předán do jater k další metabolizaci, nebo do tukové tkáně k uskladnění.

U lidského organismu může vitamín D v zásobním depu přetrvávat po měsíce nebo dokonce roky. V játrech pak bezprostředně dochází k prvnímu kroku aktivace zvláště 25-hydroxylaci. První nálezy ukazovaly na to, že tato aktivace může probíhat pouze v játrech, ale později byly zjištěny podobné metabolické aktivity ve střevě a ledvinách [27].

Nosné bílkoviny se mohou snížit na velmi nízké hladiny u enteropatie, která se někdy vyskytuje u nefrotického syndromu. Nosné bílkoviny pro vitamín D mohou být sníženy až na velmi nízké hladiny. Takto tedy nemoci jater, ledvin a střevní choroby mohou mít za následek snížené hladiny vitamínu D, ale nemusejí být znát příznaky deficitu vitamínu D, protože koncentrace jejich volné frakce může být normální.

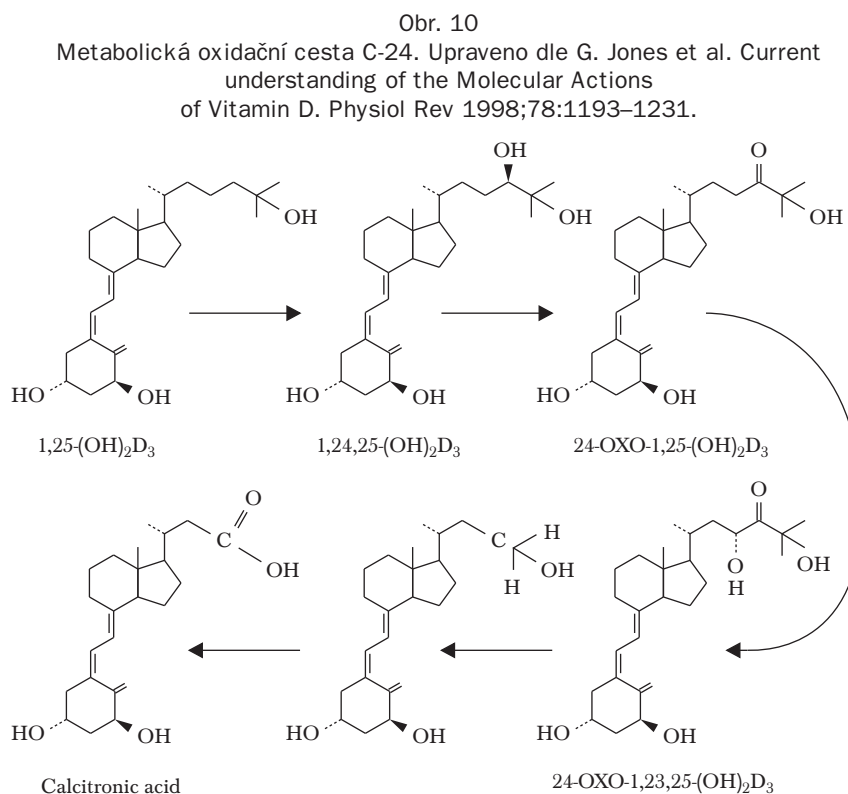
V souhrnu přehledu základního biochemického metabolismu můžeme říci následující (obr. 11):

Vitamín D₃ je přednostně zachytáván a transportován z kůže prostřednictvím DBP. Játra a i jiné tkáně metabolizují vitamín D buď z kůže, nebo z gastrointestinálního traktu (GIT) na 25OHD, který je hlavně v ledvinách hydroxylován na 1,25(OH)₂D, ačkoli tuto enzymatickou aktivitu mají také kožní keratinocyty a makrofágy. 1,25(OH)₂D vitamín je základní hormonální forma vitamínu D, která je zodpovědná za jeho biologickou aktivitu.

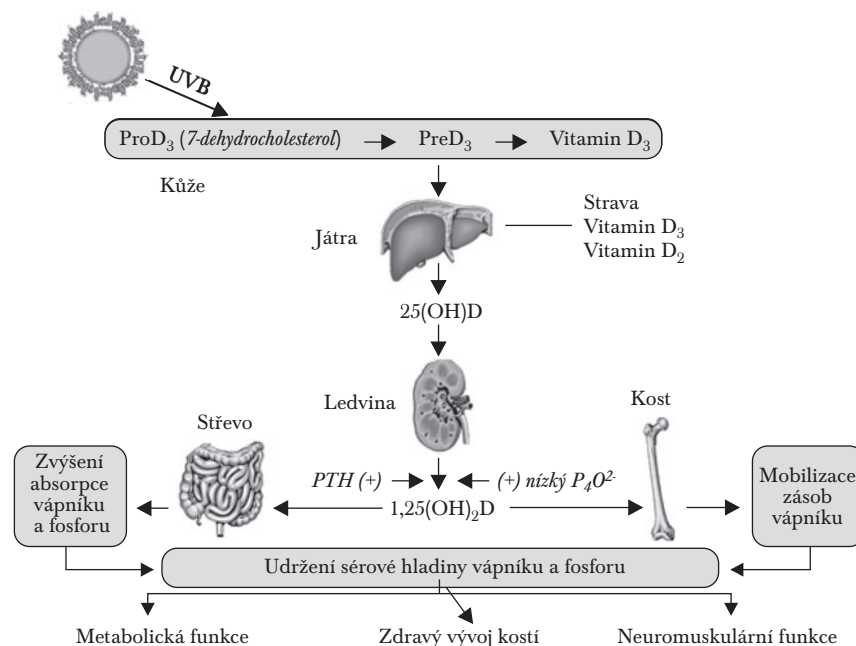
Přesto jako míra vitamínu D v krvi je měřen 25OHD₃ vitamín. Důvody jsou jednak biologický poločas, poločas vitamínu 25(OH)₂D₃ je 15 dnů, jednak tvoří rovnováhu intra - extracelulární. 1,25(OH)₂D₃ je velmi labilní,

jeho poločas je jen 15 hodin. Produkce 1,25(OH)₂D₃ v ledvinách je kontrolována a stimulována parathormonem a inhibována Ca a fosfáty a faktorem FGF23.

Tvorba vitamínu 1,25(OH)₂D₃ může probíhat ale i mimo ledviny. Extrarenální produkce vitamínu 1,25(OH)₂D₃ je odlišná. Hladina vitamínu D se zvyšuje působením cytokinů



Obr. 11
Souhrnný pohled na metabolismus vitamínu D. Volně upraveno dle M. F. Holick. *Int.* 1998; [supl.2], 24-25.



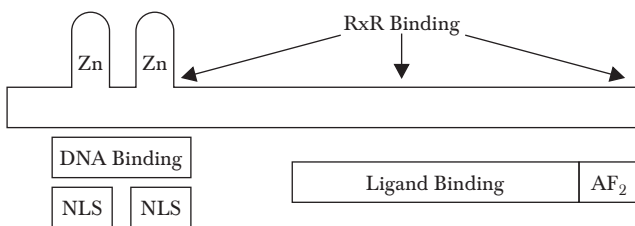
Obr. 12

Tří dimenzionální struktura receptoru vitamínu D. Převzato ze P. Rotkiewitz, W. Sicinska, A. Kolinsky, HF DeLuca. Model of three-dimensional structure of vitamin D receptor and its binding mechanism with 1-alpha-25 dihydroxyvitamin D3. *Proteins* 2001;44:188–191.



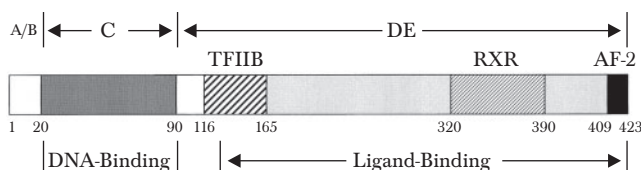
Obr. 13

Základní schéma struktury receptoru vitamínu D (VDR). Volně upraveno dle RM Evans. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988;240:889–895.



Obr. 14

Podrobné schéma domén, ze kterých je VDR složen, a jejich kvantitativní rozložení. Upraveno dle MG Rosenfeld, VV Lunnyak, CK Glass. *Sensors and signals a coactivator (corepresor) epigenetic code for integrating signal dependent programs of transcriptional response.* *Genes* 2006;20:1405–1428.



jako TNF tumor necrosis alfa TNF a interferonem gama (IFN) [42].

Snížení hladiny 1,25(OH)D se děje snížením hladiny v buňkách, a to buď omezením produkce, nebo zvýšením stimulační katabolismu 1,24 hydroxylázy, která je vyvolána indukcí enzymu CYP24A. 1,25(OH)2D3 je hydroxylován na 24. pozici, a tím je vlastně zahájen katabolismus tohoto aktivního metabolitu. To zároveň slouží jako velmi důležitá zpětná vazba u případné toxicity vitamínu D. Další katabolických metabolitů pak nacházíme v organismu prakticky několik, což je vlastně jedna z limitujících podmínek pro laboratorní stanovení a prozatím praktické nemožnosti standardizace a unifikace různých laboratorních metod. U makrofágů je enzym CYP24A buď zcela chybějící, nebo částečně defektní. U některých granulomatózních onemocnění, jako je sarkoidóza, se tak můžeme setkat s hyperkalcemií a hyperkalciurií způsobenou elevací 1,25(OH)2D3 vitamínu [24].

Biologické zprostředkování aktivity vitamínu D

I. Forma genové hormonální aktivity, kdy kalcitriol je ligandem pro transkripční faktor receptoru vitamínu D (VDR).

II. Negenová aktivita

Dělí se ještě na účinky kalcemické a nekalcemické.

I. Genová hormonální aktivita

VDR, jehož krystalografický obraz můžeme vidět na obr. 12, byl objeven v roce 1969 a sekvenován v roce 1987. VDR je členem velmi rozšířené rodiny nukleárních hormonálních receptorů, který zahrnuje receptory pro glukokortikoidy, mineralokortikoidy, pohlavní hormony, thyroïdní hormony a metabolity vitamínu A, retinoidy a složky cholesterolového metabolismu jako žlučové kyseliny, isoprenoidy, mastné kyseliny a eicosanoidy (arachinoidy) [11,41]. Tato široká škála této rodiny nemá známý ligand, a proto je známa jako „orphan receptors“ (neboli sirotčí receptory – což znamená, že pro jednotlivé receptory nebyly definovány příslušné ligandy). Proto se také VDR nazývá ligand-aktivující transkripční faktor [12]. Tento receptor je velmi rozšířen do různých tkání jako klasická cílová tkáň pro vitamín D. Těchto cílových tkání je víc jak 150 [15].

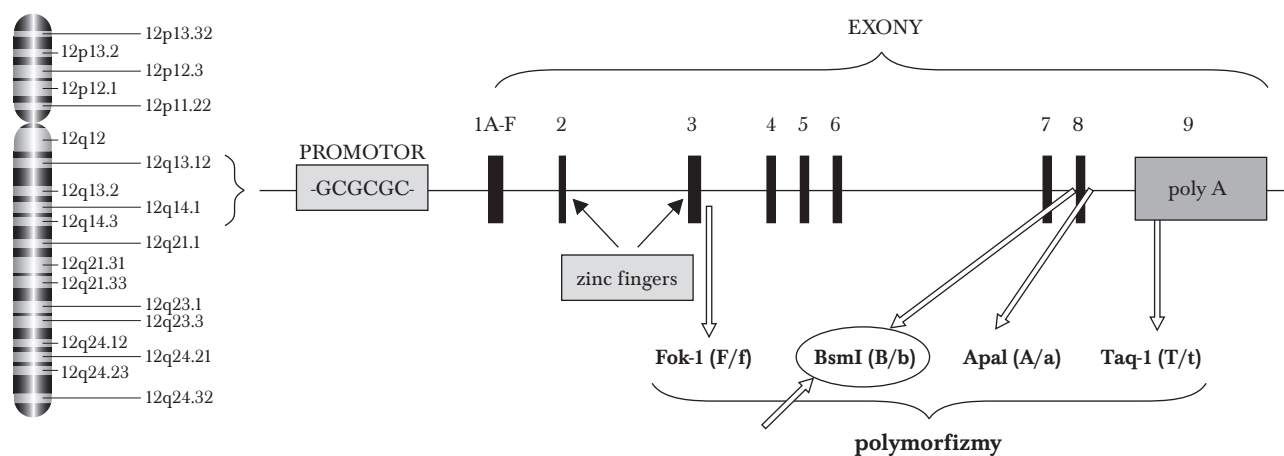
Struktura receptoru vitamínu D

VDR je molekula přibližně o hmotnosti 50–60 kD. U jednotlivých živočišných druhů se liší. U krysy má 423 aminokyselin a u člověka má 4 aminokyseliny navíc na NH2 zakončení. Základní struktura je ukázána na obr. 13. VDR má v porovnání s ostatními nukleárními receptory velmi krátkou N terminální doménu. Jako ostatní nukleární receptory může být VDR rozděleno do několika funkčních domén. Rozdělení těchto domén je ukázáno na obr. 14.

Na NH2 konci je zkrácená doména 20 aminokyselin, jejíž funkce dodnes není pro funkci VDR zcela jasná. Poté následuje DNA – vazebná doména nazývaná C doména, která je umístěna mezi 20.–90. aminokyselinou. D – neboli závažná doména je umístěna přibližně mezi 90.–130. aminokyselinou. Následuje COOH terminální E, neboli ligand vazebná doména mezi 130–423 aminokyselinami.

Obr. 15

Lokalizace a struktura genu se základními typy polymorfismů. Vlastní úprava pro prezentaci: Genetic checkup VDR, ESR1, and LRP5 of patients from osteological centre Zlin, Frequency of their disorders and observed relations to basic osteological parameters. P. Hrdý, P. Novosad, P. Fojtík, R. Richterová, A. Boday. ECCEO11-IOF European Congress Valencia, 2011Summ. P-365.



Ligand vazebná doména je bílkovina proteinu odpovídající za nejvyšší afinitu ligandu pro dimerizaci s RXR (Retinoid X Receptorem) a za vazbu na transkripční faktor [11]. Základní struktura je ukázána na *obr. 13 a 14*. Lidský VDR má dvě potenciální reakční místa.

Nejběžněji je NH₂ doména částí navazující DNA. Tato doména je komprimována ve dvou ZN proužcích. Jejich název je odvozen z cysteinu této protáhlé aminokyseliny, která formuje tetra komplex se Zn způsobem, který připomíná smyčku, nebo proužek aminokyselin se zinkovým komplexem na její proximální bázi (N-terminál).

Jeden zinkový proužek umožňuje specifickou DNA vazbu na VDR, zatímco druhý zinkový proužek poskytuje nejméně jedno místo na dimerizaci VDR na X receptoru retinoidu (RxR) [16]. Druhá polovina molekuly je ligand vázající doména, oblast zodpovědná za vazbu 1,25(OH)₂D₃, ale která také obsahuje oblasti nezbytné pro heterodimerizaci na RxR. Na C-terminálním konci je hlavní aktivizační doména AF-2, která je kritická pro vazbu koaktivátoru, jako je steroidní receptorový koaktivátor (SCR) a protein interagující s vitamínem D (DRIP).

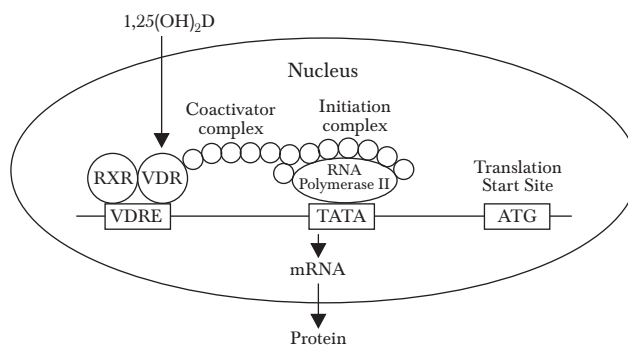
Retinoid X Receptor (RXR)

Důležitá role zde připadá RXR (Retinoid X Receptor). RXR byl izolován asi před 15 lety a jeho iniciační funkce byla neznámá [36]. Později se zjistilo, že RXR hraje klíčovou roli ve vazbě na DNA u některých různých receptorů zahrnujících také VDR [18,40]. Bez přítomnosti RXR je zřejmé, že žádný z receptorů nevytváří odpovídající vazbu k danému prvku. Jako ostatní receptory může být i RXR rozčleněn na funkční doménu NH₂ terminální A/B doménu a C doménu, která se váže na DNA a COOH terminální doménu, která se váže na ligand a aktivuje transkripci [29,39].

Zde musí být poznamenáno, že závěsný region a ligand vázaný region je někdy nestejný, analyticky nejistý a hodně odvislý od analytické metody. DNA vazebný konec a RXR můstek byly zkoumány krystalograficky a bylo konstatováno, že prostorově se na sebe váží v pravém úhlu. Jinak struk-

Obr. 16

Základní struktura transkripčního mechanismu VDR. Volně upraveno dle JCG Blanco, IM Wang, et al. Transcription factor TFIIIB and the vitamin D receptor cooperatively activate ligand – dependent transcription. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:1535-139.



tura VDR je dnes velmi podrobně definována, nejasnosti jsou v otázkách intracelulární regulace.

Dnes se předpokládá, že VDR na celulární úrovni signalizuje pozastavení růstu, signalizaci anebo indukci apoptózy. VDR se jako heterodimer váže s RXR s vysokou afinitou na vitamín D reagující elementy (VDRE) v promotorech cílových buněk. Kromě toho některé nukleární koaktivátory (SRC-1, DRIP) vykazují interakci s VDR a možnost jeho transkripční aktivity [14].

Poslední část konce VDR, která je označena AF-2 je kritické místo pro transkripci. Ztrátou nebo poruchou této části ztrácí ligand vazebnou část afinity, která je právě pro transkripci nezbytná. AF-2 je kritická pro vazbu koaktivátoru (SCR) a protein reagující s vitamínem D (DRIP) [19,20]. Při studiích mutací homologního receptoru v této oblasti jsou nacházeny změny. Za jeden z nejčastěji doporučovaných v evropské populaci z tohoto pohledu se pokládá BsmI [33] (*obr. 15*), který také intenzivně sledujeme na naší populaci.

35. Feldman DF, Glorieux H, Pike W. Vitamin D. San Diego, CA: Academic 1999; pp 1–1285.
36. Jin CH, Pike JW. Human vitamin D receptor-dependent transactivation in *Saccharomyces cerevisiae* requires retinoid X receptor. *Mol Endocrinol* 1996;10: 196–205.
37. Lohnes D, Jones G. Further metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in target cells. *Proceedings of the First international Congress on Vitamins and Biofactors in Life Science. J Nutr Sci* 1992; *Vitaminol. Special Issue*: pp 75–78.
38. Madhok TC, DeLuca HF. Characteristics of the rat liver microsomal enzyme system converting cholecalciferol to 25-hydroxycholecalciferol. Evidence for participation of cytochrome P-450. *Biochem J* 1979;184:491–499.
39. Mangelsdorf DJ, Evans RM. The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell* 1995;83:841–850.
40. Munder M, Herzerberg IM, Zierold C et al. Identification of the porcine intestina accessory factor that enables DNA sequence recognition by vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:2795–2799.
41. Rotkiewicz P, Sicinska W, Kolinsky A, DeLuca HF. Model of three-dimensional structure of vitamins D receptor and its binding mechanism with 1-alpha-25-dihydroxyvitamin D3. *Proteins* 2001;44:188–191.
42. Bikle D. Vitamin D. Production, Metabolism and mechanism of Action. Ed 2009; University of California.
43. Holick MF. Vitamin D-Physiology molecular Biology and clinical applications, Humana Press, New Jersey 1999; pp 1–17.
44. Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. The Vitamin D Receptor and the Syndrome of Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-Resistant Rickets. *Endocrine Reviews* 1999; 20(2):156–188.
45. Renton P. Radiology of rickets, osteomalatia and hypothyreoidism. *Hosp Med* 1998;59(5):399–403.

Vážení přátelé,

rádi bychom vám poskytli několik informací k atestaci z klinické osteologie (budeme o nich krátce referovat v úvodu kongresu ústně). Jak již pravděpodobně víte, v rámci novelizace systému specializačního vzdělávání (atestací) vznikl nový klinický obor **KLINICKÁ OSTELOGIE**. Tento obor je zařazen mezi obory tzv. nástavbové (jinak zvané též certifikované kurzy). Jeho kompletní vzdělávací program můžete najít na webové stránce SMOS (www.smos.cz), stránkách Ministerstva zdravotnictví nebo Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví. V současné době již z oboru atestovalo 14 odborníků a předpokládáme (a doufáme), že počet atestovaných specialistů v klinické osteologii bude rychle stoupat.

Chceme vám tímto textem připomenout některé základní informace:

1. Cílem vzdělávacího programu v nástavbovém atestačním oboru Klinická osteologie je získání potřebných teoretických znalostí a praktických dovedností v oblasti prevence, diagnostiky, diferenciální diagnostiky a léčení metabolických chorob kostí.
2. Podmínkou pro zařazení do nástavbového oboru klinická osteologie je získání základní atestace (specializované způsobilosti) v oboru vnitřní lékařství nebo endokrinologie a diabetologie, dětské lékařství, geriatric, ortopedie, revmatologie, gynekologie a porodnictví nebo klinické biochemie. Akreditační komise v tuto dobu projednává návrh na rozšíření tohoto seznamu o nefrologii a pneumologii.
3. Atestační příprava trvá minimálně 12 měsíců při celodenní průpravě. Pokud probíhá v kratším úvazku, doba přípravy se adekvátně prodlužuje.
4. Ke školení jsou oprávněna pouze akreditovaná pracoviště. Akreditaci uděluje na návrh Akreditační komise Ministerstvo zdravotnictví. V současné době je akreditováno v ČR celkem 9 odborných pracovišť a další jsou v procesu projednávání a schvalování.
Akreditovaná pracoviště k dnešnímu dni:
Akreditace I. typu: Klatovská nemocnice, a. s.
Akreditace II. typu: VFN, Praha, Revmatologický ústav, Praha, FN Hradec Králové, FN Plzeň, FN Olomouc, MEDISCAN Group, s. r. o., MEDIEKOS Labor, s. r. o. a Nemocnice České Budějovice.
5. Ve zmíněných 12 měsících musí být školenec nejméně 10 měsíců na pracovišti s akreditací I. typu a nejméně 2 měsíce na pracovišti s akreditací II. typu (v těch je zahrnut týden na pracovišti dětské osteologie).
6. Povinnou součástí přípravy je týdenní specializační kurz Klinické osteologie a dále jednodenní kurz Klinická osteologie se zaměřením na dětské lékařství. Dosud jsme

kurz organizovali jednou (18 účastníků) a za cenu zvýšení denní výukové zátěže jsme stihli obě části v jednom pracovním týdnu. Příští kurz proběhne v Praze ve dnech 31. 10.–4. 11. a je možné se do něj hlásit na stránkách IP-VZ. Na závěr kurzu se skládá písemný test a účast na kurzu včetně úspěšného absolvování testu je předpokladem k přihlášení se k atestaci.

7. Další povinné součásti přípravy lze najít ve Vzdělávacím programu (další akce garantované odbornou společností – nejméně 20 hodin, povinné kurzy pro všechny obory v obecných znalostech a další).
8. Ve vzdělávacím programu najdete rovněž podrobnou specifikaci rozsahu požadovaných teoretických znalostí a praktických dovedností a seznam výkonů, které musí lékař v přípravě absolvovat.
9. Přechodné ustanovení: lékař, který splňuje požadované atestační vzdělání v oborech, uvedených v odstavci 2 a který prokazatelně vykonává diagnostickou a terapeutickou péči o nemocné s metabolickými chorobami skeletu alespoň po dobu 10 let, a doloží potvrzení o výkonu této praxe z příslušného pracoviště, může komisi požádat o prominutí praxe na akreditovaném pracovišti I. typu a tato praxe mu může být uznána. Musí tedy absolvovat „jen“ dva měsíce na akreditovaném pracovišti II. typu (a pochopitelně splnit všechny další podmínky) a může se přihlásit k atestaci. **Toto přechodné ustanovení (možnost podat žádost o prominutí praxe na pracovišti s akreditací I. typu) platí jen do 31. 12. 2011!**
10. Příští atestační termín je 15. prosince 2011.

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

v současné době je nástavbová atestace z klinické osteologie především výrazem zájmu o obor a především dokladem kvalitních znalostí v klinické osteologii. Předpokládáme, že časem bude obor zahrnut i do Seznamu výkonů či preskripčních oprávnění atd. Nebude to jistě hned, ale „mít atestaci“ se vyplácí v každém oboru.

Rádi vám zodpovíme další otázky a pomůžeme s řešením případných problémů – a hlavně se na vás těšíme v přípravných pobytech, kurzech a u atestační zkoušky.

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Vedoucí Katedry klinické osteologie

MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.

Tajemník Katedry klinické osteologie

The IOF-SERVIER Young Investigator Research Grant

The IOF-SERVIER Young Investigator Research Grant aims specifically at encouraging young scientists to carry out high quality research. The grant is generously supported by the SEVIER Research group in partnership with IOF, and awards Euro 40,000 towards original research of significant value and international relevance in the field of osteoporosis. Consistent with IOF's objectives, the project must contribute to ensuring that osteoporosis sufferers receive the best care possible.

Eligibility Criteria:

- Only applicants up to 40 years of age (at the date of submission)
- Staff of pharmaceutical companies are not eligible for the grant
- The research project shall not be related to a pharmaceutical product
- There shall be no conflict of interest between SERVIER and the grant winner

- Applicants will be required to fully disclose any significant financial interest relating to the projects proposed for the Grant

The results of the research conducted with the aid of this Grant may be published in an international journal subject to IOF being informed in advance and should acknowledge the support of SERVIER and the IOF. The Award winner is expected to provide a report at the end of the period for which the funding is authorised.

The international and independent Jury (chair professor Cyrus Cooper) will examine the different projects and select the best candidate for the 2012 Grant.

The deadline for applications is 1st November 2011.

The application documents and further details are available on www.iofbonehealth.org or www.servier.com.

Kurzy kinezioterapie v Hlohovci

Pod odbornou garanciou primárky MUDr. Eleny Ďurišovej sa v Hlohovci už tretí rok uskutočňujú jednodňové Kurzy kinezioterapie pri osteoporóze. Kurz, organizovaný Reumatologicko-rehabilitačným centrom, s. r. o. v Hlohovci, poskytuje okrem základných informácií o etiopatogenéze osteoporózy, jej delenia, klinického obrazu, diagnostiky a farmakologickej liečby aj dôležité praktické informácie. Tie sa týkajú špecifickej rehabilitácie pacientov s osteopo-

rózou a praktických návodov na to, ako rýchlo a jednoducho stanoviť v ambulancii individuálne riziko pádu alebo ako správne používať zdravotné pomôcky predpisované pri osteoporóze a jej komplikáciách.

Účasť na kurze sa hodnotí bodmi SACCME. Ďalší kurz je plánovaný na **11. 11. 2011** – bližšie informácie možno nájsť na www.rrc.sk (Aktuality a vzdelávanie).

14. mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů 8.–10. 9. 2011 Hradec Králové

Odborný program

ČTVRTEK 8. 9. 2011

13.00–13.45 **SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ**

Předsedající: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

Informace o činnosti SMOS, informace o atestacích v oboru

Vladimír Palička
Osteocentrum, FN Hradec Králové

14.00–15.30 **FRAX**

Předsedající: prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
MUDr. Soňa Tomková, Ph.D.

Riziko zlomenin (FRAX) u vybraných reumatických onemocnění

Pavol Masaryk, Letkovská A.
Národní ústav reumatických chorôb, Piešťany

Vzťah vybraných klinických ukazovateľov k riziku osteoporózy

Daniel Čierný, Killinger Z., Payer J.
V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Epidemiologie zlomenin v České republice v letech 2002–2009 a konstrukce české národní databáze FRAX

Jan Rosa¹, Langhammer P.², Kasalický P.¹

¹Osteocentrum DC Mediscan, Praha, ²Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha

15.40–16.10 **ALENDRONÁT V TEORII A PRAXI**

Symposium podpořené společností Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Moderuje: prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

Dlouhodobá klinická zkušenost s natrium alendronátem

Petr Broulík
III. interní klinika, 1. LF UK Praha

Postavení alendronátu s ohledem na poslední poznatky a vedlejší účinky bisfosfonátů

Václav Vyskočil
Osteocentrum, II. interní klinika, FN Plzeň

16.20–16.40 **OSTEOANABOLICKÁ TERAPIE OSTEOPORÓZY – PŘÍNOS PREPARÁTU FORSTEO PRO KLINICKOU PRAXI**

Symposium podpořené společností Eli Lilly CR, s. r. o.

Moderuje: MUDr. Jan Rosa

16.50–18.15 **VITAMÍN D**

Předsedající: prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
doc. MUDr. Milan Ochodnický, Ph.D.

Hodnocení hladiny 25(OH)D₃ u pacientů Osteocentra – hodnotíme stále totéž?

Petr Kasalický, Rosa J., Bubeníček P., Dejmková H.
Osteocentrum DC Mediscan, Praha

Analýza denního přísunu vápníku a vitamínu D u pacientek s osteoporózou

Zdenek Málek, Hrdý P.
Osteocentrum Mediekos Labor, Zlín

Léčebné podávání vitamínu D u pacientů s primární hyperparatyreózou, u nichž je současně přítomna hypovitaminóza D

Olga Nývltová^{1,2}, Nováková D.¹
¹KNM, FN Motol, ²Endokrinní a osteologická ambulance, Kladno

Vitamín D a diabetes

Ivan Raška
III. interní klinika, 1. LF UK a VFN Osteocentrum, Praha

Vitamín D a jeho (potenciální) role v organismu

Vladimír Palička
Osteocentrum, FN Hradec Králové

PÁTEK 9. 9. 2011

09.00–10.30 **VARIA**

Předsedající: MUDr. Petr Kasalický, CSc.
MUDr. Alexandra Letkovská, Ph.D.

Laboratorní a denzitometrické nálezy u HIV pozitivních pacientů

Václav Vyskočil¹, Sedláček D.²
¹II. interní klinika, Osteocentrum, FN Plzeň, ²Infekční klinika, FN Plzeň

Slepice či vejce aneb osteoporóza chronických zánětlivých chorob – vliv glukokortikoidů či vlastní nemoci?

Martina Skácelová, Horák P., Smržová A., Ciferská H., Žurek M.
III. interní klinika nefrologická, revmatologická, endokrinní, FN a LF UP Olomouc

Metabolická osteopatie u nezralých dětí

Milan Bayer
Dětská klinika, UK Praha, LF a FN Hradec Králové

Kouření – závažný rizikový faktor pro osteoporózu – klinická studie

Petr Broulík
III. interní klinika, 1. LF UK Praha

Idiopatická infantilní hyperkalcémieŠtěpán Kutílek¹, Skálová S.², Gut J.³, Bayer M.²¹Dětské oddělení, Pardubická krajská nemocnice, ²Dětská klinika, FN a LF UK Hradec Králové,³Dětské oddělení, Nemocnice Česká Lípa**Význam nutrice v prevenci a léčbě fraktury kyčelního kloubu**Antonín Kazda¹, Broulík P.²¹ÚKBLD, 1. LF a VFN, Praha; ²III. interní klinika, 1. LF a VFN Praha10.40–12.10 **PROLIA® (DENOSUMAB) – NOVÁ LÉČBA POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY V ČR**

Symposium podpořené společností Amgen, s. r. o. a GlaxoSmithKline

Moderuje: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c.

Úvod: představení přípravku

Vladimír Palička

Osteocentrum, FN Hradec Králové

Patofyziologie postmenopauzální osteoporózy a mechanismus účinku denosumabu

Vladimír Palička

Osteocentrum, FN Hradec Králové

Ovlivnění kostní remodelace a rizika zlomenin denosumabem

Jan Rosa

Osteocentrum DC Mediscan, Praha

PROLIA® – vliv na vybrané ukazatele kvality kostí

Štěpán Kutílek

Dětské oddělení, Pardubická krajská nemocnice

Postavení denosumabu v současných doporučeních pro léčbu postmenopauzální osteoporózy

Jan Štěpán

Revmatologický ústav, Praha

Shrnutí pro klinickou praxi a vhodný pacient

Vladimír Palička

Osteocentrum, FN Hradec Králové

13.00–14.30 **GENETIKA**

Předsedající: doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.

MUDr. Pavol Masaryk, CSc.

BsmI polymorfismus genu pro vitamín D receptor (VDR) a kostní fenotyp, naše zkušenostiPetr Hrdý¹, Novosad P.¹, Fojtík P.², Richterová R.³, Bóday A.³¹Mediekos Labor, s. r. o., Zlín, ²Vítkovická nemocnice Ostrava,³P & R LAB, a. s., Nový Jičín, laboratoř molekulární biologie**Redukční končetinové vady a amniální amputace**

Miloslav Kuklík

Genetické oddělení – Ambulantní centrum vad pohybového aparátu, Praha

Ústav biologie a genetiky, I. a III. LF UK

Antropologické zhodnocení pacientů s osteoporózou v souvislosti s genetickým základem řídnutí kostí: Příprava studieBarbora Hudcová^{1,2}, Zemková D.³, Duchajová L.², Novosad P.²¹Katedra Antropologie a genetiky člověka, UK Praha, ²Mediekos Labor, s. r. o., Zlín,³Pediatrická klinika, FN Motol, Praha

Hodnoty vitamínu 25 OHD₃ u homozygotních mutací VDR. Klinický významPavel Novosad¹, Hrdý P.¹, Fojtík P.², Richterová R.³, Bóday A.³¹Mediekos Labor, s. r. o., Zlín, ²Specializované centrum pro GIT nemocnice Vítkovice, Ostrava,³P&R LAB, a. s., Nový Jičín, laboratoř molekulární biologie**Přednáška vyzvaného zahraničního hosta****Frailty syndrome (30 minut)**

Dieter Felsenberg

Německo

14.40–15.25

OBNOVA STRUKTURY KOSTI A PREVENCE FRAKTUR V LÉČBĚ OSTEOPORÓZY

Symposium podpořené společností Servier, s. r. o.

Moderuje: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c.

Frailty syndrome

Dieter Felsenberg

Německo

Nové poznatky o stroncium ranelátu do roku 2011

Jiří Jenšovský

ÚVN, Praha

15.40–16.40

SYMPOZIUM PODPOŘENÉ SPOLEČNOSTÍ ROCHE, S. R. O.

Moderuje: prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

Intravenózní ibandronát u neselektované populace

Olga Růžičková

Revmatologický ústav, Praha

Koyaanisqatsi a pandemie osteoporózy

Jiří Jenšovský

ÚVN, Praha

16.50–18.20

ZOBRAZOVACÍ TECHNIKY

Předsedající: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c.

doc. MUDr. Zdenko Killinger, Ph.D.

Současné možnosti radiodiagnostických zobrazovacích metod v osteologiiVáclav Vyskočil^{1,2}, Ohlídálová K.³¹Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí – Traumacentrum, FN Plzeň,²II. interní klinika, Osteocentrum, FN Plzeň, ³Klinika zobrazovacích metod, Radiodiagnostické oddělení, FN Plzeň**Hodnocení Z-skóre u dospělých při DXA denzitometrii a možný vliv hmotnosti na tuto hodnotu**

Petr Kasalický, Rosa J., Bubeníček P., Brunerová L.

Osteocentrum DC Mediscan, Praha

Pohlavné rozdiely v odhade rizika vzniku zlomeniny krčka femuru pri páde

Jaroslava Wendlová

Univerzitná nemocnica Bratislava, Pracovisko Kramáre, osteologická ambulancia

Překvapivě nízká kostní denzita na lumbální páteři u morbidně obézních pacientůMarek Bužga¹, Šmajstrla V.², Holéczy P.³¹Ústav fyziologie, LF, Ostravská univerzita v Ostravě, ²Osteocentrum Bormed, s. r. o., Ostrava,³Chirurgické oddělení, Vítkovická nemocnice, a. s., Ostrava**Trabecular Bone Score (TBS) – nová možnost neinvazivního hodnocení trabekulární kosti při terapii teriparatidem – naše zkušenosti**

Petr Kasalický, Rosa J., Hans D.

Osteocentrum DC Mediscan, Praha

Nové trendy v kostní denzitometrii a jejich aplikace na přístrojích firmy HOLOGIC

Janos Sipos

Přednáška podpořená společností Comfes, s. r. o.

SOBOTA 10. 9. 2011

08.00–09.20

ORTOPEDICKÁ CHIRURGIE OSTEOPOROTICKÉ KOSTI

Předsedající: MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.

MUDr. Peter Maresch, Ph.D.

Zlomeniny proximálního femuru v ortopedické praxi

Peter Hreusík, Maresch P.

I. Ortopedicko-traumatologická klinika, Univerzitná nemocnica Bratislava

Pětileté sledování pacientů s prodělanou zlomeninou proximálního femuruVáclav Vyskočil^{1,2}, Pavelka T.¹, Honnerová M.²¹Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, FN Plzeň, ²II. interní klinika, Osteocentrum, FN Plzeň**Zlomeniny proximálního femuru, současné trendy terapie**

Mohibullah Rafi, Selucký J., Skácel P.

Ortopedicko-traumatologické odd., nemocnice Přerov

Únavová zlomenina acetabula u mužeVáclav Vyskočil^{1,2}, Pavelka T.²¹Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí – traumacentrum, FN Plzeň,²Osteocentrum, II. interní klinika, FN Plzeň**Zlomeniny distálního radia, současné trendy terapie**

Mohibullah Rafi, Selucký J., Skácel P.

Ortopedicko-traumatologické odd., nemocnice Přerov

09.25–11.10

PARATHORMON A DALŠÍ HORMONÁLNÍ VLIVY NA KOSTNÍ METABOLISMUS

Předsedající: prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.

MUDr. Peter Vaňuga, Ph.D.

Stratifikace pacientů osteologického centra podle hladiny PTH

Ludmila Brunerová, Kasalický P.

Osteocentrum DC Mediscan, Praha

Výskyt sekundární hyperparathyreózy po úspěšné transplantaci ledviny – průřezová studie u pacientů s CKD3T

Sylvie Dusilová Sulková, Štěpánková J., Viklický O.

Klinika nefrologie, Transplantační centrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Frekvence nedostatečné hladiny vitamínu D a sekundární hyperparatyreózy v osteologické ambulanci

Richard Pikner, Fejfarová Z., Černá V., Heidenreichová M., Zábanský M., Beranová M.
Osteologická ambulance, Odd. klinických laboratoří, Klatovská nemocnice, a. s.

Osteomalacie u pacientky s centrálním Cushingovým syndromem

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

Vztah kostného statusu a metabolického syndrómu

Kristína Brázdilová, Čierny D., Killinger Z., Payer J.
V. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

Mohou traumata zahájit (podpořit) vznik osteoporózy?

Rajko Doleček, Pleva L., Cichý Z., Crkvenjaš Z.
FN Ostrava

Zmena kostného statusu u pacientov s deficitom rastového hormónu v dospelosti po 24mesačnej liečbe rekombinantným rastovým hormónom

Martin Kužma¹, Homerová Z.¹, Koller T.¹, Killinger Z.¹, Vaňuga P.², Lazúrova I.³, Payer J.¹
¹V. interná klinika LF UK a UN, Bratislava, ²Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Lúbochňa,
³I. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza – možnosti léčby

Martina Skácelová, Horák P.
III. interní klinika nefrologická, revmatologická, endokrinologická, FN a LF UP Olomouc
 Přednáška podpořená společností Novartis, s. r. o.

11.20–13.10

TERAPIE

Předsedající: MUDr. Jan Rosa
 prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

6leté výsledky léčby denosumabem

Václav Vyskočil
FN Plzeň

Renální funkce před a po i.v. terapii ibandronátem a zoledronátem v běžné praxi osteocentra

Petr Bubeníček, Kasalický P., Rosa J.
Osteocentrum DC Mediscan, Praha

Stačí čtvrt či půl tablety hydrochlorothiazidu denně k léčbě hyperkalcie u žen s osteoporózou?

Martin Janeček, Pavlinská J.
Ambulance pro léčbu osteoporózy, I. interní oddělení, Klaudiánova nemocnice, Mladá Boleslav

Slovenský register pacientov s osteoporózou na osteoformačnej liečbe (OSTEO SK) – vstupná charakteristika

Peter Vaňuga¹, Payer J.², Killinger Z.², Tomková S.³, Masaryk P.⁴, Letkovská A.⁴,
 Kmečová Z.⁵, Švancara J.⁶, Kandrnl V.⁶
¹Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n. o. Lúbochňa, ²V. interná klinika, LF UK a FNŠP, Bratislava
³Osteocentrum, Nemocnice Košice-Šaca, a. s., ⁴Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany,
⁵Osteocentrum, NsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, ⁶Inštitút biostatistiky a analýz, MU, Brno

Laktózová intolerancia jako rizikový faktor osteoporózy – výpočet příjmu Ca v potravě po poučení o dietním režimu

Petr Fojtík^{1,2}, Novosad P.¹, Hrdý P.¹, Arpád B.³
¹Mediekos Labor, s. r. o., Zlín, ²Vítkovická nemocnice Ostrava, Centrum péče o zažívací trakt,
³P & R LAB, a. s., Nový Jičín, laboratoř molekulární biologie

Vliv opakovaných krevních odběrů a diety obohacené o železo na mechanické vlastnosti kostí

Klára Švejkovská¹, Živná H.², Gradošová I.¹, Doubková K.¹, Živný P.¹, Palička V.¹
¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, FN Hradec Králové,
²Radioizotopové laboratoře a vivárium, LF UK Hradec Králové

Prevence a léčba osteoporózy u pacientů s roztroušenou sklerózou: doporučení pro klinickou praxiVít Zikán¹, Týblová M.², Luchavová M.¹, Havrdová E.², Raška I.¹, Michalská D.¹¹3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha, ²Neurologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

POSTERY

Intaktní PTH 1-84: referenční meze a hladina u dialyzovanýchVeronika Černá, Fejfárková Z., Pikner R., Rajdl.D., Švára F., Pohlreichová P., Záborský M., Vacíková M., Racek J.
*Osteologická ambulance, Odd. klinických laboratoří, Klatovská nemocnice, a. s., ÚKBH, LF UK v Plzni***Ochranný vliv amlodipinu na kostní tkáň u potkanů po provedené orchidektomii**Iveta Gradošová¹, Živná H.², Hubená S.¹, Švejková K.¹, Palička V.¹, Živný P.¹¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN UK HK, ²Vivárium a Radioizotopové laboratoře, LF UK HK**Protektivní účinek atorvastatinu na kostní tkáň u kastrovaných samců potkanů kmene Wistar**Iveta Gradošová¹, Živná H.², Hubená S.¹, Švejková K.¹, Palička V.¹, Živný P.¹¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN UK HK, ²Vivárium a Radioizotopové laboratoře, LF UK HK**Vliv metoprololu na kostní metabolismus u orchidektovaných samců potkanů kmene Wistar**Iveta Gradošová¹, Živná H.², Hubená S.¹, Švejková K.¹, Palička V.¹, Živný P.¹¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN UK HK, ²Vivárium a Radioizotopové laboratoře, LF UK HK**Syndróm "hladných kostí" u pacientky s McCune Albrightovým syndrómom po totálnej tyreoidektómii a odstránení hyperplastického prístútného telieska – kazuistika**Jana Kollerová¹, Koller T.¹, Košťálová L.², Payer J.¹¹V. interná klinika, LF UK a UNB Bratislava, ²II. detská klinika LF UK a DFNSP Bratislava**Výsledky neintervenční studie ATLAS**

Vladimír Palička, Dokoupilová E., Hrdý P., Šlesinger J., Kandrnal V., Uhlířová L.

*Osteocentrum, FN HK***Význam kvantitativních charakteristik nikotinismu na stupeň poškození ženského skeletu**Hana Pospíšilová¹, Žofková I.¹, Dušková M.¹, Hruškovířová H.¹, Šimůnková K.¹, Hill M.¹, Stárka L.¹, Králíková E.²¹Endokrinologický ústav, Praha, ²Centrum pro léčbu závislosti na tabáku při III. IK VFN**Vliv dyslipidemických diet na kostní metabolismus u samců potkanů kmene PHHP**Helena Živná¹, Živný P.², Gradošová I.², Švejková K.², Hubená S.², Živný O.¹, Palička V.²¹Radioizotopové laboratoře a vivárium, UK Praha, LF HK, ²Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN HK**Vliv bahenních koupelí na kostní metabolismus u samců potkanů s navozenou adjuvantní subchronickou artritidou**Helena Živná¹, Živný P.², Gradošová I.², Švejková K.², Hubená S.², Marič L.³, Heřmanová I.³, Palička V.²¹Radioizotopové laboratoře a vivárium, UK Praha, LF HK, ²Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN HK,³Lázně Bohdaneč**Vliv podávání resveratrolu na metabolismus kostí u potkanů s podvazem ductus choledochus**Helena Živná¹, Mičuda S.², Brčáková-Doleželová E.², Gradošová I.³, Švejková K.³, Hubená S.³, Živný P.³¹Radioizotopové laboratoře a vivárium a ²Ústav farmakologie UK Praha, LF HK³Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN HK**Vliv dyslipidemických diet na kostní metabolismus u samců potkanů kmene Wistar**Pavel Živný¹, Živná H.², Gradošová I.¹, Švejková K.¹, Hubená S.¹, Živný O.², Palička V.¹¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN HK, ²Radioizotopové laboratoře a vivárium, UK Praha, LF HK0

13.10

ZAKONČENÍ KONGRESU

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

prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

METABOLICKÁ OSTEOPATIE U NEZRALÝCH DĚTÍ**M. Bayer***Dětská klinika, UK Praha, LF a FN v Hradci Králové*

Vývoj kostní hmoty během gravidity je významným faktorem, ovlivňujícím další stav skeletu. Transplacentární gradient minerálů se děje ve prospěch plodu v poměru asi 1 : 1,4 a je řízen převážně parathormonu podobným proteinem (PTHrP). Dvě třetiny veškerého kalcia, fosforu a magnezia, s nimiž se donošené dítě rodí, akumuluje plod během třetího trimestru. Předčasný porod tedy znamená významnou depleci minerálů. U dospělého jedince se výkyvy plazmatické koncentrace kalcia či fosforu rychle korigují za pomoci řady vzájemně provázaných regulačních mechanismů. Množství vápníku v tělesných tekutinách představuje pouze 0,5 % jeho celkového množství v těle, úprava kalcémie je proto ze zásob dobře možná. Fosfátu je v intra- a extracelulární tekutině 15 % veškerého množství a udržení fosfatémie vyžaduje větší přísun. Deficit fosfátu vede u nedonošence ke stimulaci alfa-hydroxylázy ledvin, vzestupu absorpce vápníku i fosforu střevní sliznicí, poklesu parathormonu a vzestupu aktivity osteoblastů i osteoklastů. Výsledkem je pokles fosfaturie, vzestup kalcie, ztráta vápníku z kostí a sklon k hyperkalcémii. Na rtg snímku dlouhé kosti dochází postupně k prořídnutí kresby a rozvláknění metafyz, jejichž zóna provizorního zvápenatění je neostrá. Výjimkou nejsou ani zlomeniny. Rizikové jsou zejména děti s porodní hmotností pod 1 500 g, porozené před 28. týdnem gestace, s anamnézou dlouhodobé totální parenterální výživy a léčebné diuretiky či steroidy. Nízká porodní hmotnost je také posléze spojena s častými defekty zubní skloviny. Hodnoty fosfatémie, aktivita alkalické fosfatázy a výpočet tubulární reabsorpce fosfátu pomáhají stanovit diagnózu. V USA i Evropě existují poměrně odlišná kritéria na potřebný příjem minerálů. Nicméně jejich suplementace, stejně jako asistovaná fyzická aktivita, představují možnosti, jak metabolické osteopatii nedonošence předcházet nebo její průběh zmírnit.

VZTAH KOSTNÉHO STATUSU A METABOLICKÉHO SYNDRÓMU**K. Brázdilová, D. Čierny, Z. Killinger, J. Payer***V. interná klinika, LF UK a UNB, Bratislava*

Metabolický syndróm a osteoporóza sa v poslednom období stali civilizačnými ochoreniami s neustále stúpajúcim významom z hľadiska morbidity a mortality. V prípade oboch ochorení existujú podľa posledných pozorovaní viaceré spoločné faktory etiopatogenézy, ale aj prevencie a liečby. Práca sa zaoberá vzájomným vzťahom týchto dvoch ochorení na vyšetrenom súbore 105 pacientov (58 pacientov s metabolickým syndrómom, 47 bez metabolického syndrómu) s vekovým priemerom 66,01 roku. Hodnotenými parametrami sú rizikové faktory osteoporózy, jednotlivé zložky metabolického syndrómu (podľa definície EASD z roku 2006), denzitometricky merané množstvo telesného tuku, hodnoty kostnej denzity v oblasti lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru a laboratórne parametre (plazmatické koncentrácie kalcia, vitamínu D3, cholesterolu, lipoproteínov s nízkou hustotou, lipoproteínov s vysokou hustotou, triacylglycerolov a glykémie nalačno). Vo vyšetrenom súbore bola osteopénia prítomná u 31,4 % a osteoporóza

u 35,2 % pacientov. U mužov bez metabolického syndrómu sme častejšie pozorovali osteopéniu ako u žien; v prípade osteoporózy u pacientov bez metabolického syndrómu, ale aj osteopénie a osteoporózy v skupine s metabolickým syndrómom však jednoznačne prevládali ženy. Zistili sme vysoký výskyt hypovitaminózy D – v celkovom súbore 85,7 %, u pacientov s metabolickým syndrómom 81 % a v skupine bez metabolického syndrómu to bolo 91,5 % pacientov. Dokázali sme pozitívnu koreláciu medzi denzitometricky nameraným množstvom telesného tuku, obvodom pása, BMI a prítomnosťou metabolického syndrómu. Množstvo tuku taktiež pozitívne korelovalo s jednotlivými zložkami metabolického syndrómu (arteriálna hypertenzia, diabetes mellitus alebo porušená tolerancia glukózy, hladina triacylglycerolov) a negatívne s kostnou denzitou v oblasti femuru aj chrbtice. V skupine pacientov s metabolickým syndrómom sme v prípade vitamínu D zistili negatívny vzťah s koncentraciami HDL (lipoproteíny s vysokou hustotou) a čiastočne aj s obvodom pása a množstvom telesného tuku. V skupine pacientov bez metabolického syndrómu sme dokázali pozitívny vzťah s BMI (Body Mass Index), množstvom telesného tuku a s koncentraciami HDL a celkového cholesterolu a negatívny vzťah s obvodom pása, arteriálnou hypertenziou, glykémiou nalačno a hladinami triacylglycerolov. Na základe našich výsledkov predpokladáme, že môže existovať spojenie medzi osteoporózou a metabolickým syndrómom nielen na úrovni etiopatogenézy, ale aj prevencie a liečby.

KOURENÍ – ZÁVAŽNÝ RIZIKOVÝ FAKTOR PRO OSTEOPORÓZU – KLINICKÁ STUDIE**P. Broulík***III. interní klinika, 1. LF UK Praha*

Vztah kouření a osteoporózy (OP) se stále diskutuje na stránkách světové odborné literatury, ale stále je nedořešená otázka kouření, jako závažného rizikového faktoru pro OP, a tím rizikovým faktorem pro zlomeninu krčku femuru u starších žen a mužů.

Do naší studie byly vzaty ženy s prokázanou OP starší než 55 roků, po menopauze, bez jiného chronického onemocnění, bez kortikoidů, antiepileptik, thiazidů, a které nebyly dosud léčeny pro OP. Ženy byly vybírány z registru nemocných navštěvujících kostní ambulanci III. int. kliniky, 1. LF UK Praha. Diagnóza OP byla opřena o rtg vyšetření (bočný snímek Th a Ls páteře) a vyšetření DEXA. U žen byla provedena podrobná anamnéza, BMI a biochemické vyšetření. Nemocné s OP byly rozděleny na skupinu nemocných s kompresivními frakturami (836 žen s průměrným věkem 65,6 ± 7,8 roků) a skupinu žen bez kompresivních zlomenin (887 žen s průměrným věkem 64,6 ± 6,8 roků). Jako kontrolní skupina sloužila skupina žen s osteologické ambulance, u nichž nebyla prokázaná OP (794) (63,8 ± 8). Jako kuřačky byly definovány ženy kouřící více než 5 cigaret denně po dobu delší než 10 roků.

Průměrné hodnoty kostní denzity (BMD) v obou měřených lokalitách, tj. v L1-L4 a proximálním femuru byly signifikantně nižší u obou skupin s OP ve srovnání s kontrolní skupinou. BMD u nemocných s kompresivními zlomeninami byl nižší než skupiny žen s OP bez kompresivních zlomenin. U 836 žen s prokázanou OP a kompresivními zlo-

meninami bylo 321 kuřaček, zatímco v skupině žen s prokázanou OP (887) bez kompresivních zlomenin kouřilo jen 252 žen. V kontrolní skupině stejného věku jako skupiny zkoumané (794) bylo jen 156 kuřaček. Kontrolní skupina pak měla statisticky významnější BMI a pozdější menopauzu než kouřící ženy. Při hodnocení histologických preparátů a měření velikosti jednotlivých osteonů byly osteony kuřaček výrazně menší než u žen kontrolní skupiny. U žen kuřaček je také snižená resorpce kalcia střevem, u kuřaček jen 38 %, zatímco nekuřačky mají 54% resorpci kalcia střevem.

Mechanismus, jakým kouření na kostní denzitu působí, je stále nejasný. U žen vede kouření ke zvýšenému metabolismu estrogenů v játrech, kuřačky odpovídají až na vyšší dávky estrogenů a mají o 2 roky časnější menopauzu než ženy nekouřící. Vlivem kouření se 17-hydroxyestradiol mění v játrech na méně účinný 2-hydroxyestradiol. V cigaretě je kolem 4 000 substancí, které mohou mít vliv na lidské zdraví. Jednou z nich je nikotin, toxický alkaloid vážící se na acetylcholin-nikotinové receptory. V našich experimentálních pracích na myších samcích intaktních a kastrovaných jsme prokázali, že nikotin, který jsme podávali denně v tekutině, výrazným způsobem redukuje kostní denzitu a zvyšuje lomivost kostí a nemá žádný antiandrogenní účinek. Kouření snižuje kostní denzitu a zvyšuje riziko zlomenin u postmenopausálních žen. Kouření zmenšuje velikost osteonů a poškozuje metabolismus kostních buněk, zvláště osteoblastů. Nikotin pak redukuje kostní hmotu v pokusech na zvířatech.

STRATIFIKACE PACIENTŮ OSTEOLOGICKÉHO CENTRA PODLE HLADINY PTH

L. Brunerová, P. Kasalický

Mediscan Euromedic, Praha

Úvod: Hyperparathyreózy jsou velmi častým nálezem u pacientů referovaných do osteologických ambulancí. Cílem naší retrospektivní práce bylo stratifikovat pacienty, vyšetřené v Osteologickém centru Mediscan během posledního čtvrtletí roku 2010 a prvního čtvrtletí roku 2011, podle typu hyperparathyreózy.

Metody: Kritériem k zařazení pacientů ($n = 101$, průměrný věk: $70,8 \pm 10,3$ let) do studie byla hladina parathormonu (PTH) nad 100 pg/ml . K analýze byla použita data kalciofosfátového metabolismu, parametrů renálních funkcí a densitometrie (Lunar Prodigy).

Výsledky: Osteoporóza byla diagnostikována u $83,1 \%$ z vyšetřovaného souboru. Primární hyperparathyreózu jsme zjistili u $6,9 \%$ pacientů, sekundární hyperparathyreózu u 89% , terciární hyperparathyreózu u jednoho pacienta, u 3 pacientů nebyla dosud definitivní diagnóza stanovena. Skupina pacientů s primární hyperparathyreózou se dle očekávání statisticky významně lišila v hladině sérového kalcia ($2,87 \pm 0,19 \text{ mmol/l}$ versus $2,36 \pm 0,11 \text{ mmol/l}$, $P < 0,0001$) a hladině parathormonu ($205,5 \pm 38,3 \text{ pg/ml}$ versus $123,8 \pm 34,9 \text{ pg/ml}$; $P < 0,001$). Hypovitaminózu D (hladina 25-OH vitamínu D pod 50 nmol/l) jsme prokázali u 6 pacientů s primární hyperparathyreózou (85%) a 78 ($86,6 \%$) pacientů se sekundární hyperparathyreózou (NS), rozdíl v hladině vitamínu D mezi těmito skupinami nedosáhl statistické významnosti ($17,8 \pm 10,2 \text{ nmol/l}$ versus $39,7 \text{ nmol/l}$

$\pm 22,5$; $P < 0,06$). Hypokalcémie (hladina sérového kalcia pod $2,1 \text{ mmol/l}$) nebyla zjištěna u žádného z vyšetřených pacientů.

Závěr: Retrospektivní analýza prokázala, že nejčastější diagnózou u sledovaných pacientů s hladinou parathormonu nad 100 pg/ml je sekundární hyperparathyreóza.

RENÁLNÍ FUNKCE PŘED A PO I.V. TERAPII IBANDRONÁTEM A ZOLEDRONÁTEM V BĚŽNÉ PRAXI OSTEOCENTRA

P. Bubeníček, P. Kasalický, J. Rosa

Mediscan, Euromedic International, Praha

Úvod a cíl: Léčba osteoporózy bisfosfonáty je limitována úrovní renálních funkcí, zpravidla jsou za hranici udávány hodnoty $0,50 \text{ ml/s}$. Cílem naší práce bylo zjistit, jaké jsou hodnoty úrovně renálních funkcí u pacientů našeho osteocentra v běžné praxi před a po podání i.v. léčby bisfosfonáty a zda se u našich pacientů projevil pokles renálních funkcí.

Soubor pacientů a metodika: Bylo vyšetřeno celkem 222 pacientů přicházejících k intravenózní terapii bisfosfonáty na naše osteocentrum do běžné ostoporadny v období 1. 1. 2009–31. 3. 2011. Do tohoto souboru pacientů bylo zahrnuto všech 95 pacientů přicházejících na jednorocní infuzi zoledronátu a 127 pacientů, u nichž byla zahájena terapie i.v. ibandronátem. Z těchto pacientů bylo $9,1 \%$ mužů a $90,9 \%$ žen, jejich průměrný věk byl $68,3 \pm 10,1$ let ($88-36$, medián $67,5$ let). K hodnocení úrovně renálních funkcí bylo použito číselné části nefrologické klasifikace chronického onemocnění ledvin (CKD) dle výpočtu odhadu glomerulární filtrace (eGFR) pomocí rovnice MDRD dle Leveyho.

Výsledky: Před podáním infuze zoledronátu byla průměrná hodnota eGFR $1,09 \pm 0,23 \text{ ml/s}$, $60,4 \%$ pacientů mělo eGFR $\geq 1,0 \text{ ml/s}$, $39,6 \%$ pak eGFR $< 1,0 \text{ ml/s}$ (odpovídající CKD III st.), žádný pacient neměl eGFR $< 0,5 \text{ ml/s}$ (CKD IV a V). 3–6 měsíců po první infuzi zoledronátu byla kontrola funkce ledvin dostupná u 74 nemocných, po 1 roce zatím jen u 27 nemocných. Průměrné hodnoty eGFR byly $1,18 \pm 0,23 \text{ ml/s}$ po 3–6 měsících a $1,23 \pm 0,36 \text{ ml/s}$ po 1 roce, $\%$ pacientů s CKD III bylo $27,7 \%$ po 3–6 měsících a $26,9 \%$ po 1 roce. Průměrný přírůstek/úbytek funkce ledvin po 3–6 měsících byl $+0,10 \pm 0,22 \text{ ml/s}$, zhoršení funkce ledvin po 3–6 měsících o více než 10% původních hodnot bylo prokázáno u 11 pacientů, u žádného pacienta nepřesáhlo zhoršení 20% výchozích hodnot. Z použité klasifikace došlo jen u 5 pacientů ke změně klasifikace z CKD II na CKD III, ale jen u jednoho z nich šlo o zhoršení o více než 10% . Ve druhé skupině pacientů, léčených i.v. ibandronátem byla před zahájením terapie průměrná hodnota eGFR $1,08 \pm 0,28 \text{ ml/s}$, $60,5 \%$ pacientů mělo eGFR $\geq 1,0 \text{ ml/s}$, $39,5 \%$ pak eGFR $< 1,0 \text{ ml/s}$ (odpovídající CKD III st.), žádný pacient neměl eGFR $< 0,5 \text{ ml/s}$ (CKD IV a V). 3–6 měsíců po zahájení léčby byla kontrola funkce ledvin dostupná u 74 nemocných, po 1 roce jen u 35 nemocných. Průměrné hodnoty eGFR byly $1,09 \pm 0,25 \text{ ml/s}$ po 3–6 měsících a $1,03 \pm 0,24 \text{ ml/s}$ po 1 roce, $\%$ pacientů s CKD III bylo 35% po 3–6 měsících a 36% po 1 roce. Průměrný přírůstek/úbytek funkce ledvin po 3–6 měsících byl $+0,07 \pm 0,17 \text{ ml/s}$, zhoršení funkce ledvin po 3–6 měsících o více než 10% původních hodnot bylo prokázáno u 8 pacientů,

u žádného pacienta nepřesáhlo zhoršení 20 % výchozích hodnot. Jen u 4 pacientů došlo ke změně klasifikace z CKD II na CKD III, při již vstupně hraničních hodnotách.

Závěr: U nemocných indikovaných k i.v. terapii bisfosfonáty ibandronátem a zoledronátem jsme neprokázali klinicky významnější zhoršení funkce ledvin. Neprokázali jsme žádný rozdíl ve výskytu renálních komplikací mezi i.v. ibandronátem a zoledronátem. Hodnoty renálních funkcí v běžné klinické praxi při pečlivé monitoraci nepředstavují problém pro terapii osteoporózy a neomezují ji.

PŘEKVAPIVĚ NÍZKÁ KOSTNÍ DENZITA NA LUMBÁLNÍ PÁTEŘI U MORBIDNĚ OBÉZNÍCH PACIENTŮ

M. Bužga¹, V. Šmajstrla², P. Holéczy³

¹Ústav fyziologie, LF, Ostravská univerzita v Ostravě,

²Osteocentrum Bormed, s. r. o., Ostrava, ³Chirurgické oddělení, Vítkovická nemocnice, a. s., Ostrava

Úvod: BMI menší než 19 je závažný rizikový faktor osteoporózy. Naopak obezita je z hlediska skeletu považována za ochranný faktor. Některé studie ale ukazují, že příznivý vliv na kostní denzitu má pouze nadváha a mírná obezita, kdežto těžká a morbidní obezita (definované jako BMI > 35 kg · m⁻², respektive BMI > 40 kg · m⁻²) je pro skelet nevýhodná.

Cíle: Cílem této práce bylo stanovit hodnoty kostní denzity u morbidně obézních pacientů.

Metodika: V průběhu 6 měsíců roku 2010 jsme vyšetřili 60 morbidně obézních pacientů zařazených do pilotní studie sledující metabolické změny po sleeve resekcii žaludu. Soubor byl vyšetřen metodou DXA (Hologic Discovery W) považovanou za zlatý standard. Výsledky byly statisticky zpracovány za použití StatSoft Software Package Version 6.

Výsledky: 60 pacientů (9 mužů a 51 žen, průměrný věk 41,3 let a 40,5 let) s morbidní obezitou – průměrné BMI 41,2 u mužů a 40,1 u žen. Všechny ženy byly premenopauzální. Pacienti s rizikovými faktory osteoporózy byli vyloučeni. Průměrné Z-skóre pacientů bylo 0,84 SD, tedy lehce nadprůměrné, ale u šesti pacientů jsme zachytili Z-skóre snížené, a to u třech od -1 do -2,5 SD (pásmo „osteopenie“) a u tří menší než -2,5 SD („pásmo osteoporózy“). U jednoho pacienta byla denzita extrémně nízká (Z-skóre -4,2 SD). Všech šest pacientů s patologickým Z-skóre mělo BMI nad 40.

Závěry: V posledních čtyřech letech se objevily práce poukazující na korelaci mezi kostní minerální denzitou a tělesným tukem a tukuprostou hmotou. Vzájemná komunikace mezi tukovou a kostní tkání představuje zpětnovazební homeostatický systém. Naše pozorování ukazují na ochranný vliv vyšší hmoty těla na denzitu kostní hmoty. U některých jedinců s BMI vyšším jak 40 jsme však našli kostní denzitu velmi nízkou. Příčiny této skutečnosti jsou prozatím neznámé. Svou roli zde jistě bude sehrávat vliv cytokinů produkovaných tukovou tkání, hypovitaminózy D či sekundární hyperparathyreózy.

INTAKTNÍ PTH 1-84: REFERENČNÍ MEZE A HLA-DINA U DIALYZOVANÝCH

V. Černá, Z. Fejfarová, R. Pikner, D. Rajdl, F. Švára, P. Pohlreichová, M. Zábranský, M. Vacíková, J. Racek

Osteologická ambulance, Odd. klinických laboratoří,

Klatovská nemocnice, a. s.

LF UK v Plzni, ÚKBH

Cílem práce bylo otestovat novou metodu stanovení intaktního PTH 1-84 (bez zkřížené reaktivity s 7-84 fragmentem a ostatními fragmenty), dále stanovit referenční meze a otestovat stanovení u dialyzovaných pacientů, kde se předpokládá rozdílné zastoupení intaktního PTH a jeho fragmentu 1-84. Výsledky jsou porovnány se současnou metodou stanovení PTH, která měří jak intaktní PTH, tak jeho 7-84 fragment. Stanovení byla prováděna chemiluminiscenční imunoanalýzou (CLIA) Liaison 1-84 PTH Assay a N-tact PTH Assay (DiaSorin). Ke stanovení referenčních mezí bylo užito hodnot PTH u dobrovolných dárců krve (N = 96) s výběrovým kritériem 25(OH) Vitamín D > 30 nmol/l, celkové kalcium: 2,1–2,7 mmol/l. Referenční meze byly stanoveny ze souboru naměřených dat (bez odlehlých hodnot). N-tact PTH 2. generace: 23,8–72,3 pg/ml, 1-84 PTH 3. generace: 8,8–25,9 pg/ml. Poměr 1-84 PTH/N-tact PTH je stabilní 0,36 ± 0,08 (2 SD). I když se absolutní hodnoty 1-84 PTH 3. generace a N-tact PTH 2. generace významně liší, vykazují těsnou pořadovou korelaci (Spearman r = 0,91) a klinická interpretace je prakticky shodná. U dialyzovaných pacientů se však poměr mezi 1-84 PTH a N-tact PTH mění v závislosti na koncentraci 7-84 PTH fragmentu. U analyzovaných 127 dialyzovaných pacientů se poměr 1/84PTH/ N-tact PTH oproti zdravým lišil. U 24,4 % byl vyšší (nižší zastoupení 7-84 fragmentu PTH) a u 1,6 % byl naopak nižší (vyšší zastoupení 7-84 fragmentu PTH). Stanovení intaktního 1-84 PTH může přinést nový pohled na interpretaci sekundární hyperparathyreózy a její efekt na kost, neboť měří přímý metabolicky účinný PTH a ne jeho fragmenty včetně 7-84 PTH, která jsou metabolicky neúčinné.

VZTAH VYBRANÝCH KLINICKÝCH UKAZOVATELŮ K RIZIKU OSTEOPORÓZY

D. Čierny, Z. Killinger, J. Payer

V. interná klinika, LF UK a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Úvod: Osteoporóza sa spolu so svojimi komplikáciami radí k najvýznamnejším medicínskym problémom súčasnosti. Zlepšenie možností včasnej diagnostiky by mohlo viesť k redukcii rizika fraktúr.

Cieľ práce: V našej práci sme sa zamerali na zhodnotenie korelácie viacerých antropometrických ukazovateľov s výskytom osteoporózy a vertebrálnych fraktúr. Ich identifikácia v klinickej praxi umožní cielenejšie indikovať meranie kostnej denzity, resp. nasadenie antiporotickéj liečby.

Súbor pacientiek a metodika: Súbor pozostával zo 103 pacientiek, s priemerným vekom 80,9 rokov s trvaním menopauzy v priemere 24 rokov. Hodnotili sme nasledovné antropometrické parametre: telesná výška, telesná hmotnosť, BMI, redukcia telesnej výšky, počet zubov, prítomnosť torakálnej kyfózy, vzdialenosť tylo-stena a vzdialenosť medzi dolným okrajom rebier a horným okrajom lopaty panvovej kosti. Metódou DXA (Hologic Discovery) sme merali kostnú denzitu v oblasti L-črbtice a total hip. Pomocou špeciálneho softwaru (IVA) bol zrealizovaný bočný morfo-metrický sken chrbtice, na ktorom sme identifikovali vertebrálne fraktrúry a ich stupeň podľa Genantovho skórova-

cieho systému. Hodnotili sme korelácie uvedených antropometrických ukazovateľov s kostnou denzitou a výskytom a závažnosťou vertebrálnych fraktúr. Výsledky boli spracované štatistickým softvérom SPSS for Windows.

Výsledky: Zistili sme štatisticky významnú koreláciu medzi hodnotami kostnej denzity a medzi telesnou hmotnosťou a vzdialenosťou rebrá-panva pre obe lokality merania. V oblasti total hip hodnoty kostnej hustoty významne korelovali navyše aj s prítomnosťou kyfózy, vzdialenosťou tylo-stena a vekom. Po vyhotovení bočného skenu chrčtice a vyhodnotení fraktúr stavcov sme identifikovali 55 pacientiek s fraktúrou, pričom 24 pacientiek malo viac než jednu fraktúru. Celkový počet fraktúr bol 106. Potvrdili sme pozitívnu koreláciu medzi hodnotami kostnej hustoty a stupňom závažnosti fraktúry pre obe lokality merania, v oblasti total hip hodnoty kostnej hustoty korelovali aj s počtom fraktúr. Medzi antropometrickými ukazovateľmi a počtom alebo stupňom fraktúr sme významnejšie korelácie nedokázali.

Diskusia: Na základe našich výsledkov možno konštatovať, že ako najvýznamnejší prediktor nízkej kostnej denzity by mohla slúžiť vzdialenosť rebrá-panva, nízka telesná hmotnosť, prípadne prítomnosť kyfózy a vzdialenosť tylo-stena. Ide o parametre, ktoré je možné rýchlo a pomerne jednoducho hodnotiť v ambulantnej praxi. Ako dôležitá sa ukazuje skutočnosť, že u pacientiek v pásme osteopénie, sme identifikovali celkovo 22 fraktúr stavcov, pričom 4 pacientky mali viacnásobné fraktúry. Tieto pacientky, s vysokým rizikom ďalších vertebrálnych a nevertebrálnych fraktúr, by len na základe vyhodnotenia denzitometrického vyšetrenia nedostali adekvátnu liečbu. Realizácia uvedených vyšetrení spolu s hodnotením bočného skenu by napomohli k lepšiemu zachytu vysoko rizikových pacientiek a k nasadeniu príslušných opatrení i napriek "normálnym" hodnotám kostnej denzity.

MOHOU TRAUMATA ZAHÁJIŤ (PODPOŘIT) VZNIK OSTEOPORÓZY?

R. Doleček, L. Pleva, Z. Cichý, Z. Crkvenjaš

Fakultní nemocnice Ostrava

Po závažných polytraumatech (PT) nebo popálení (PO) vzniká masivní odezva akutní fáze. Řada ukazatelů přetrvává týdny, měsíce až rok na zvýšených nebo snížených hodnotách. Některé jsou ukazateli i podněcovateli resorpce kostní tkáně (CTX, NTX, kyselá fosfatázy, RANKL, DPD, PHP, IL-6, PTH, TNF α). Rok po závažném PT nebo PO může být organismus i významně pozměněn. Bylo sledováno 70 popálených s odběry vzorků krve (i moče) v den popálení, za 7, 14, 28 (někdy i 56) dnů, za 1/2 roku a za rok. U skupiny s indexem popálení (BI) > 30 byla odezva významně větší než u BI 14. **Zvýšené hodnoty CTX, NTX, PHP přetrvávaly rok, DPD a kyselá fosfatázy půl roku. Alkalické fosfatázy významně stoupaly po prvním týdnu. Vysoké hladiny kortizolu i RANKL se objevovaly v celém údobí sledování, ne ale u všech. Osteoprotegerin nestoupal. IL-6 byl vysoký po PO, při komplikacích stoupal. IL-8 byl zvýšený. Značně klesaly testosteron, dihydrotestosteron, volný testosteron** v prvních týdnech (muži). Hodnoty kalcia byly v prvním týdnu **značně nízké. Snížený osteokalcin** se postupně normalizoval, ne však u popálených, kteří zemřeli. Opakovaně zachyceny nízké hodnoty 25OH vit. D. DHEAS

klesal. IGF I významně stoupal u těžších popálení, podobně i 17 β -estradiol (u mužů). **PTH po PO v průměru nebyl tak vysoký jako u PT.** U popálených **denzitometricky zjištěno za 1/2 roku a za rok snížení BMD.** Byly zjištěny po PO **zvýšené hodnoty ghrelinu, leptinu, ojediněle i adiponektinu.**

K prevenci katabolizmu kostní tkáně po PO **podávat analbolika, jednorázově injekčně vitamín D.** Při současném postižení kostí uvažovat **o léčbě kalcitoninem.** Bude asi vhodný návrat k použití blokády přehnané odezvy. **U stavů po popálení nutno dlouhodobě sledovat i stav kostí, léčit případně vznikající osteoporózu.**

VÝSKYT SEKUNDÁRNÍ HYPERPARATYREÓZY PO ÚSPĚŠNÉ TRANSPLANTACI LEDVINY – PRŮŘEZOVÁ STUDIE U PACIENTŮ S CKD3T

S. Dusilová Sulková, J. Štěpánková, O. Viklický

Klinika nefrologie, Transplantační centrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Po úspěšné transplantaci ledviny (TxL) se většina metabolických změn upravuje, avšak sekundární hyperparatyreóza (SHPT) může přetrvávat. Reálná data o prevalenci zvýšených koncentrací PTH jsou jen ojedinělá. Cílem analýzy bylo zjistit prevalenci SHPT u pacientů po transplantaci ledviny s funkcí štěpu odpovídající stadiu CKD3T (eGFR 0,50–0,99 ml). V databázi bylo identifikováno 1 032 transplantovaných osob (průměrný věk 55 let, rozmezí 21–87; průměrná doba sledování od TxL 6,5 let, rozmezí 3 měsíce až 24 let), u kterých byla v období 31. 1. 2009–31. 1. 2011 dokumentována eGFR (MDRD rovnice) odpovídající CKD3T nejméně ve dvou měřeních v odstupu minimálně 30 dní. U všech byla zaznamenána poslední naměřená sérová koncentrace PTH, 25D, 1,25D, Ca, P, ALP a kreatininu. Průměrná hodnota eGFR byla 0,74 ml/s. Základní statistické zpracování výsledků laboratorních nálezů je uvedeno v tabulce:

	PTH (pmol/l)	25D (ng/ml)	1,25D (pg/ml)	Ca (mmol/l)	P (pmol/l)
Počet vyšetření	578	199	199	1 029	1 010
Median	10,4	17,2	53,3	2,43	1,07
1. kvartil	7,1	12,4	35,5	2,34	0,93
3. kvartil	16,0	24,4	66,8	2,51	1,20

Sérová koncentrace kalcia a fosforu byla u naprosté většiny v referenčním rozmezí (kalcémie vyšší než 2,6 mmol/l a fosfatémie vyšší než 1,46 mmol/l byla zaznamenána jen u 5 % osob; fosfatémie nižší než 0,6 mmol/l jen u 0,5 % osob). Koncentrace PTH v séru byla stanovena u 60 % pacientů. U 75 % z nich byla naměřená koncentrace vyšší než horní referenční rozmezí laboratoře. Koncentrace PTH vyšší než 14 pmol/l (které s 90% pravděpodobností indikují abnormálně vysoký kostní obrat, Covesdy 2011) byly zjištěny v 31 %. Sérová koncentrace kalcidiolu (25D) byla vyšetřena u 20 % souboru. Pacienti, u kterých byla vyšetřena sérová koncentrace 25D, měli srovnatelné koncentrace kalcia, fos-

foru a PTH v porovnání s ostatními. Hodnoty 25D vyšší než 30 ng/ml, které jsou podle současných poznatků považovány za vyhovující, byly naměřeny pouze u 7 % vyšetřených osob. U 20 % pacientů byly hodnoty nižší než 10 ng/ml, neboli v pásmu těžkého deficitu. Naopak, sérové koncentrace kalcitriolu (1,25D) byly u většiny pacientů nad 20 pg/ml, tj. vyhovující. Z dat však nebylo možné rozlišit, zda se jedná o výsledek zvýšené přeměny kalcidiolu na kalcitriol po transplantaci ledviny, či zda je příčina jiná (léčba aktivními metabolity vitamínu D). Mezi koncentrací 25D a PTH byla zjištěna inverzní korelace ($r = 0,24$), zatímco koncentrace 1,25D a PTH spolu nekorelovaly. To ukazuje na možnou roli deficitu nativního vitamínu D v přetrvávající hyperparatyreóze po transplantaci ledviny, a to tím spíše, že u pacientů s koncentrací PTH v séru vyšší než 14 pmol/l byly hladiny 25D významně nižší (median 15 ng/ml) než u ostatních (19 ng/ml u pacientů s koncentrací PTH nižší 14 pmol/l). Délka sledování po TxL nekorelovala se žádným ze sledovaných ukazatelů. V žádném ze sledovaných ukazatelů nebyly pozorovány rozdíly mezi muži a ženami.

Podle dat této rozsáhlé průřezové studie je abnormální koncentrace PTH u osob s funkční transplantovanou ledvinou častá. Zvýšení PTH nad dvojnásobek horního referenčního laboratorního rozmezí se vyskytuje až u jedné třetiny, bez rozdílu mezi muži a ženami a bez závislosti na délce po-transplantačního období. Závažným nálezem je těžký deficit nativního vitamínu D, který k vysoké koncentraci PTH může přispívat.

LAKTÓZOVÁ INTOLERANCE JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR OSTEOPORÓZY – VÝPOČET PŘÍJMU CA V POTRAVĚ PO POUČENÍ O DIETNÍM REŽIMU

P. Fojtík^{1,2}, P. Novosad¹, P. Hrdý¹, A. Boday³

¹Mediekos Labor, s. r. o., Zlín, ²Vítkovická nemocnice Ostrava, Centrum péče o zažívací trakt, ³P & R Lab, Nový Jičín

Úvod: Nejčastější formou laktóзовé intolerance je primární deficit, který je podmíněn geneticky, a to přítomností genu LCT (13910T-C a 22018A-G), který zapříčiňuje nedostatečnou tvorbu laktázy, enzymu obsaženého v kartáčkovém epitelu sliznice jejunu. Ten štěpí laktózu na glukózu a galaktózu, které jsou vstřebávány enterocyty jejunu. Primární deficit je přítomen u 2–15 % osob původu ze severní Evropy, u 60–80 % černochů a Židů a u latinoameričanů v 50–80 %, u indiánů a asiátů v 95–100 %. Klinika laktóзовé intolerance závisí na velikosti deficitu laktázy a množství přijaté laktózy. Jsou to nadýmání, bolesti a vzednutí břicha, přelévání ve střevech a vodnatý průjem, které se projeví do 2 hodin po požití. Jsou zapříčiněny vysokou osmolaritou mléčného cukru, který ztrojnásobí množství tekutiny v tenkém střevě, zvýší střevní peristaltiku a následně v tlustém střevě dochází k fermentaci bakteriemi s tvorbou plynů a drážděním tlustého střeva mastnými kyselinami. Cílem bylo zjistit, jaký příjem kalcia mají pacienti s prokázanou laktóзовou intolerancí, je-li to výrazný deficit, který by mohl mít podíl na rozvoji osteoporózy.

Metodika: V rámci osteologické ambulance byli vyšetřeni pacienti dotazem na toleranci mléka a mléčných produktů. Pacienti s pozitivní odpovědí byli odesláni k dovyšetření do gastroenterologické ambulance. V ambulanci byli gene-

ticky vyšetřeni na mutaci LCT genu. Pacienti s potvrzenou homozygotní či heterozygotní formou byli poučeni o dietním režimu při laktóзовé intoleranci. Celkem bylo genetiky potvrzeno 121 pacientů. Z této skupiny bylo vybráno k testu na výpočet příjmu kalcia, hořčíku, vitamínu D a vitamínu K v potravě během týdenního sledování 89 pacientů s již verifikovanou osteoporózou či osteopenií dle denzitometrie. V období 10/2010 až 2/2011 odevzdalo dotazník 40 pacientů.

Výsledek: Kalkulátorem byl vypočítán celkový příjem kalcia za týden, přepočten na denní průměr s přihlednutím k věku pacientky a doporučenému příjmu kalcia. Průměrný denní příjem kalcia na den činil 579 mg s interindividuálními rozdíly 151–1 524 mg/d. Pokud vezmeme v úvahu přepočtení na procentuální vyjádření, pak průměrný denní příjem kalcia činil 48,4 % (12–116 %) doporučené denní dávky.

Závěr: Diagnózu nesnášenlivosti laktózy můžeme zpravidla odhalit již dobrou anamnézou s dotazem na příjem mléka a mléčných výrobků. Dalšími metodami jsou imunohistochemické vyšetření z biopsie tenkého střeva, dechový test a nově i genetické vyšetření genů LCT, které jasně odhalí heterozygotní či homozygotní formu primárního deficitu. Nejjednodušší je toleranční test, kdy je pacient zatížen jedním hrnkem mléka (12 g laktózy). Stupeň intolerance se výrazně liší mezi pacienty a je závislý na dávce, četnosti podávání, typu mléčného výrobku, kdy je dobrá tolerance sýrů, které skoro neobsahují laktózu, přes máslo, tvaroh, kysané mléčné výrobky, jogurty, až po mléko a smetanu s největším obsahem laktózy. Je třeba si uvědomit, že mléčné výrobky poskytují klíčové živiny jako vápník, vitamín A, D, riboflavin a fosfor. Mléčné výrobky v běžné stravě poskytují 50–70 % příjmu vápníku. U pacientů s bezmléčnou stravou je příjem vápníku jen kolem 500 mg/d, což dlouhodobě způsobuje hypokalcemii se známým nepříznivým efektem na kost. Proto je vhodné u pacientů s osteoporózou cíleně pátrat po laktóзовém deficitu s následným důsledným poučením o dietním režimu a výpočtem celkového příjmu vápníku s následnou zvýšenou substitucí preparáty Ca. V naší skupině vyšetřených pacientů s osteoporózou a osteopenií máme diagnostikováno 89 pacientů s primárním laktóзовým deficitem. U těchto pacientů jsme potvrdili nízký příjem kalcia rovnající se 48,4 % (579 mg/d) doporučeného denního příjmu v potravě. Proto můžeme říci, že laktóзовou intolerancí lze považovat za rizikový faktor v etiologii osteoporózy pro nedostatečný příjem kalcia.

OCHRANNÝ VLIV AMLODIPINU NA KOSTNÍ TKÁŇ U POTKANŮ PO PROVEDENÉ ORCHIDEKTOMII

I. Gradošová¹, H. Živná², S. Hubená¹, K. Švejkovská¹, V. Palička¹, P. Živný¹

¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN, UK, Hradec Králové, ²Vivárium a Radioizotopové laboratoře, LF a FN, UK, Hradec Králové

Cíl práce: Cílem experimentu bylo sledovat vliv často užívaného léčiva ze skupiny antihypertenziv – amlodipinu (blokátor kalciového kanálu; dihydropyridinový derivát) na kostní tkáň u samců potkanů kmene Wistar po provedené orchidektomii.

Materiál a metody: Naše studie byla provedena na 18 potkanech. Osmítýdenní potkani byli rozděleni do 3 skupin

po 8. 1. skupina – SHAM a 2. kontrolní skupina (KON) po provedené orchidektomii dostávali standardní laboratorní dietu (SLD). 3. experimentální skupina po provedené orchidektomii (AML) dostávala SLD obohacenou o amlodipin (1 mg/25 g diety) po dobu 12 týdnů. Kostní metabolismus byl sledován vyšetřením těchto parametrů: celkového vápníku v séru a v tibií, sérových hladin aminoterminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP), osteoprotegerinu (OPG) a inzulinu podobnému růstovému faktoru I (IGF-I), karboxyterminálního telopeptidu kolagenu I (CTX-I), osteokalcinu (OC), kostní formy izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP) a kostního morfogenetického faktoru 2 (BMP-2) v homogenátu proximální části tibiae metodou ELISA. Změřili jsme hustotu kostního minerálu (BMD) pomocí dvouenergiové rtg absorpciometrie (DXA) a na femurech jsme testovali mechanickou odolnost kostní tkáně.

Výsledky: Stanovením hladin markerů kostního obratu u KON byl prokázán signifikantní nárůst CTX-I ($p < 0,001$), BALP ($p < 0,01$), BMP-2 ($p < 0,05$) vs. SHAM. U skupiny AML došlo k statisticky významnému poklesu PINP ($p < 0,01$), CTX-I ($p < 0,001$), BALP ($p < 0,05$), BMP-2 ($p < 0,01$) a OPG ($p < 0,05$) v porovnání s KON. Sérová hladina IGF-I statisticky významně klesla u KON ($p < 0,01$) vs. SHAM, zatímco u skupiny AML signifikantně vzrostla ($p < 0,01$) v porovnání s KON. U potkanů po provedené orchidektomii (KON) jsme prokázali snížení BMD celého těla, v oblasti bederních obratlů a obou femurů ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) vs. SHAM. U skupiny AML došlo k signifikantnímu nárůstu BMD celého těla ($p < 0,05$) v porovnání s KON. U potkanů po provedené orchidektomii došlo k zpomalení růstu kostí. U skupiny KON došlo ke zmenšení délky ($p < 0,001$), průměru ($p < 0,01$) levého a pravého femuru (LF, PF) a kortikální tloušťky kosti u LF ($p < 0,01$) vs. SHAM. U skupiny AML došlo k nárůstu průměru ($p < 0,05$) a kortikální tloušťky kosti ($p < 0,01$) pouze u LF a u PF byl nárůst statisticky nevýznamný vs. KON. Testování mechanické odolnosti kostní tkáně pomocí testu three-point bending ukázalo statisticky významný pokles tlakové síly u skupiny KON ($p < 0,05$) vs. SHAM. Po podání amlodipinu došlo k signifikantnímu nárůstu tlakové síly u LF ($p < 0,05$) a u PF bylo zvýšení nesignifikantní v porovnání s KON.

Závěr: Z našich výsledků vyplývá, že amlodipin pozitivně působí na kostní metabolismus u potkanů po provedené orchidektomii ovlivněním kostních markerů, zvýšením BMD, nárůstem tloušťky femurů a zlepšením mechanické odolnosti kostní tkáně.

Klíčová slova: amlodipin, kostní markery, ELISA, DXA, testování mechanické odolnosti kostní tkáně

PROTEKTIVNÍ ÚČINEK ATORVASTATINU NA KOSTNÍ TKÁŇ U KASTROVANÝCH SAMCŮ POTKANŮ KMENE WISTAR

I. Gradošová¹, H. Živná², S. Hubená¹, K. Švejková¹, V. Palička¹, P. Živný¹

¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN, UK, Hradec Králové, ²Vivárium a Radioizotopové laboratoře, LF a FN, UK, Hradec Králové

Cíl: Cílem naší studie bylo sledovat vliv často předepisovaného hypolipidemika – atorvastatinu (inhibitor 3-hydro-

xy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy) na kostní metabolismus u kastrovaných samců potkanů kmene Wistar po 12 týdnech podávání.

Materiál a metody: Experiment byl proveden na 18 potkanech, kteří byli rozděleni do 3 skupin ($n = 8$). Skupina SHAM dostávala pouze standardní laboratorní dietu (SLD). Kontrolní skupině (KON) byla provedena oboustranná orchidektomie (ORCH) a podávána SLD. Experimentální skupina (AT) byla po provedené ORCH a přijímala SLD obohacenou o atorvastatin (AT, 6 mg/25 g diety). Byly stanoveny sérové hladiny lipidů – celkový cholesterol, LDL, HDL, TAG a index aterogenity (IA), celkový vápník v séru a v tibií. Kostní metabolismus byl sledován stanovením markerů kostního obratu v séru – PINP, OPG a IGF-I a v homogenátu proximální části tibiae – CTX-I, OC, BALP, BMP-2. Sledovali jsme změnu v hustotě kostního minerálu (BMD) celého těla, v oblasti bederních obratlů a u obou femurů, množství tukuprosté tělesné hmoty a tělesného tuku pomocí dvouenergiové rentgenové absorpciometrie (DXA). Byla testována biomechanická odolnost kostní tkáně pomocí three-point bending testu uprostřed diafýzy femuru a tlaková odolnost krčku femuru.

Výsledky: Orchidektomie po 12 týdnech způsobila signifikantní pokles celkové hmotnosti u skupiny KON ($p < 0,01$) a u AT ($p < 0,05$) v porovnání s SHAM. Změřením celotělového BMD byl prokázán pokles u KON ($p < 0,001$) a u AT ($p < 0,01$) vs. SHAM. Pokles BMD v celotělovém měření byl u skupiny AT signifikantně menší než u KON ($p < 0,05$). Měřením BMD v oblasti obratlů byl zjištěn pokles u KON ($p < 0,001$) a u AT ($p < 0,05$) vs. SHAM. U levého (LF) a pravého femuru (PF) došlo k poklesu BMD u KON ($p < 0,001$) a u AT (LF; $p < 0,01$, PF; $p < 0,001$) vs. SHAM. Množství tukuprosté tělesné hmoty kleslo u KON a AT ($p < 0,001$) vs. SHAM. Množství tělesného tuku (%) se zvýšilo u KON ($p < 0,01$) a u AT ($p < 0,05$) v porovnání s SHAM. Orchidektomie způsobila zpomalení růstu kostí jak do délky, tak do šířky. Změřením LF a PF bylo prokázáno zmenšení délky ($p < 0,001$) a průměru ($p < 0,01$) i tloušťky kortikální části femuru v oblasti diafýzy (LF, $p < 0,01$) vs. SHAM. Po podání atorvastatinu byl prokázán nárůst LF a PF do délky ($p < 0,05$), do šířky (LF; $p < 0,05$) a nárůst kortikální části kosti (LF; $p < 0,01$) vs. KON. Testováním biomechanické odolnosti kostní tkáně metodou three-point bending u LF a PF byl prokázán pokles tlakové síly u SHAM a opětovný nárůst u AT (LF; $p < 0,01$) vs. KON. U KON hladiny markerů kostního obratu vzrostly CTX-I ($p < 0,001$), BALP ($p < 0,05$), BMP-2 ($p < 0,05$), v porovnání s SHAM. Po podání atorvastatinu došlo k poklesu BMP-2 ($p < 0,01$), CTX-I ($p < 0,001$), OPG ($p < 0,01$). Sérová hladina IGF-1 klesla u KON ($p < 0,01$) vs. SHAM a u AT vzrostla ($p < 0,001$) vs. KON. Stanovením hladin sérových lipidů u skupiny AT byl zjištěn pokles TAG a IA ($p < 0,01$) vs. KON. Změřením koncentrací celkového vápníku v séru a v tibií nebyla zjištěna statisticky významná změna mezi skupinami.

Závěr: Atorvastatin působí pozitivně na kostní metabolismus u kastrovaných potkanů snížením hladin markerů kostního obratu, které byly vlivem orchidektomie zvýšeny. Po 12 týdnech došlo k nárůstu kostní hmoty do délky i do šířky pravděpodobně zvýšením syntézy IGF-1, zvýšila se kost-

ní minerální hustota a mechanická odolnost kostní tkáně. Podle našich výsledků lze předpokládat, že podávání atorvastatinu pacientům s diagnostikovanou osteoporózou má protektivní vliv na skelet.

Klíčová slova: atorvastatin, kostní markery, ELISA, DXA, testování biomechanické odolnosti kostní tkáně

VLIV METOPROLOLU NA KOSTNÍ METABOLISMUS U ORCHIDEKTOVANÝCH SAMCŮ POTKANŮ KMENE WISTAR

I. Gradošová¹, H. Živná², S. Hubená¹, K. Švejková¹, V. Palička¹, P. Živný¹

¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN, UK, Hradec Králové, ²Vivarium a Radioizotopové laboratoře, LF a FN, UK, Hradec Králové

Cíl: Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou úmrtnosti na celém světě. Jedním z nejčastějších kardiovaskulárních onemocnění je arteriální hypertenze, kterou lze korigovat několika skupinami léků. Prozatím nebyla věnována velká pozornost skutečnosti, zda a jak tyto léky ovlivňují kostní metabolismus. Cílem studie bylo sledovat vliv často užívaného léčiva ze skupiny antihypertenziv – metoprololu (β_1 -selektivní blokátor adrenergních receptorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity) na kostní metabolismus u samců potkanů kmene Wistar po provedené orchidektomii.

Materiál a metody: Naše studie byla provedena na 18 potkanech, kteří byli rozděleni do 3 skupin ($n = 8$). Skupina SHAM dostávala standardní laboratorní dietu (SLD), kontrolní skupině (KON) byla provedena oboustranná orchidektomie (ORCH) a byla jim podávána pouze SLD, experimentální skupině (MET) byla provedena ORCH a přijímala SLD obohacenou o metoprolol (MET; 27 mg/25 g diety) po dobu 12 týdnů. Kostní metabolismus byl sledován měřením hladin kostních markerů v séru – PINP, OPG a IGF-I a v homogenátu proximální části tibiae – CTX-I, OC, BALP, BMP-2. Byla měřena kostní minerální hustota (BMD) celého těla, v oblasti bederních obratlů a u obou femurů. Testováním biomechanické odolnosti kostní tkáně metodou three-point bending a tlakové odolnosti krčku femuru byla zjištěna pevnost kostní hmoty.

Výsledky: U potkanů po provedené orchidektomii (KON) došlo k nárůstu hladin markerů kostního obratu CTX-I ($p < 0,001$), BALP ($p < 0,01$), BMP-2 ($p < 0,01$) v porovnání s SHAM. U experimentální skupiny (MET) se snížily hladiny CTX-I ($p < 0,001$), PINP ($p < 0,01$), BMP-2 (0,05) a OPG ($p < 0,001$) vs. KON. U KON klesla sérová koncentrace IGF-1 ($p < 0,001$) vs. SHAM a u skupiny MET došlo k jejímu nárůstu ($p < 0,01$) vs. KON. Orchidektomie způsobila pokles celotělového BMD ($p < 0,001$), v oblasti bederních obratlů ($p < 0,05$), levého femuru (LF; $p < 0,01$) a pravého femuru (PF; 0,001). Testováním biomechanické odolnosti kostní tkáně v oblasti středu diafýzy LF a PF byl zjištěn pokles tlakové odolnosti u KON ($p < 0,01$, $p < 0,05$). Změřením BMD a biomechanické odolnosti kostní tkáně u MET nedošlo k statisticky významným změnám v porovnání s KON.

Závěr: Metoprolol má pozitivní vliv na kostní metabolismus u samců potkanů kmene Wistar snížením kostního obratu, který byl vystupňován vlivem orchidektomie. Po po-

dání beta-blokátoru došlo k zvýšení syntézy IGF-1, který je zodpovědný za správný růst a vývoj kostí.

Klíčová slova: metoprolol, kostní markery, ELISA, DXA, testování biomechanické odolnosti kostní tkáně

BSMI POLYMORFISMUS GENU PRO VITAMÍN RECEPTOR (VDR) A KOSTNÍ FENOTYP, NAŠE ZKUŠENOSTI

P. Hrdý¹, P. Novosad¹, P. Fojtík², R. Richterová³, A. Bóday³

¹Mediekos Labor, s. r. o., Zlín, ²Vítkovická nemocnice Ostrava, ³P&R LAB, a. s., Nový Jičín, laboratoř molekulární biologie

Cíl: V posledních letech je sledován vztah kostního fenotypu ke kandidátním genům pro osteoporózu. Jednotlivé parametry kostního fenotypu (densita kostního minerálu BMD, kvalita kosti, metabolický obrat) mohou být dány interakcí mezi těmito kandidátními geny a vnějšími vlivy. Jedním z nejsledovanějších kandidátních genů je v současnosti gen pro vitamín D receptor (VDR), jedním z nejsledovanějších polymorfismů tohoto genu je polymorfismus BsmI. Sledujeme četnost výskytu tohoto polymorfismu ve vztahu k parametrům kostního fenotypu.

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

Byl sledován polymorfismus BsmI (G > C substituce, rs1544410) v genu pro vitamín D receptor (VDR). Detekce polymorfismů BsmI byla provedena metodou real-time PCR za použití FRET sond a přímým sekvenováním na sekvenátoru ABI 3130 (Applied Biosystems).

S osteologickými parametry byly srovnávány četnost výskytu genotypu wild type – bez mutace, mutovaný heterozygot nebo mutovaný homozygot.

Výsledky: Byl analyzován soubor 1 000 pacientů z regionu střední Morava, frekvence výskytu polymorfismu BsmI a jeho vztah k jednotlivým parametrům kostního fenotypu. Z osteologických parametrů jsme sledovali vstupní parametry při primárním vyšetření: BMD stanovené pomocí DXA na přístroji GE Lunar iDXA, laboratorní parametry Ca, P, markery kostního obratu osteocalcin OC, crosslaps CTX, ALP-kostní izoenzym, parathormon, váha, výška, BMI index. Z anamnestických údajů výskyt a četnost zlomenin.

Závěr: Naše průběžné výsledky ukazují, že lze pozorovat mírné souvislosti mezi sledovaným polymorfismem BsmI pro vitamín D receptor (VDR) a některými parametry kostního fenotypu.

Klíčová slova: osteoporóza, kostní fenotyp, genetický polymorfismus, vitamín D receptor

ZLOMENINY PROXIMÁLNEHO FEMURU V ORTOPEDICKEJ PRAXI

P. Hreusík, P. Maresch

I. ortopedicko-traumatologická klinika, Univerzitná nemocnica Bratislava

Typické osteoporotické zlomeniny stehnovéj kosti u starších pacientov predstavujú veľký medicínsky, sociálny ale i ekonomický problém súčasnosti. K optimalizácii terapie

u těchto pacientů patří správná diagnostika a indikace k operační terapii, skore vykonanie operačného výkonu po stabilizácii zdravotného stavu pacienta, rehabilitácia, nevyhnutnosťou je kvalitná následná starostlivosť po prepustení z ortopedického pracoviska. Komorbidity a celkový zdravotný stav pacientov sú limitujúce faktory pre ich prežívanie a kvalitu života i napriek dobre vykonanému operačnému výkonu. S ohľadom na všetky spomenuté faktory si problematika úrazov proximálneho femuru vyžaduje komplexnú starostlivosť o geriatrického pacienta, multidisciplinárnu spoluprácu. Operačné ošetrenie zlomeniny je len jedna časť problému.

ANTROPOLOGICKÉ ZHODNOCENÍ PACIENTŮ S OSTEOPORÓZOU V SOUVISLOSTI S GENETICKÝM ZÁKLADEM ŘÍDNUŤÍ KOSTÍ: PŘÍPRAVA STUDIE

B. Hudcová^{1,2}, D. Zemková³, L. Duchajová², P. Novosad², R. Richterová⁴, A. Bóday⁴

¹Katedra antropologie a genetiky člověka, UK, Praha, ²Mediekos Labor, s. r. o., Zlín, ³Pediatriká klinika, FN Motol, Praha, ⁴P&R LAB, a. s., Laboratoř molekulární biologie, Nový Jičín

Úvod: V současné době je snaha věnovat osteoporóze velkou pozornost. Důležité je rozpoznat rizikové pacienty a začít u nich s včasnou léčbou, popř. zahájit preventivní opatření daleko dříve, než dojde k rozvinutí syndromu osteoporózy.

Rozhodnutí pro vyšetření osteoporózy vychází z údajů o věku pacienta, o rizikových faktorech pro osteoporózu v rodinné a osobní anamnéze a z výsledků klinického vyšetření. Antropometrie v tomto ohledu může dopomoci k porozumění osteoporóze, popřípadě by se mohla uplatnit v preventivních a screeningových programech.

Dosud jsme změřili a zhodnotili přes 500 pacientů s osteoporózou či osteopenií. Změny, které se nám prozatím potvrdily v našem výzkumu, korespondují se změnami v průběhu stárnutí, které uvádějí gerontologové (snižování tělesné výšky, snižování trupu, změny v proporcionalitě hrudníku, centripetální rozložení tuku ...). Osteoporóza pravděpodobně tyto změny akcentuje a urychluje.

Nyní máme možnost dát do souvislosti antropometrické zhodnocení a genetické zhodnocení pacientů s osteoporózou. Z genetického hlediska je pozornost zaměřena na geny a jejich variace, které se podílejí na tvorbě či degradaci kostní tkáně. Jedná se o gen pro ESR 1 (estrogenní receptor), gen pro LRP5 a LRP6 (low density lipoprotein receptor-related protein) a gen pro VDR (vitamín D receptor).

Cíl studie: Popsat změny tělesného habitu a složení u pacientů s osteoporózou, v kontextu s klinickým stavem a se změnami během stárnutí, a jejich korelace s genetickým zhodnocením.

Materiál a metoda: Soubor pacientů zahrnutých do studie, vyšetřovaných a léčených v osteologické ambulanci Mediekos Labor, Zlín, čítá v současné době přes 800 probandů (muži i ženy, od dětí po seniory). Výsledky klinického vyšetření, údaje o výskytu fraktur a výsledky biochemického vyšetření jsou doplňovány vyšetřením genetickým (v laboratoři molekulární biologie P&R LAB, Nový Jičín) i antropometrickým. Na základě dosavadních zkušeností se zamě-

říme především na hodnocení: 1. tělesné hmotnosti, BMI a kožních řas, 2. tělesné výšky a proporcionality trupu a končetin, 3. proporcionality hrudníku, 4. rozložení tuku a 5. robusticity kostry.

STAČÍ ČTVRT ČI PŮL TABLETY HYDROCHLOROTHIAZIDU DENNĚ K LÉČBĚ HYPERKALCIURIE U ŽEN S OSTEOPORÓZOU?

M. Janeček, J. Pavlinská

Ambulance pro léčbu osteoporózy, I. interní oddělení, Klaudiánova nemocnice, Mladá Boleslav

Úvod: Hydrochlorothiazid snižuje kalcii, nenašli jsme však data, do jaké míry snižují hyperkalcii u žen s osteoporózou dávky běžně používané v naší ambulanci – 6,25 mg a 12,5 mg hydrochlorothiazidu denně.

Metody: Prohlédli jsme ambulantní karty našich pacientek v abecím pořadí dle příjmení a vybrali ty, které splňují následující kritéria: 1. Ženy léčené pro osteoporózu s poslední návštěvou v ambulanci v roce 2009–2011. 2. Pro hyperkalcii byl nasazen hydrochlorothiazid v dávce 6,25 nebo 12,5 mg denně. 3. Současně s nasazením hydrochlorothiazidu nedošlo k vysazení či snížení dávky vitamínu D či jeho analog ani kalciových preparátů. Ke statistickému zpracování jsme použili párový oboustranný t-test (www.graphpad.com/quickcalcs).

Výsledky: Z původního souboru pacientek s příjmením začínajícím A-R (568 nemocných) jsme získali 26 případů splňujících výše uvedená kritéria pro dávku hydrochlorothiazidu 6,25 mg denně a 8 případů pro dávku 12,5 mg denně. V podskupině s nasazením 6,25 mg hydrochlorothiazidu denně došlo k poklesu kalcie z průměrné hodnoty 8,2 na 6,7 mmol/24 hod., průměrný pokles byl tedy 1,5 mmol/24 hodin (95% interval spolehlivosti 0,38–2,70 mmol/24 hod.). Tento pokles je podle párového t-testu statisticky významný ($p = 0,012$). V podsouboru s nasazením 12,5 mg hydrochlorothiazidu denně klesla kalcie z průměrné hodnoty 10,1 na 7,3 mmol/24 hod., průměrně tedy o 2,8 mmol/24 hod. (95% interval spolehlivosti 0,2–5,4 mmol/24hod.). Také tento pokles je i přes malý počet nemocných statisticky významný ($p = 0,04$).

Závěr: Po nasazení 6,25 a 12,5 mg hydrochlorothiazidu denně ve sledovaném souboru pacientek s osteoporózou a hyperkalcii došlo ke statisticky významnému poklesu kalcie. V průměru klesla kalcie o 1,5 mmol/24 hod. (18 % z výchozí průměrné hodnoty) po nasazení 6,25 mg hydrochlorothiazidu a o 2,8 mmol/24 hod. (28 % z výchozí průměrné hodnoty) po nasazení 12,5 mg hydrochlorothiazidu denně.

HODNOCENÍ HLADINY 25(OH)D3 U PACIENTŮ OSTEOCENTRA – HODNOTÍME STÁLE TOTÉŽ?

P. Kasalický, J. Rosa, P. Bubeníček, H. Dejmková
MEDISCAN Praha-Euromedic

Úvod: Hodnocení hladiny vitamínu D vzhledem k jeho častému deficitu je dnes standardní součástí laboratorních vyšetření u metabolických osteopatií. Výsledky stanovení vitamínu D může ale ovlivnit nejen vlastní stav saturace vitamínem D u pacientů, ale významným způsobem jí ovlivňuje výběr laboratorní metodiky. V naší práci jsme se zabývali problémem, zda i za situace užívání laboratorních kitů

od stejného výrobce, dodržení všech IQC procedur včetně externí kontroly kvality jsou výsledky stanovení vitamínu porovnatelné.

Materiál a metodika: Hodnotili jsme hladiny 25(OH)D3 u vyšetřených pacientů z osteologických ambulancí našeho pracoviště v rámci rutinních vyšetření. Byla porovnána data za 4Q2009–1Q2010 (laboratorní kity od výrobce Roche, stanovování na přístroji Eleksys) a data za 4Q2010–1Q2011, kdy byl použit standardně dodávaný kit od stejného výrobce, stanovování na analyzátoru Cobas 8000. V období 1. 10. 2009–31. 3. 2010 bylo stanoveno vitamínu D provedeno u 500 pacientů, v období 1. 10. 2010–31. 3. 2011 u 448 pacientů (první i opakovaná vyšetření).

Výsledky:

Období	0–25 nmol/l	26–50 nmol/l	51–75 nmol/l	Nad 76 nmol/l	Průměr nmol/l
4Q2009 až 1Q2011	44 8,8 %	97 19,4 %	176 35,2 %	183 36,6 %	75,41
4Q2010 až 1Q2011	143 32,2 %	204 46 %	72 16,2	24 5,4	57,2

Závěr: Při porovnání hladin vitamínu D přes všechny limity porovnání (jiná skupina pacientů) je evidentní jiné rozložení stanovení vitamínu D, které není vysvětlitelné odlišným příjmem vitamínu D. Meziroční hodnocení vývoje hladiny 25(OH)D3 u jednotlivých pacientů je tedy velmi problematické za situace použití stejných laboratorních kitů stejného výrobce, a rovněž všechna epidemiologická data týkající se deficitu vitamínu D u nás budou ovlivněna laboratorní metodikou.

HODNOCENÍ Z-SKÓRE U DOSPĚLÝCH PŘI DXA DENZITOMETRII A MOŽNÝ VLIV HMOTNOSTI NA TUTO HODNOTU

P. Kasalický, J. Rosa, P. Bubeníček, L. Brunerová
MEDISCAN Praha-Euromedic

Z-skóre je jedním z výsledků hodnocení kostní denzimetrie. Tato hodnota je zásadní u dětí. Je otázka jejího použití pro dospělé. V klinické praxi v podmínkách úhrady terapie v ČR neovlivňuje možnost podání léčby, a proto jeho hodnocení je omezené.

Vzhledem k praxi na Slovensku, týkající se i limitace léčby u GIOP na základě hodnoty Z-skóre, jsme se začali zabývat otázkou, jak použití Z-skóre normovaného na hmotnost (možnost u všech denzitometrů firmy GE Lunar) může ovlivnit ev. intervenční práh pro terapii GIOP.

Byla použita data u vzorku pacientů, změřených během jednoho týdne v srpnu 2010 na přístroji Lunar IDXA s použitím sw verze enCore 13,36, německé populace.

Bylo hodnoceno Z-skóre při použití referenčních dat normovaných na hmotnost a při použití referenčních dat nezahrnující vliv hmotnosti.

Bylo hodnoceno 183 pacientů vyšetřených v uvedeném období.

Byl zjištěn významný vliv na hodnotu Z-skóre při použití normativních dat vztažených k hmotnosti pacienta. Před případným zavedením Z-skóre do praxe v ČR a jeho použitím pro stanovení intervenčního práhu vzhledem k četnosti přístrojů GE Lunar v ČR (umožňujících tuto volbu) musí být tato problematika podrobně diskutována a sjednocena, protože zvláště u GIOP může hmotnost významně ovlivňovat uvedené hodnocení.

TRABECULAR BONE SCORE (TBS) – NOVÁ MOŽNOST NEINVAZIVNÍHO HODNOCENÍ TRABEKULÁRNÍ KOSTI PŘI TERAPII TERIPARATIDEM – NAŠE ZKUŠENOSTI

P. Kasalický¹, J. Rosa¹, D. Hans²

¹MEDISCAN Praha-Euromedic, ²Bone and Joint Department, Center of Bone Diseases, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

Úvod: V rámci denzitometrických programů se objevují možnosti využití DXA přístroje nejen pro standardní stanovení BMD, ale i pro jiné indexy se vztahem k mikroarchitektuře. Kromě rozšířenějšího HSA, umožňující hodnotit krček femuru, se objevila i nová metodika TBS (trabecular Bone Score), která umožňuje hodnotit stav kostní mikroarchitektury a trabekularis při použití standardních AP scanů L páteře. Tato metodika je podrobně studována a validována v řadě projektů a je dostupná jako sw možnost pro denzitometrii GE Lunar a Hologic. Pokusili jsme se na našem vlastním souboru vyhodnotit změnu TBS u pacientů našeho osteocentra léčených teriparatidem jako možnost neinvazivního hodnocení kostní mikroarchitektury, ev. zjistit limitace pro toto použití.

Materiál a metodika: Pro analýzu bylo použito 33 pacientů s podávaným teriparatidem, změřených před zahájením terapie a po terapii na stejném přístroji – Lunar Prodigy S/N 10583 nebo Lunar Prodigy Advance S/N41284. Data u uvedených pacientů (AP projekce L páteře) retrospektivně zhodnotil D. Hanse pomocí sw TBS iN Insight.

Výsledky: Při provedené analýze byl vstupní TBS index výrazně snížen, odpovídající výrazným změnám v trabekulární mikroarchitektuře (TBS 1,096, SD 0,190). Po 18 měsíčním podávání teriparatidu došlo k nárůstu nejen BMD, ale i TBS indexu na 1,154, SD 0,194.

V případě hodnocení účinku teriparatidu je ale výsledek komplikován četnými frakturami L páteře, proto hodnocení obvyklého úseku L1-4 má své limitace.

Závěr: TBS je nová metodika, která by mohla splnit požadavek na jednoduchou neinvazivní metodiku hodnocení trabekulární mikroarchitektury, získané pomocí standardního DXA vyšetření (AP projekce L páteře). V našem vzorku pacientů léčených teriparatidem jsme zjistili změny parametrů TBS při léčbě. Budoucí začlenění této metodiky do algoritmů pro rozhodování o výběru dalšího postupu je velmi slibné, rozhodující ale bude akceptace tohoto vyšetření pro rozhodování o úhradě léčby.

VÝZNAM NUTRICE V PREVENCII A LÉČBĚ FRAKTURY KYČELNÍHO KLOUBU

A. Kazda¹, P. Broulík²

¹ÚKBLD, 1. LF a VFN, Praha, ²III. interní klinika, 1. LF a VFN, Praha

Stárnutí je charakterizováno úbytkem svaloviny a osteoporózou. Oba tyto stavy jsou spojeny s rizikem pádů, fraktur, morbiditou a ztrátou nezávislosti. Stav nedostatečné výživy až malnutrice tato rizika zhoršuje. Frekvence osteoporotických fraktur je během života vysoká, pro ženy 40 až 50 %, pro muže 13–22 %. Ze všech fraktur je nejzávažnější fraktura kyčelního kloubu (FKK). Klesají po ní významně kvalita života i přežívání. Během pěti následných let je mortalita zvýšena přibližně o 20 % proti odpovídajícím věkovým kategoriím bez FKK. Po FKK se zvyšuje riziko dalších fraktur, jejich frekvence s věkem žen mezi 60–85 léty exponenciálně vzrůstá. U osob žijících v pečovatelských ústavech je riziko nové fraktury 2–11x vyšší než u žijících individuálně. I když za stav kostní hmoty odpovídají především genetické faktory, **výživa patří mezi faktory, které významně ovlivňují vývoj osteoporózy i její tíži.** Tato závislost začíná již v těhotenství a prohlubuje se v pubertě, kdy se řada vlivů souvisejících s výživou přenáší z matky na plod a později závisí na životním stylu adolescenta. Kvantitou i kvalitou plnohodnotná výživa má pro vývoj a závažnost osteoporózy zásadní význam a je zároveň prevencí FKK i dalších fraktur. **Názory na výživu, vhodnou pro zdraví kostí, se v poslední době výrazně mění.** Vycházelo se z předpokladu, že vyšší příjem bílkovin a tím i síru obsahujících aminokyselin, který vede ke zvýšení kalcie, devastuje z důvodů pufování soli Ca v kostech, a snižuje tím denzitu kostního minerálu (BMD). Tato situace je dnes posuzována komplexněji. Uvedený nepříznivý vliv bílkovin na kalcii není popíráno, ale bylo zjištěno, že se uplatňuje jen při nedostatečném příjmu kalcia dietou. Tam, kde je přiváděno dostatečné množství Ca (1 000–1 200 mg/d dospělí, 1 500 mg/d ženy po menopauze, neléčené estrogeny), dochází při zátěži bílkoviny k zvýšení absorpce Ca ve střevě a nikoli k poškození kostí. U osob s nízkým příjmem kalcia (do 430 až 540 mg/d) je škodlivý vliv bílkovin na zdraví kostí prokazován a riziko fraktur stoupá. Doporučované množství bílkovin je 0,8 g/d. Jejich optimální utilizace vyžaduje současně dostatečný příjem energie, tak aby se na něm proteiny podílely z 10–35 %. Ve vyšším věku není potřeba bílkovin vůbec snížena. Důležitou složkou výživy v prevenci osteoporózy a následných fraktur jsou **vícenasycené mastné kyseliny** ve vhodném poměru řad omega-6 (dále n-6):omega-3 (n-3). Tvorba a resorpce kosti jsou ovlivňovány cytokiny a prostaglandiny, které jsou těmito kyselinami regulovány. Vysoký příjem n-6 zvyšuje cytokiny prozánětlivé, aktivující osteoklasty. Konečné produkty řady n-3 naopak prozánětlivé cytokiny potlačí, a tím kostní resorpci sniží, zvýší absorpci kalcia ve střevě, podporují ukládání Ca do kostí a syntézu kolagenu, resorpci kostí potlačí omezením kalcie, zpomalí vývoj kostních změn pomenopauzálních, sníží riziko osteoporózy a frekvenci fraktur. Optimální poměr n-6 : n-3 pro osteoporózu není zatím stanoven, ale obecně a pro jiné diagnózy je mezi 2–5 : 1. V západní dietě je bohužel 10–16 : 1. Kyseliny n-3 mohou tvořit 0,6–1,2 % denního příjmu energie. **Nemocní přijímaní k hospitalizaci s FKK jsou často v malnutrici.** Příjem potravy v pooperačním období a během rehabilitace je u nich často nedostatečný a zůstává pod 50 % vypočítané potřeby. Doporučuje se systematické monitorování příjmu živin, bilance tekutin, motivace nemocného. **Přístupy k diagnóze osteoporózy po**

FKK jsou nedostatečné i ve vyspělých zemích. Není systematicky prováděno vyšetření BMD. Počet nemocných po FKK, kterým jsou následně antiosteoporotické léky předepisovány, je nižší než 10 %. O zajištění adekvátní výživy se v těchto souvislostech nepíše vůbec, i když právě z těchto zemí je už publikována řada prací, která dokazuje, že péče o nutriční v pooperačním období při FKK i později význam má. Např. přidavky 20 g bílkovin/d k standardnímu režimu výživy vedly u nemocných s FKK již do týdne k významnému zvýšení inzulin-like growth faktoru (IGF-1), nezbytnému pro novotvorbu kostí. Jiné práce se suplementací 250 kcal + 29 g bílkovin na den (sipping), nebo s příjmem nad 60 g bílkovin/d vedly k významnému zvýšení albuminu, poklesu infekčních komplikací, snížení frekvence dekubitů, mortality a zkrácení délky hospitalizace.

Závěr: V prevenci a léčbě osteoporózy a tím i FKK, i v pooperačním a následném období se významně uplatňuje nutriční podpora. I když nejsou zatím vypracovány v souvislosti s FKK žádné guidelines, již úroveň dnešních poznatků umožňuje, aby se i nutriční podpora stala významnou složkou pro přežívání a další kvalitu života těchto nemocných.

SYNDRÓM „HLADNÝCH KOSTÍ“ U PACIENTKY S MCCUNE ALBRIGHTOVÝM SYNDRÓMOM PO TOTÁLNEJ TYREOIDEKTÓMII A ODSTRÁNENÍ HYPERPLASTICKÉHO PRIŠTÍTNEHO TELIESKA – KAZUISTIKA

J. Kollerová¹, T. Koller¹, Ľ. Košťálová², J. Payer¹

¹V. interná klinika, LF UK a UNB Bratislava, ²II. detská klinika, LF UK a DFNSP Bratislava

McCune Albrightov syndróm je vzácne ochorenie, charakterizované kombináciou polyostotickej fibrózne dysplázie, endokrinopatií s nadprodukciou hormónov a hyperpigmentáciami. Kostné postihnutie predstavuje podstatný funkčný aj estetický problém, pacienti majú deformácie, hyperostózy, fraktúry aj početné mikrofraktúry dlhých aj plochých kostí. Medzi endokrinné postihnutie často patrí hypertyreóza s uzlovou prestavbou, s rizikom malígnej transformácie. Raritne bola popísaná hyperfunkcia prištítnych teliesok s hyperpláziou.

Predstavujeme kazuistiku pacientky s rozsiahlym postihnutím skeletu, s endokrinopatiami, hyperpigmentáciami, hepatopatiou a kardiomyopatiou. Pacientka má v anamnéze početné fraktúry dlhých kostí, deformity skeletu, dlhodobu bola na liečbe vitamínom D, kalcium, bisfosfonátmi (alendronát, rizedronát, pamidronát) po dobu 11 rokov. Dlhodobu sme zaznamenali mierne zvýšenú hladinu parathormónu (PTH), stav sme pri normokalcémii a normokalcii s menším deficitom vitamínu D hodnotili ako sekundárnu hyperparatyreózu. U pacientky sme v r. 2009 pre toxickú uzlovú strumu indikovali totálnu tyreoidéktómiu. Peroperačne chirurg realizoval i extirpáciu zväčšeného prištítného telieska. V pooperačnom období sa rozvinuli dramatické príznaky hypoparatyreózy – manifestná hypokalcémia s tetaniou s potrebou parenterálnej a následne perorálnej substitúcie (4 000 mg Ca²⁺, alfacalcidol 3 ug). Následne napriek normalizácii hladiny PTH je až do súčasnosti nevyhnutné hradenie kalcia (1 500 mg) a vitamínu D (3 tbl 1 ug alfacalcidol, 10 kvapiek dihydrotachysterol). Rozvinutý “hun-

gry – bone syndrome” bol zrejme dôsledkom dlhodobého latentného nadbytku PTH, či už kompenzačného, alebo autonómneho pri normokalcemickej primárnej hyperparatyreóze. Trvalú vysokú spotrebu vitamínu D a vápnika pripisujeme nadmernému kostnému obratu pri polyostotickej kostnej dysplázii a funkčnému deficitu paratyreoidey po extirpácii hypertrofovaného prištítného telieska. Predpokladáme, že latentná normokalcemická hyperparatyreóza v kombinácii s hypertyreózou sa podieľali na výskyte kumulovaných fraktúr posledné roky pred operáciou.

REDUKČNÍ KONČETINOVÉ VADY A AMNIAĽNÍ AMPUTACE

M. Kuklík

Genetické oddělení – Ambulantní centrum vad pohybového aparátu, Praha, Ústav biologie a genetiky, I. a III. LF UK

Redukční končetinové vady a amniální amputace představují **závažnou problematiku** z hlediska ortopedie, biomechaniky, genetiky a prenatalní diagnostiky. Významnou roli (v současnosti nezastupitelnou) v současnosti představují zobrazovací metody a škála genetických, laboratorních a molekulárně genetických vyšetření.

K nejčastějším redukčním vadám patří FFU (Femur, Fibula, Ulna) syndrom, PFFD (Proximální, Femorální Fokální Dysplázie), FTR (Femur, Tibie, Radius) syndrom. Uvedené nozologické jednotky se vyskytují často v přechodných formách („příroda nemiluje skoků“). **Kyčelní kloub** jako největší a biomechanicky nejvýznamnější kloub se představuje jako **locus minoris resistentiae**. U pacientů s PFFD, FTR, FFU nacházíme často hypoplázie **krčku femuru** a sníženou denzitu skeletu, prokazatelnou **rentgenologicky** právě v této oblasti. Stejně tak jako u nemocných je tomu i u jejich rodičů s tzv. **mikrosymptomy**. **Relativně** nejčastější je FFU syndrom. FTR syndrom ve srovnání s FFU syndromem vzácnější. Zatímco u FFU syndromu případné chybění fibuly má nesrovnatelně menší **následky** z hlediska **biomechaniky** než FTR symptomatologie: u FTR syndromu je **patrná** při chybění tibie, tzv. tibializace fibuly.

U FFU, PFFD a FTR syndromu se jedná o longitudinální anomálie, u amniálních redukčních vad se jedná o defekty způsobené amnióvými pruhy s transverzálním poškozením (amputací). PFFD, FTR a FFU syndrom jsou polygenně (multifaktoriálně) podmíněny, většinou s izolovaným výskytem a s mikroprojevy u rodičů. Amniální amputace mají odlišnou, biomechanickou etiologii a mohou být sdružené s dalšími projevy adhezí a deformit v jiných tělesných oblastech, bez mikroprojevů u rodičů. FFHUFs (**syndrom** fokální femorální hypoplázie s nezvyklým obličejem) je zvláštním případem fokální femorální hypoplázie, kdy se **předpokládá (připouští)** možnost mendelovské dědičnosti.

Oboustranné končetinové vady mají ve své etiologii větší genetickou komponentu a také vyšší empirická rizika opakování pro další příbuzenstvo (potomky a sourozence). O vlastních genech účastnících se vývoje skeletu končetin není u FFU, FTR a PFFD mnoho známo, nicméně v obecné rovině se jedná o PAX a HOX geny. V této souvislosti je pozoruhodný výskyt balancované translokace **14. chromozomu** a 21. chromozomu u jedné z našich 30 sledovaných rodin s končetinovými vadami. Zejména na 14. chromozomu

jsou lokalizovány tyto HOX geny účastnící se vývoje končetin a může se zde uplatnit poziční efekt sousedících genů v rámci tzv. balancované translokace. Presentujeme zde prenatalní diagnostiku uvedených vad, kdy významnou roli hrají biometrická ultrazvuková měření, která sice nevypovídají spolehlivě o kvalitě kostní tkáně embrya a fétu, ale prokážou význačné morfologické kostní odchylky, přítomnost či nepřítomnost jednotlivých částí skeletu. Ve většině případů jsme zaznamenali pouze izolovaný výskyt plně vyvinutého FFU, PFFD a FTR syndromu v rodině. Sourozenský výskyt **kompletního** FFU syndromu u dvou **sourozenců** byl jen v jedné rodině. Jako u všech polygenních vad není znamenáno stejné zastoupení obou pohlaví, častější výskyt je u mužů a na **pravé** straně.

Léčba pacientů je paliativní, s pomocí prologačních operací, artrodéz a osteotomií.

Redukční končetinové vady vyplývající z **amniálních** amputací mají zcela odlišnou (biomechanickou) etiologii. Mohou být izolované nebo součástí syndromu ADAM (amniální amputace a sdružené s dalšími projevy deformit, disrupcí, adhezí, mutilací v **jiných tělesných oblastech**). Postihují **převážně jednu** nebo i více končetin. U 15 sledovaných rodin s **amniálními** amputacemi jsou přidružené vady přítomny jen ojediněle (atypické rozštěpy obličeje, eventrace). **Mírnějším** projevem, který ještě nevede k amputaci, jsou amniální zaškrceniny, vytvářející tzv. amniální pruhy v různých úrovních segmentů končetin, tyto mají též určitý amputační potenciál. Nezaznamenali jsme výskyt amniálních amputací s výkonem amniocentézy. Byla zjištěna ale **souvislost s asistovanou reprodukcí**, s umělým oplazením.

Výskyt v rodině je zpravidla ojedinělý, což souvisí s etiologií biomechanickou, popřípadě zánětlivého charakteru (chorioamniititis). Dědičné faktory se v etiologii a patogenezě mohou uplatňovat pouze nepřímo – ze strany mateřského organismu.

Léčba amniálních amputací je paliativní, protetická, její úspěch závisí na rozsahu vady.

IDIOPATICKÁ INFANTILNÍ HYPERKALCÉMIE

Š. Kutílek¹, S. Skálová², J. Gut³, M. Bayer²

¹Dětské oddělení, Pardubická krajská nemocnice, ²Dětská klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, ³Dětské oddělení, Nemocnice Česká Lípa

Idiopatická infantilní hyperkalcémie (IIH) je vzácný stav, který se vyskytuje v kojeneckém věku s incidencí 1 : 47 000. IIH byla původně popsána při fortifikaci mléka vysokými dávkami vitamínu D v Anglii v padesátých letech 20. století. Diagnóza IIH může být stanovena pouze po vyloučení jiných příčin hyperkalcémie v kojeneckém věku (Williamsův syndrom – WS, benigní familiární hypokalciurická hyperkalcémie, těžká neonatální hyperparatyreóza, Jansenova metafyzální dysplázie, primární hyperparatyreóza, intoxikace/ předávkování vitamínem D, granulomatózní choroby, hypertyreóza, maligní stavy). V současné době je možné genetickými metodami jasně odlišit WS od IIH. Dědičnost a patogenezé IIH jsou nadále nejasné, ale byl popsán i výskyt u členů jedné rodiny. IIH se objevuje ve věku 3–7 měsíců, projevy jsou nespecifické (letargie, žízeň, hypotonie,

neprospívání, dehydratace, obštipace, dechové obtíže) vše v důsledku hyperkalcémie. Běžným nálezem je hyperkalcémie a nefrokalcinóza. O přirozeném vývoji IIIH existují pouze omezené informace, hyperkalcémie většinou ustoupí do 12 měsíců věku, hyperkalcémie a nefrokalcinóza mohou přetrvávat i déle. Urgentní léčbu vyžadují pacienti s kalcémií nad 3,5 mmol/l, nebo symptomatictí pacienti s kalcémií 3,0 mmol/l. Léčba spočívá v rehydrataci a aplikaci furosemidu a glukokortikoidů, ev. lze podat kalcitonin či pamidronát. Prezentujeme tři pacienty s IIIH: U dvou dívek (2měsíční a 5měsíční) došlo po podání furosemidu a glukokortikoidů k úpravě kalcémie, u třetího pacienta (5měsíční chlapec) byla nutná aplikace pamidronátu, vzhledem k neustupující vysoké kalcémii. IIIH je vzácný stav, který může vážně ohrozit pacienta. Adekvátní léčba výrazně zlepšuje klinický stav dětí s IIIH.

ZMĚNA KOSTNÉHO STATUSU U PACIENTOV S DEFICITOM RASTOVÉHO HORMÓNU V DOSPELOSTI PO 24MESAČNEJ LIEČBE REKOMBINANTNÝM RASTOVÝM HORMÓNOM

M. Kužma¹, Z. Homerová¹, T. Koller¹, Z. Killinger¹, P. Vaňuga², I. Lazúrova³, J. Payer¹

¹V. interná klinika, LF UK a UN, Bratislava, ²Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Lubochňa, ³I. interná klinika, LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice

Úvod: Rastový hormón (RH) účinkuje na kostné tkanivo najmä prostredníctvom inzulínu podobnému rastovému faktoru I (IGF-I), a tým ovplyvňuje u dospelého človeka okrem iného aj maximálnu kostnú masu a remodeláciu kosti. Indukuje proliferáciu chondrocytov, formáciu enchondrálnej kosti a vplýva na systém RANK-RANK-L/osteoprotegerín. Viac ako 2násobné riziko osteoporózy bolo dokázané u žien s deficitom RH stanoveným v detstve (CO-GHD). Vo viacerých štúdiách sa opakovane potvrdil pozitívny vplyv terapie rekombinantným RH (rGH) na kostnú densitu (BMD) ako aj na riziko osteoporotických fraktúr u pacientov s deficitom RH.

Cieľ: Sledovanie zmeny kostného statusu u 94 pacientov s deficitom RH počas 2 rokov terapie rGH.

Metódy: 94 pacientov s deficitom RH (45 žien, 49 mužov; 67 s AO-CHD, 27 s CO -GHD) od 19–61 rokov (Ø 34,6). Najviac zastúpení boli pacienti s postoperačným deficitom (61), 82 pacientov malo aspoň 1 ďalší hypofyzárny deficit (12 pacientov malo izolovaný deficit RH). Pacienti boli liečení podľa platných odporúčaní (Ø dávka rGH = 0,36 mg s.c. denne). Sledovali sme BMD krčka femuru a L-črbtice, CTX (marker osteoresorpcie) a osteokalcín (marker osteoformácie) pred začatím terapie, po 3, 6, 12 a 24 mesiacoch terapie rGH. Hladiny IGF-I boli počas sledovaného obdobia v terapeutickom rozmedzí.

Výsledky: Počas liečby RH sme u všetkých pacientov zistili signifikantné zvýšenie BMD, najväčšiu zmenu sme zaznamenali pri L-črbtici (vzostup o 9,5 %). Porovnávali sme densitu krčka femuru aj L-črbtice medzi oboma pohlaviami, pričom signifikantne najvýraznejšie zvýšenie kostnej denzity sme pozorovali pri L-črbtici u mužov (nárast až 15,8 %). U žien bol pozorovaný najväčší nárast kostnej denzity taktiež pri L-črbtici (o 5,6 %, u oboch p = 0,008). Signifikantne vyšší vzostup kostnej denzity L-črbtice sme

zaznamenali u pacientov s CO-GHD (nárast o 16,6 %, p = 0,022) oproti pacientom s AO-GHD (o 7,5 %). Marker osteoformácie počas celej observačnej periódy stúpala (zač. Ø 15,32 ug/l, 24. mes. Ø 33,5 ug/l, p < 0,0001), marker osteoresorpcie do 12. mes. stúpala (z 0,43 ng/l na 1,026 ng/l), avšak v nasledujúcej perióde začal postupne klesať (24. mes. 1,0 ng/l, p < 0,0001), čo svedčí o prevahe kostnej formácie.

Záver: U všetkých pacientov došlo k signifikantnému zvýšeniu kostnej denzity (viac u mužov). Najvyšší vzostup kostnej denzity sme zaznamenali u pacientov s CO-GHD. Rovnako došlo k vzostupu kostných markerov osteoformácie, pričom markery kostnej resorpcie do 12 mesiacov liečby stúpali, následne však pozvoľna klesali. Terapia rGH pozitívne ovplyvnila kostný status, preto ju považujeme za optimálnu liečebnú modalitu u týchto pacientov.

ANALÝZA DENNÍHO PŘÍSRUNU VÁPŇÍKU A VITAMÍNU D U PACIENTEK S OSTEOPORÓZOU

Z. Málek, P. Hrdý

Osteocentrum Mediekos Labor, Zlín

Cíl: Je přísun vápníku a vitamínu D u pacientek s osteoporózou dostatečný?

Soubor a metodika: 243 pacientek zlínského osteocentra, s primární osteoporózou, průměrný věk 68,6 roku, 80 starších 70ti let a 21 doposud neléčených. Vyloučeny byly osoby s bezmléčnou a bezlepkovou dietou. Pacientky za asistence sestry vyplnily při ambulantní návštěvě v období březen až listopad 2010 dotazník, kvantifikující obvyklý příjem mléčných potravin (tvrdého sýru, měkkého sýru, tvarohu, jogurtu, mléčných nápojů) v průběhu 1 týdne. Dále byly zpracovány údaje o medikamentózní suplementaci Ca, vitamínu D a hladiny kalcidiolu v séru. Byl stanoven denní příjem Ca, vitamínu D, do denní bilance bylo započteno 250 mg Ca z nemléčné potravy. Získané výsledky byly srovnány s doporučovými dávkami Ca (1 200 mg) a vitamínu D (800 I.U.)

Výsledky: Dle dotazníku byl průměrný příjem Ca v mléčných produktech 594 mg/d (SD 309), u osob starších 70 let 559 mg/d (SD 288) – rozdíl nebyl statisticky významný. U nových pacientek byl přísun Ca signifikantně nižší: 438 mg/d (SD 220) p < 0,05. Průměrná dávka medikamentózní suplementace Ca byla 530 mg/d (SD 45,8). Pokud do denní bilance započteme obvyklých 250 mg Ca z nemléčné potravy, pak celková denní dávka Ca byla < 1 200 mg u 71 pacientek (29 %), u osob starších 70 let u 30 (37 %) pacientek (p < 0,05). U 9 pacientek (4 %) překročil denní přísun Ca hladinu 2 000 mg.

V poměrném zastoupení byl tvrdý sýr zdrojem 34,7 %, měkký sýr 5,8 %, tvaroh 10,5 %, jogurt 18,5 % a mléčné nápoje 30,5 % vápníku z celkového mléčného přísunu.

Průměrná dávka cholekalciferolu byla 841 I.U./d (SD 272), u 61 pacientek (25,4 %) dávka nedosáhla 800 U/d. Průměrná hladina sérového kalcidiolu byla 74,9 nmol/l (SD 16,6). Pouze 3 pacientky (1,2 %) z analyzovaného souboru měly sérovou hladinu kalcidiolu < 50 nmol/l.

Diskuze: Ve vyšetřeném souboru prakticky každá 4. pacientka nedosáhla doporučené hodnoty denního přísunu vápníku i vitamínu D (ne najednou). Ale 93 % žen mělo denní příjem minimálně 1 000 mg Ca, což lze považovat za úspěch. Výsledkem edukace je fakt, že léčené osoby měly

příjem Ca mléčnou potravou o 35 % vyšší nežli nově diagnostikované. Základním zdrojem Ca v potravě byly tvrdé sýry a mléčné nápoje. Podle hladiny sérového kalcidiolu mělo deficit vitamínu D3 pouze 1 % žen. I když byly analyzované údaje z období s větší délkou slunečního svitu, nález dokumentuje poměrně volný a individuální vztah mezi dávkou vitamínu D3 a hladinou kalcidiolu v séru, i efektivitu podávané suplementace.

Závěr: U pacientek léčených osteoporózou je potřeba neustále posilovat přísun vápníku v potravě. Použitý dotazník se ukázal jako rychlý a nenáročný nástroj pro jeho odhad. Dodržením doporučených dávek cholekalciferolu lze dosáhnout prakticky úplné eliminace deficitu vitamínu D po většinu roku.

RIZIKO ZLOMENIN (FRAX) U VYBRANÝCH REUMATICKÝCH OCHORENÍ

P. Masaryk, A. Letkovská

Národní ústav reumatických chorób, Piešťany

Zápalové reumatické choroby představují významnou rizikovou skupinu sekundárnej osteoporózy. Na jej patogenéze sa podieľa celý rad faktorov – stimulácia osteoresorpčných procesov zápalovými cytokínmi, znížená mobilita a vplyv niektorých liekov, hlavne kortikoidov. Najlepšie je v tejto súvislosti popísaná reumatoidná artritída, ktorá sa stala akýmsi modelom tohto typu sekundárnej osteoporózy a ako jediný zástupca sa dostala aj do modelu hodnotenia rizika zlomenin (FRAX). Aj keď sa model FRAX začína využívať v stále širšom meradle v klinickej praxi, údaje o jeho využití u reumatických chorób zatiaľ chýbajú.

Cieľom našej práce bolo hodnotenie rizika zlomenín modelom FRAX u vybraných reumatických chorób.

Metóda: Do štúdie sme vybrali nasledovné reumatické choroby – reumatoidná artritída (RA), psoriatická artritída (PA), ankylozujúca spondylitída (AS), osteoartróza (OA). V retrospektívnej štúdii sme z klinickej databázy NURCH vybrali údaje o prvovýšetrených pacientoch s uvedenými chorobami a dodatočne sme dopočítali hodnotu FRAX pre oba typy zlomenín a porovnali s kontrolnou skupinou pacientov bez reumatických ochorení. Pacientov so zápalovými chorobami (PA a AS) sme v našej štúdii skórovali ako sekundárnu osteoporózu. Vzhľadom k chýbaniu FRAX pre slovenskú populáciu sme použili najpríbuznejší model, t.j. údaje pre maďarskú populáciu.

Výsledky: Zo sledovania sme zaradili celkovo 396 pacientov, z toho 73 s ankylozujúcou spondylitídou, 115 so psoriatickou artritídou, 144 s reumatoidnou artritídou a 64

s osteoartrózou. V kontrolnej skupine bolo 211 pacientov.

U pacientov s reumatoidnou artritídou sme zaznamenali najvyšší výskyt osteoporózy a najvyššie hodnoty FRAX pre oba typy zlomenín. Pacienti s ostatnými (zápalovými – PA, AS, aj nezápalovými – OA) sa v našom sledovaní nelíšili od kontrolnej populácie. Výsledné hodnoty FRAX sú v tabuľke.

Záver: Pacienti s reumatoidnou artritídou na rozdiel od iných reumatických ochorení majú nielen výrazné riziko osteoporózy, ale aj vysoké riziko zlomenín hodnotené metódou FRAX.

OSTEOMALACIE U PACIENTKY S CENTRÁLNÍM CUSHINGOVÝM SYNDROMEM

D. Michalská

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

55letá pacientka byla přeložena na 3. interní kliniku VFN z interního oddělení v Duchcově pro susp. Cushingovu chorobu k vyšetření. Pacientka byla hospitalizována od června do září 2010 pro imobilizující vertebrogenní algický syndrom. Anamnesticky st. p. vertebroplastikách obratlů Th12, L1-3 pro kompresivní fraktury při susp. osteoporóze (květen 2010). Současně dle rtg a scintigrafie skeletu nález mnohočetných osteolyticko-osteoplastických ložisek, suspektní metastatické postižení skeletu. V rámci provedených vyšetření suspekce na hyperkortizolismus a ložiskový kostní proces, proto přeložena na 3. IK k dalšímu vyšetření. Vstupně bylo podezření na maligní proces v oblasti pankreatu s metastázami do skeletu. Vzhledem k anémii vyšetřen gastrointestinální trakt s nálezem polypu ve střevě. Provedena též endosonografie pankreatu s biopsií a MR, která svědčila nejspíše pro (po)zánětlivé postižení. Densitometricky prokázána velmi nízká kostní hustota (v bederní páteři hodnotitelný jen L4 – T-skóre –3,8, celkový femur T-skóre –2,9, krček femuru T-skóre –4,2). Laboratorně hraniční hypokalcémie a hypokalcémie, nízká koncentrace kalcidiolu (25-hydroxyvitamín D 15,2 ng/ml), sekundární hyperparatyreóza (PTH 7,23 pmol/l), zvýšený marker kostní resorpce (beta-CTx 1153 ng/l) při sek. HPT a deficitu estrogenů, nízký osteokalcin (2,80 ug/l) a normální P1NP (55,9 ug/l) při nadprodukcí kortisolu. Klinicky svalová slabost, zejména DK (deficit vit. D, hyperkortisolismus). Dle RTG skeletu nález charakteristický pro reparativní změny při osteomalacii. Z provedených vyšetření vyšlo najevo, že se jedná o centrální formu Cushingova syndromu s mikroadenomem hypofýzy a osteomalácií. Pacientce byla nasazena komplexní terapie včetně kombinované terapie Cushingovy choroby a osteologické léčby. Léčebně nasazena substituce kalcie a vit. D (Calciferol 300 000 IU i.m./měsíčně, Kombi-Kalz 1 000/880 – 2x denně ½ sáčku). Zahájena cílená RHB léčba. Na medikamentózní terapii došlo ke snížení hladin kortizolu, úpravě parametrů fosfokalciového metabolismu a zlepšení celkového stavu pacientky. Pacientka byla přeložena ve stabilizovaném stavu na Neurochirurgickou kliniku ÚVN v Praze k neurochirurgickému řešení mikroadenomu hypofýzy v 12/2010. Pooperační průběh bez komplikací. Rozvoj hypokalcemické osteomalacie byl u pacientky kombinované etiologie. Hyperkortisolismus a deficit vitamínu D snížil vstřebávání Ca v oblasti GIT a novotvorbu kosti. Deficit estrogenů se podílel na zvýšení kostní resorpce. Při

	Počet	Výskyt osteoporózy	FRAX Hlavné zlomeniny	FRAX femur
AS	73	23 %	4,2 (0,9–45,0)	1,3 (0,0–44,0)
PA	115	21 %	4,5 (0,7–68,0)	0,8 (0,0–63,0)
RA	144	45 %	11,0 (1,6–94,0)	3,2 (0,1–9,0)
OA	64	25 %	4,4 (1,6–56,0)	1,1 (0,0–48,0)
POP	211	31 %	4,9 (0,3–42,0)	0,9 (0,0–35,0)

dlouhodobém snížení Ca v séru došlo po určité době k vyčerpání rezervoáru Ca ve skeletu, k poruše mineralizace a rozvoji osteomalacie.

HODNOTY VITAMÍNU 25 OHD3 U HOMOZYGOTNÍCH MUTACÍ VDR. KLINICKÝ VÝZNAM

P. Novosad¹, P. Hrdý¹, P. Fojtík^{1,2}, R. Richterová³, A. Bóday³

¹Mediekos Labor, s. r. o., Osteologické centrum Zlín, ²Specializované centrum pro GIT, nemocnice Vítkovice, Ostrava, ³P&R LAB, a. s., Lab. mol. biologie, Nový Jičín

Úvod: Ve společném projektu „Genetické vyšetřování osteoporózy u pacientů Osteologického centra Zlín“ jsme dospěli k počtu 1 008 pacientů. V této práci je vyhodnoceno 945 pacientů. Již při první analýze byly naznačeny některé zajímavé podskupiny nemocných, které ze statistického hlediska jsou dnes již validní. Vidíme jako velmi smysluplné je postupně podrobně rozebírat a hledat jejich klinický význam. V dnešní přednášce věnujeme pozornost fenoménu mutované homozygotní poruchy v genu VDR (receptor vitamínu D). Má statisticky výrazně vyšší hodnoty vitamínu 25 OHD3 než ostatní skupiny probandů.

Materiál a metodika: V práci hodnotíme 4 polymorfismy, které se nacházejí ve třech genech. Jedná se o BsmI polymorfismus (G > C substituce) v genu VDR (receptor vitamínu D), polymorfismus PvuII (T > C substituce) v genu ESR1 (receptor 1 estrogenu) a polymorfismy Val667Met a Ala1330Val v genu LR5 (lipoprotein receptor-related protein 5). DNA byla izolována kitem MagAttract DNA Blood Mini M48 na automatickém izolátoru Biorobot M48 (Qiagen) z 200 ul nesrážlivé krve odebrané do EDTA. Princip izolace je založen na separaci DNA magnetickými kuličkami. Zbývající krev byla zamrazena na -80 °C k případnému dalšímu použití. Detekce polymorfismů PvuII (rs2234693), Ala1330Val (rs3736228) a BsmI (rs1544410) byla provedena metodou real-time PCR za použití hydrolyzačních a FRET sond na přístrojích LC 480 II a Light-Cycler 1.2 (Roche). V případě polymorfismu Val667Met (rs4988321) byla použita metoda hrMCA (high resolution melting curve analysis) na přístroji LC 480 II (Roche). Správnost výsledků molekulárně genetických vyšetření byla namátkově kontrolována sekvenováním na sekvenátoru ABI 3130 (Applied Biosystem). Jednotlivé genotypy (wild type – bez mutace, heterozygot, mutovaný homozygot) byly následně srovnávány s osteologickými parametry. Z osteologických parametrů byly sledovány vstupní parametry při primárním vyšetření, DEXA na přístroji GE iDEXA, laboratorní parametry Ca, P, osteomarkery, osteocalcin, crosslaps, ALP-kostní izoenzym, parathormon, váha, výška, BMI index.

Výsledky: Naše práce se zaměřila na hodnoty vitamínu 25 OHD3 u jednotlivých skupin probandů. Jejich charakteristika – viz tabulka.

Závěr: V experimentu (Bouillon et al., 2008) prokazuje, že pokud je inaktivován VDR u myši (null mice), dochází k rozdílným hladinám metabolitů vitamínu D. Metabolit 1.25 vitamín D se zvyšuje, zvyšuje se aktivita 1-alfa hydroxylázy a snižuje se metabolit 24.25.OH2D3. U lidí byl pozorován podobný fenomén (Balsan S. et al., 1986, Hochberg Z et al., 1992, Kitanaka et al., 1998). Je předpoklad zvýšení

Celkem probandů = 1 008 n = 945				
VDR				
	n	%	věk	Vit 25OHD3 nM/L
WT	351	34,3	55	58,5
HETERO	609	52,4	63,8	57,6
MUT. HOMO	112	10,4	62,6	64,7 p < 0,001
MUT. VDR+ESR1	15	1,4	64,6	62,7 p < 0,01
CHYBA	5	0,54		
Kontrolní skupina n = 50				
věk – 58,7				
Vit 25OHD3 nm/L – 58,3 nM/L				
	věk	Vit25OHD3 nM/L		
HETERO ESR1	62,8	56,2		
MUT. VDR+ESR	63,5	55,7		
MUTACE ESR 1	60,8	53,8		

metabolitu 25(OH)D3, protože je narušena C-24 oxidační cesta. Klinický význam zvýšení 25 OHD3 u mutací VDR může být dvojitý. 1. Přímý – v narušení kostní homeostázy. 2. Nepřímý – zásahem do kalcifikačních procesů v cévách. Proto je tato problematika podrobně v přednášce rozebrána.

Citovaná literatura u autora.

LÉČEBNÉ PODÁVÁNÍ VITAMÍNU D U PACIENTŮ S PRIMÁRNÍ HYPERPARATYREÓZOU, U NICHŽ JE SOUČASNĚ PŘÍTOMNA HYPOVITAMINÓZA D

O. Nývltová^{1,2}, D. Nováková¹

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

Cíl: Informovat lékaře o netradičním postupu léčby pomocí suplementace vitamínem D u pacientů s primární hyperparatyreózou (PHP) a současnou hypovitaminózou D. U některých nemocných s lehkou formou PHP, tzv. biochemickou formou, dochází po zahájení suplementace vitamínem D k poklesu kalcémie i hladiny parathormonu v krvi. Jsou tak ušetřeni dlouhodobé diety s restrikcí vápníku a vitamínu D a jejího negativního dopadu na denzitu skeletu.

Metoda: Sumarizace výsledků studií týkajících se častosti koincidence PHP a hypovitaminózy D, obvyklé metody léčby PHP a všeobecně zatím málo přijímaná alternativa léčby s využitím suplementace vitamínem D u pacientů s biochemickou formou PHP. Uvedení příkladu z vlastní praxe.

Diskuze a závěr: U pacientů s lehkou formou PHP v koincidence s hypovitaminózou D je na místě zkusit opatrnou suplementaci vitamínem D za častých kontrol kalcémie a kalcurie. Tento konzervativní postup vede u některých nemocných k poklesu hladiny kalcémie i hladiny parathormonu a ušetří pacienty operačního řešení ve smyslu částečné paratyreoidektomie.

VITAMÍN D A JEHO (POTENCIÁLNÍ) ROLE V ORGANISMU

V. Palička

Osteocentrum, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Vitamín D patří k nejstarším molekulám, které provázejí živé organismy přinejmenším od té doby, co se z vodního prostředí přesunuly na souš. Přes toto stárí je to látka, která stále překvapuje novými účinky a vlastnostmi.

Role vitamínu D v metabolismu kostní tkáně a základní fyziologické a patofyziologické vlivy byly podrobně popsány v minulém stolení. Dosud však řešíme nejen otázku potřebné denní dávky (nyní obvykle minimálně 800 IU/d), ale kupříkladu i vazbu mezi nedostatkem vitamínu D v organismu a tíží akutní reakce po i. v. aplikaci bisfosfonátů.

Nedostatek vitamínu D v organismu může být ale spojen i s:

- svalovou slabostí, sarkopenií a frailty syndromem,
 - metabolickým syndromem (nízká hladina 25-OH-Vit D může hrát roli v etiologii metabolického syndromu),
 - sníženou odolností organismu vůči infekčním nemocem (nejčastěji uváděný je výskyt tuberkulózy) a alterací imunitních funkcí,
 - autoimunitními chorobami, např. colitidou, roztroušenou sklerózou mozkomíšní či diabetem I. typu,
 - demyelinizací CNS, především s nástupem první ataky roztroušené sklerózy mozkomíšní,
 - inzulínovou rezistencí,
 - rizikem vzniku „statinové myopatie“,
 - poruchou testikulárních funkcí (i když chybí průkaz kauzálního vztahu),
 - poruchou kostního růstu v časném dětství (i pokud deficitem vitamínu D trpěla v průběhu těhotenství matka),
 - kardiovaskulární morbiditou i mortalitou a hypertenzí, i když kauzalitu je třeba teprve prokázat,
 - sníženou dodávkou kyslíku tkáním,
 - revmatoidní artritidou a tíží choroby,
 - zvýšeným rizikem vzniku a rozvoje různých nádorových onemocnění, včetně ca colorecta, ca ovarii, maligního melanomu,
- a mnoha dalšími chorobami a chorobnými příznaky.

VÝSLEDKY NEINTERVENČNÍ STUDIE ATLAS

V. Palička¹, E. Dokoupilová², P. Hrdý³, J. Šlesinger⁴, V. Kandrna⁵, L. Uhlířová⁶

¹Osteocentrum, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Hradec Králové, ²Medical Plus, s. r. o., Uherské Hradiště, ³Mediekos Labor, s. r. o., Osteologické centrum Zlín, ⁴Osteologické centrum, Brno, ⁵Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno, ⁶Novartis, s. r. o.

Metodika: ATLAS je neintervenční, multicentrická, prospektivní studie sledující dodržování doporučení daných Souhrnem údajů o přípravku (SPC) Aclasta® a jejich možný vztah k výskytu nežádoucích účinků v populaci žen s postmenopauzální osteoporózou a pacientů s osteoporózou spojenou s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy. Studie probíhá v 23 centrech v České republice a bylo do ní zařazeno 585 pacientů. Hodnotitelná data byla v dubnu 2011 k dispozici u 544 pacientů.

Charakteristika pacientů (n = 544): ženy 93,2 %, muži 6,8 %, dg. postmenopauzální osteoporóza 80,1 %, dg. osteo-

poróza spojená s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy 19,3 %.

Výsledky: Dle SPC Aclasta je u podávání přípravku Aclasta nutné dodržet následující podmínky:

1. Doba infuze minimálně 15 minut – toto doporučení bylo dodrženo u 99,8 % pacientů.
2. Dostatečná hydratace pacienta před aplikací – hydratace p.o. byla provedena u 35,1 % a hydratace i.v. u 5 % pacientů, 59,7 % pacientů bylo lékařem hodnoceno jako dostatečně hydratováno a dodatečná hydratace nebyla nutná.
3. Nepodat přípravek u hypokalcémie – 85,1 % pacientů mělo hodnoty sérové koncentrace kalcia v referenčních hodnotách a 1,3 % pacientů mělo hyperkalcémii, hladina kalcia nebyla vyšetřena u 12,7 % pacientů.
4. U pacientů s rizikovými faktory zvážit stomatologické vyšetření a vyhnout se stomatologickým výkonům během léčby – stomatologický zákrok byl pravděpodobný pouze u 0,6 % pacientů.
5. Podávání adekvátní dávky vápníku a vitamínu D – toto doporučení bylo dodrženo u 94,1 % resp. 94,9 % pacientů.
6. Nepodat přípravek u pacientů s hodnotou clearance kreatininu pod 35 ml/min (0,58/s) – u 90,3 % pacientů tato podmínka byla splněna, u 9,38 % pacientů nebylo vyšetření provedeno.

Výskyt nežádoucích účinků typu *flu-like syndromu*, které se mohou objevit první 3 dny po podání přípravku Aclasta lze dle SPC snížit podáváním paracetamolu nebo ibuprofenu krátce po aplikaci přípravku – 55,5 % pacientů zařazených do studie dostávalo při/po aplikaci tyto léky.

Dosud bylo v databázi zaznamenáno 45 nežádoucích příhod u 36 (6,6 %) pacientů. Všechny tyto příhody byly označeny jako nezávažné, nejčastěji se jednalo o flu-like symptomy (n = 13). Jako související s podáním přípravku Aclasta (souvislost „možná“ nebo „pravděpodobná“) bylo označeno 40 z celkového počtu 45 zaznamenaných nežádoucích příhod.

Závěr: Uvedená doporučení v SPC přípravku Aclasta byla v převážné většině případů dodržena. Prostor pro zlepšení je možné najít zejména ve vyšetřování kalcémie a clearance kreatininu. Finální hodnocení výskytu nežádoucích účinků bude možné až po získání kompletních údajů z kontrolních návštěv.

Autoři děkují spolupracujícím lékařům a pracovištím, které nebylo možné jmenovitě uvést.

FREKVENCE NEDOSTATEČNÉ HLADINY VITAMÍNU D A SEKUNDÁRNÍ HYPERPARATYREÓZY V OSTEOLOGICKÉ AMBULANCI

R. Pikner, Z. Fejfarová, V. Černá, M. Heidenreichová, M. Zábranský, M. Beranová

Osteologická ambulance, Odd. klinických laboratoří, Klatovská nemocnice, a. s.

Cílem práce je referovat o frekvencích snížených hladin vitamínu D a sekundární hyperparatyreóze u pacientů osteologické ambulance za období od 1. 7. 2009 do 30. 4. 2011.

Snížené hladiny vitamínu D jsou definovány jako těžký deficit – 25OH vitamínu D do 25 nmol/l, insuficience 25–75 nmol/l a sekundární hyperparatyreóza jako hodnota PTH nad normu (73 pgl/ml) a současně hodnota celkového

kalcia do 2,8 mmol/l. Celkem byla stanovena hladina 25 OH vitamínu D (Liaison, DiaSorin, Itálie), PTH (Liaison, Diasorin, Itálie) a celkového vápníku (Architect ABBOTT Laboratories) u 3 144 pacientů. Hladiny 25 OH vitamínu D a četnost sekundární hypertyreózy byly následně hodnoceny dle ročních období, tj. zimní od 1. 11. do 30. 4 a letní od 1. 5. do 31. 10. V zimním období byla četnost těžkého deficitu 25 OH vitamínu D 23,2 %, insuficience 67,8 % a sekundární hyperparatyreózy 57,3 % a 35,3 %. V letním období byl záchyt těžkého deficitu 25 OH vitamínu D 10,2 %, insuficience 70,8 % a sekundární hyperparatyreózy 46,4 % a 28,6 %. V prezentaci budou nálezy srovnány i dle užívání substituce kalcíem či vitamínem D a zmíněny možné příčiny nedostatečné hladiny 25 OH vitamínu D. Nedostatečnou hladinou vitamínu D trpí 80,8 % pacientů v letním období a 91 % v zimním období, sekundární hyperparatyreózou pak 28,4 % v letním období a 40 % v zimním období a pouze 8,8 % pacientů se sekundární hyperparatyreózou má hladinu 25 OH vitamínu D nad 75 nmol/l.

VÝZNAM KVANTITATIVNÍCH CHARAKTERISTIK NIKOTINISMU NA STUPEŇ POŠKOZENÍ ŽENSKÉHO SKELETU

H. Pospíšilová¹, I. Žofková¹, M. Dušková¹, H. Hruškovíčová¹, K. Šimůnková¹, M. Hill¹, L. Stárka¹, E. Králíková²

¹Endokrinologický ústav, Praha, ²Centrum pro léčbu závislosti na tabáku při III. IK VFN

Nikotinismus má závažný negativní vliv na skelet. Patogeneze kostního postižení je multifaktoriální, spočívající v přímé aktivaci osteoklastické resorpce, útlumu novotvorby a poškození kostní matrix. Tento přímý efekt je modulován stavem celkové hormonální homeostázy, neonatálními parametry, rovnováhou svalově-kostní jednotky, přítomností závažnějších systémových chorob a celkovým životním stylem (výživa, tělesná aktivita). Řada korelačních studií u člověka prokázala negativní vztah kouření k denzitě a kvalitě kosti, nicméně některé jiné práce tyto výsledky nepotvrdily. Cílem naší práce bylo sledování vlivu doby trvání kouření, množství vykouřených cigaret a věku, kdy byla vykouřena první cigareta, na celotělovou kostní denzitu u souboru 40 žen, z toho premenopauzálních bylo 22 a postmenopauzálních žen bylo 18. Vztah mezi těmito parametry se prokázat nepodařilo, podobně jako i v některých studiích jiných autorů.

V práci je diskutován osteopatogenetický mechanismus působení nikotinu na lidský skelet a zmíněna preventivní opatření zmírňující jeho škodlivý vliv na skelet.

Klíčová slova: nikotinismus, kostní denzita a kvalita, hormonální homeostáza, osa D-hormon – PTH, patogeneze, prevence

Poděkování: Podpořeno grantem IGA MZČR 10215–3.

ZLOMENINY DISTÁLNÍHO RADIA, SOUČASNÉ TRENDY TERAPIE

M. Rafi, J. Selucký, P. Skácel

Ortopedicko-traumatologické odd., nemocnice Přerov

Zlomeniny distálního radia patří k nejčastějším zlomeninám vůbec. Daleko více touto zlomeninou trpí starší populace. S nárůstem adrenalinových sportů stoupá incidence

u mladší věkové skupiny.

V posledních letech je tlak ze strany pacientů, v co nejkratší době se vrátit do zaměstnání. Plná funkce zápěstí je žádoucí. U starších pacientů převládá pocit "být co nejkratší dobu na obtíž rodně".

Pokroky v oblasti traumatologie distálního radia jsou hlavně zásluhou AO skupiny s vývojem nových implantátů. Jedním příkladem jsou tzv. úhlově stabilní dlahy. Šrouby tohoto systému se zamknou přímo v dlaze, tím vytvoří vnitřní fixátor a v osteoporotické kosti umožní pevné uchycení. To vše vede k tomu, že pacient po osteosyntéze zlomeniny distálního radia nemá dodatečnou fixaci sádrou, tedy od prvního dne od operace cvičí zápěstím. Po dobu jednoho měsíce je obnovena nejen plná funkce zápěstí, ale dojde i ke zhojení zlomeniny.

V přednášce budou uvedeny všechny současné metody terapie, včetně jejich výhod a nevýhod.

ZLOMENINY PROXIMÁLNÍHO FEMURU, SOUČASNÉ TRENDY TERAPIE

M. Rafi, J. Selucký, P. Skácel

Ortopedicko-traumatologické odd., nemocnice Přerov

Zlomeniny v oblasti prox. femuru doprovázejí lidstvo od prvopočátku. Neustále představují medicínský, sociální i ekonomický problém. Často bývají prvním příznakem osteoporózy.

Poslední desetiletí přineslo v této oblasti výrazný posun terapie. Pacienti už nejsou odkázáni na dlouhodobé upoutání na lůžku a s tím spojené další závažné až smrtelné komplikace.

Myšlenka současného trendu v řešení těchto zlomenin je stabilní osteosyntéza, tím „co nejrychlejší“ návrat pacienta do stavu před zlomeninou. Stabilní osteosyntéza umožňuje prakticky okamžité zatížení končetiny.

Jen malé procento těchto zlomenin se léčí konzervativně. Důvodem bývá neoperabilní pacient či zcela nedislokovaná subkapitální zlomenina krčku. I v těchto situacích po pár dnech analgetizace je snaha o co nejlepší soběstačnost pacienta.

V přednášce zazní současné možnosti terapie, jejich porovnání s ohledem na ekonomickou stránku i dopad na život pacienta po zlomenině proximálního femuru.

VITAMÍN D A DIABETES

I. Raška

III. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Osteocentrum Praha

Prevalence diabetes mellitus (DM) 2. typu narůstá. Mezi dobře známé modifikovatelné rizikové faktory DM patří obezita, snížená pohybová aktivita, konzumace alkoholu, kouření či nutriční faktory. V poslední době se intenzivně diskutuje o vlivu nedostatku vitamínu D na vznik DM či ovlivnění jeho léčby. Experimentální a observační studie prokazují souvislost mezi nedostatkem vitamínu D a projevem DM (ovlivnění inzulínové rezistence, sekrece inzulínu, glukózové tolerance). Na rozdíl od dat získaných z observačních studií, data z intervenčních studií buď chybí, nebo nepřinášejí tolik pozitivních výsledků o vlivu suplementace vitamínu D na riziko DM. V této přednášce budou shrnuty současné poznatky o vlivu vitamínu D na glukózovou homeostázu.

EPIDEMIOLOGIE ZLOMENIN V ČESKÉ REPUBLICE V LETECH 2002–2009 A KONSTRUKCE NÁRODNÍ DATABÁZE FRAX

J. Rosa¹, P. Langhammer², P. Kasalický¹

¹Osteocentrum DC Mediscan, Praha, ²Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha

Úvod: Osteoporotické zlomeniny jsou v civilizovaném světě významnou příčinou mortality a morbidity. Ve věku 50 let je souhrnné doživotní riziko zlomeniny proximálního femuru, obratle, distálního předloktí a proximálního humeru obdobné riziku vývoje ischemické choroby srdeční [Kanis JA, et al., Osteoporos Int 2000]. Publikované algoritmy identifikace individuálního rizika zlomeniny (case-finding) se od sebe zásadně odlišují. Algoritmus kalkulace desetiletého rizika zlomeniny FRAX® integruje vážené hodnoty validovaných klinických rizikových faktorů. Protože aplikace různých národních databází může vést k zcela rozdílným výsledkům [Rosa J, et al., Osteol Bull 2009], je užití FRAX® v dané populaci podmíněno vytvořením národní databáze za použití lokálních epidemiologických údajů incidence zlomenin.

Metody: Epidemiologická data evidovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky. Data vybrána a rozříděna podle požadavků koordinátora databází FRAX® WHO Collaborating Centre při Univerzitě v Sheffieldu na základě kódů Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10): S72.0–S72.2 (zlomenina krčku kosti stehenní, pertrochanterická a subtrochanterická zlomenina), S52.5–S52.6 (zlomenina dolního konce kosti vřetenní a zlomenina dolního konce obou kostí předloktí), S42.2–S42.3 (zlomenina horního konce a dialýzy kosti pažní), S12.0–T08 (zlomenina páteře/obratle/).

Závěr: Prezentovány jsou křivky roční incidence zlomenin dotčených osteoporotických zlomenin z let 2002–2009.

SLEPICE ČI VEJCE ANEB OSTEOPORÓZA CHRONICKÝCH ZÁNĚTLIVÝCH CHOROB – VLIV GLUKOKORTIKOIDŮ ČI VLASTNÍ NEMOCI?

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

III. interní klinika nefrologická, revmatologická, endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

Účinná terapie řady zánětlivých neinfekčních chorob výrazným způsobem zlepšila prognózu nemocných a umožnuje u řady z nich dosáhnout remise. S úspěchy léčby akutnějších forem těchto nemocí se obrací pozornost odborné veřejnosti k možnostem zlepšení celkové prognózy a kvality života pacientů. V souvislosti s těmi chorobami se široce zkoumá problematika předčasné aterosklerózy a zvýšeného rizika kardiovaskulárního poškození všeobecně, problematika nádorů, poškození gastrointestinálního traktu či osteoporózy. Na zvýšeném riziku rozvoje osteoporózy a zvýšeném riziku fraktur se podílí jak vliv vlastní nemoci spojené s negativním vlivem na kostní metabolismus a pevnost kostí, tak léčba glukokortikoidy, které se často používají u nemocných s chorobami, jako jsou astma, plicní intersticiální procesy, revmatoidní artritida a systémová onemocnění pojiva, idiopatické střevní záněty, roztroušená skleróza či u nemocných po orgánových transplantacích a u řady dalších stavů. Použití glukokortikoidů je nesporně velkým léčebným přínosem, nicméně vedlejší účinky jejich podávání jsou časté.

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza manifestující se mnohdy frakturami dokáže znehodnotit nesporně pozitivní přínos této terapie. Endogenní hyperkortizolismus popsán v minulém století Cushingem se manifestuje mj. také úbytkem kostní hmoty – osteoporózou. Negativní vliv terapie glukokortikoidy na skelet byl identifikován záhy po jejich zavedení do terapie. Mechanismus nepříznivého působení glukokortikoidů na kost je komplexní. Glukokortikoidy snižují proliferaci osteoblastů, a to mechanismem snížení exprese cyklin dependentních kináz a zvýšenou produkcí inhibitorů těchto kináz a interakcí s kanonickou cestou aktivace wnt, vedoucí ke zvýšené produkci sklerostinu, DKK1 i dalších molekul. Experimentálně je prokázáno snížení produkce proteinů osteoblasty (kolagen typu I, osteokalcin, osteopontin, fibronectin a dalších látek). Tyto poznatky získané v in vitro studiích potvrzují i histologické nálezy sníženého počtu osteoblastů a redukce kostní formace a částečně také snížené hladiny markerů osteogeneze u pacientů léčených glukokortikoidy. Vysoké dávky glukokortikoidů vedou dle histomorfometrických studií k rychlému úbytku kostní hmoty, způsobeném poruchou konektivity trámců. Steroidy zvyšují sekreci parathormonu jednak přímo, jak prokazují studie in vitro, ale také cestou sekundární hyperparatyreózy. V neposlední řadě působí terapie glukokortikoidů rovněž prostřednictvím akcelerace osteoresorpce snížením produkce hladin osteoprotegerinu.

Byla zveřejněna řada retrospektivních, méně pak prospektivních studií, zabývajících se vlivem podávání glukokortikoidů na denzitu kostního minerálu. Např. u nemocných s revmatoidní artritidou, léčených nízkými dávkami prednisonu 10 mg/den došlo za 20 týdnů k signifikantnímu úbytku 8 % BMD v oblasti páteře. K největšímu úbytku kostní hmoty dochází v prvních 6–12 měsících podávání glukokortikoidů, úbytek kostní hmoty pokračuje však i v dalších letech. Výskyt zlomenin u nemocných užívajících glukokortikoidy je vysoký. V průběhu 5 let se objeví zlomenina u třetiny až poloviny exponovaných nemocných. Negativní vliv glukokortikoidů na trabekulární kost je větší než na kost kompaktní, proto se v klinické praxi setkáváme častěji s frakturami obratlů a žeber. Hodnoty denzity kostního minerálu, od kterých stoupá riziko zlomenin, jsou u pacientů užívajících glukokortikoidy zřejmě kolem hodnoty T-skóre –1,5 směrodatné odchylky.

Klinickým imperativem je jak prevence, tak léčba glukokortikoid indukované osteoporózy. Všichni nemocní, léčení kortikoidy déle než tři měsíce mají užívat současně vápník a vitamín D, či jeho aktivní metabolit. Studie demonstrovaly pozitivní vliv některých bisfosfonátů na kostní hmotu. Kauzálnější přístup ke glukokortikoidy indukované osteoporóze s výraznou inhibicí kostní novotvorby pak představuje léčba teriparatidem.

VLIV OPAKOVANÝCH KREVNÍCH ODBĚRŮ A DIETY OBAHACENÉ O ŽELEZO NA MECHANICKÉ VLASTNOSTI KOSTÍ

K. Švejkovská¹, H. Živná², I. Gradošová¹, K. Doubková¹, P. Živný¹, V. Palička¹

¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, FN Hradec Králové, ²Radioizotopové laboratoře a vivárium, LF UK, Hradec Králové

Cíl studie: Cílem této studie bylo sledovat ovlivnění kost-

ního metabolismu opakovanými odběry krve a podáváním diety obohacené o železo u samců potkanů kmene Wistar.

Materiál a metody: Samci potkanů ($n = 48$) ve věku 8 týdnů byli rozděleni do 6 skupin. Po dobu 8 týdnů byla zvířata krmena buď standardní laboratorní dietou (SLD), nebo SLD obohacenou o železo: fe (SLD + 400 mg elementárního železa/100 g diety), FE+ (SLD + 5 g elementárního železa/100 g diety). Polovinu zvířat byl jednou týdně prováděn odběr krve (withdrawal = w) z retroorbitálních síní (0,5 ml/100 g těl. hmotnosti zvířete). Skupiny zvířat: 1. SLD, 2. SLD-w, 3. fe, 4. fe-w, 5. FE+, 6. FE+w. Změny v kostním metabolismu byly hodnoceny stanovením markerů kostního obratu v séru enzymoimunoanalytickou metodou (ELISA). Kostní novotvorba byla hodnocena stanovením osteokalcinu (OC) a N-terminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP), kostní resorpce pomocí C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (CTX). Hustota kostního minerálu (BMD, g/cm²) femuru byla změřena pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA). Biomechanické vlastnosti femuru byly testovány v tří-bodovém ohýbání kosti a testováním odolnosti krčku femuru v tlaku. Dále byl vyšetřen krevní obraz, v séru byla stanovena koncentrace železa a feritinu. Histochemickým barvením na železo byla v játrech hodnocena přítomnost železa. V proximální části tibie byl stanoven obsah vápníku a železa.

Výsledky: Porovnávali jsme rozdíl mezi skupinami: SLD vs. SLD-w, fe vs. fe-w a FE+ vs. FE+w. U skupiny SLD-w došlo k významnému poklesu počtu erytrocytů ($p < 0,05$) a nárůstu obsahu vápníku v kosti ($p < 0,01$) ve srovnání s SLD. Skupina FE+w měla statisticky významný pokles v počtu leukocytů ($p < 0,05$) a pokles v koncentraci železa ($p < 0,05$) ve srovnání s FE+. Statisticky významný pokles BMD celého femuru byl zjištěn pouze u skupiny fe-w vs. fe ($p < 0,05$). Opakované odběry krve nevedly ani u jedné z sledovaných diet ke změnám v hmotnosti zvířat, hmotnosti jater, v koncentraci hemoglobinu, feritinu, nebyly nalezeny ani depozita železa v jaterní tkáni, nedošlo ke změnám v koncentraci kostních markerů, hustoty kostního minerálu ani mechanických vlastností kostí.

Závěr: Opakované krevní odběry v kombinaci s dietou obohacenou o železo nevedly k ovlivnění kostního metabolismu, ani ke změně biomechanických vlastností kostí. Domníváme se, že zvířata dokázala po krátkou dobu trvání experimentu velmi dobře kompenzovat nejen opakované krevní odběry, ale také nadbytek železa dodávaného potravou.

SLOVENSKÝ REGISTER PACIENTOV S OSTEOPORÓZOU NA OSTEOPORÓZNEJ LIEČBE (OSTEO SK) – VSTUPNÁ CHARAKTERISTIKA

P. Vaňuga¹, J. Payer², Z. Killinger², S. Tomková³, P. Masaryk⁴, A. Letkovská⁴, Z. Kmečová⁵, J. Švancara⁶, V. Kandrnal⁶

¹Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n. o. Lubochná, ²V. interná klinika LF UK a FNŠP, Bratislava, ³Osteocentrum, Nemocnica Košice-Šaca, a. s., ⁴Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany, ⁵Osteocentrum, NsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, ⁶Inštitút biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

Osteoformačná liečba (OFL) je veľmi efektívna ale aj finančne náročnou liečbou osteoporózy (OPO). Na Slovensku

sú registrované 2 terapeutické modality: teriparatid (Forsteo) a parathormón (Preotact). OFL je indikovaná u postmenopauzálnnej osteoporózy, teriparatid aj u OPO mužov, resp. kortikoidmi indukovanej osteoporózy (GIOP). Použitie OFL podlieha špeciálnym kritériám, schvaľovaniu revíznym lekárom a liečbu môže indikovať len 5 osteocentier na Slovensku.

Začiatkom roka 2010 bol vytvorený register pacientov OSTEO SK, do ktorého sa zadávajú informácie o pacientoch s osteoporózou na OFL (od 1. 1. 2010) zo všetkých 5 osteocentier. Do registra sa vkladajú vstupné dáta (anamnestické údaje, počet zlomenín, BMD, osteomarkery a ďalšie laboratórne parametre – kalcium, parathormón a 25OH-vitamín D) a registruje sa priebeh liečby počas celých 18 mesiacov – 1. kontrola (6M), 2. kontrola (12M), ukončenie liečby (18M), resp. predčasné ukončenie liečby.

Od zahájenia projektu je v registru OSTEO SK k 11. 5. 2011 evidovaných 422 pacientov na OFL, z toho 184 (43,6 %) užíva parathormón a 238 (56,4 %) teriparatid – 96 (22,7 %) z nich má indikáciu GIOP. Priemer T-skóre u zaradených pacientov je v oblasti Total Hip -2,73; Neck -3,13 a L1-4 -3,11. Vstupné sérové kalcium (median 2,36 mmol/L), parathormón (6,12 pmol/l) boli v pásme referenčnej normy, saturácia 25OH-vitamínu D nízka (20,76 nmol/l) – deficit sme pred zahájením liečby saturovali. Zlomeninu pred zahájením liečby malo 381 (90,3 %) pacientov, celkový počet zlomenín pri vstupe je 1 387. Priemerný počet zlomenín medzi pacientmi s aspoň jednou zlomeninou je 3,6.

Register OSTEO SK je databázou pacientov prevažne s ťažkou formou OPO. Poskytuje možnosť sledovania priebehu a efektivity OFL pacientov zo všetkých osteocentier na Slovensku, v budúcnosti umožní rozsiahlu analýzu sledovaných parametrov ako aj zhodnotenie efektu liečby.

Projekt je podporovaný grantom spoločnosti Eli-Lilly.

6LETÉ VÝSLEDKY LÉČBY DENOSUMABEM V. Vyskočil

II. interní klinika, osteocentrum, FN Plzeň

Studie II. fáze byla randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila vliv denosumabu na změny BMD v oblasti bederní páteře, markery kostního obratu a bezpečnost léčby po dobu 12 měsíců. Jednalo se o čtyřletou paralelní studii poměrně složitěho designu, který si kladl za cíl současné sledování efektu různých dávek denosumabu.

Pacientky byly náhodně rozděleny do skupin dostávajících buď denosumab 6, 14 nebo 30 mg každé 3 měsíce (44, 44 a 41 pacientů), denosumab 14, 60, 100 nebo 210 mg každých 6 měsíců (54, 47, 42 a 47 pacientů) a tzv. open-label (nezaslepená) větev s alendronátem 70 mg/týdně (47 pacientů) nebo placebo (46 pacientek). Všechny pacientky dostávaly suplementaci vápníkem 1 g/den a vitamín D 400 IU/den. Ze 412 účastnic splňujících vstupní kritéria 90 % dokončilo všech 12 měsíců léčby. Průměrný věk všech pacientek byl 63 let a většina byla bílé/kavkazské rasy (85 %). Do původní studie bylo zařazeno 412 pacientek, z nichž 262 dokončilo původní čtyřletou studii, a z nich bylo 200 zařazeno do 4leté extenze. 178 pacientek, tzn. 89 % dokončilo první 2 roky prodloužení. Cílem tohoto sledování bylo posoudit efekt na BMD a markery kostního obratu a bezpeč-

nost použité léčby. Vzhledem k tomu, že šlo o extenzi již započaté studie, byly zařazeny jen postmenopauzální ženy do 80 let, kde BMD, resp. průměrné T-skóre odpovídalo hodnotám $-1,55$ v oblasti bederní páteře nebo $-1,21$ v proximálním femuru.

V prodloužení studie došlo ke kontinuálnímu navýšení BMD u všech pacientek pokračujících v léčbě denosumabem v bederní páteři o 2,9 %, v kyčli o 1,1 %, v krčku o 1,2 % a v oblasti distální třetiny radia o 1,0 %. Z hlediska hodnocení 6leté léčby došlo k celkovému nárůstu o 13,3 % v páteři, o 6,1 % v kyčli, o 5,6 % v krčku femuru a o 1,9 % v oblasti radia. Efekt na markery kostního obratu byl setrvalý, k charakteristice efektu hodnot CTx byla použita hodnota CTx 1 měsíc po aplikaci v roce 1 a 5, která ukázala průměrné snížení hodnot v rozmezí 89,3 a 91,2 % ve srovnání s výchozími. Průměrná redukce hodnot CTx 6 měsíců po dávce denosumabu byla 72,1 % v prvním roce a 47,5 % v roce 5. Z hlediska bezpečnosti byl jejich výskyt srovnatelný s původní studií – alespoň jeden nežádoucí účinek hlásilo 166, tedy 83 % pacientek. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily infekce horních cest dýchacích u 13,5 %, bolesti kloubů u 11,5 % a bolesti zad u 9 %, následují pak sinusitidy u 7 %, hypertenze u 6,5 %, infekce močových cest u 5,5 % a ve stejném procentu svalové spazmy. Pouze 13 % nežádoucích účinků bylo hodnocených jako závažných, nádory se vyskytly ve 3,5 %, což bylo méně než v primární studii. Obecně všechny sledované nežádoucí účinky byly v extenzi studie (všechny pacientky léčené denosumabem) výrazně nižší ve srovnání s primární studií, a to bez ohledu na to, zda šlo o skupinu léčenou nebo placebovou. Dlouhodobá data v extenzích nejen této, ale i dalších studií prokazují vysokou bezpečnost léčby a stávají se prvním lékem volby u pacientů se sníženými renálními funkcemi. U této studie II. fáze můžeme očekávat již 8letá data na ASBMR a vzhledem k extenzi studie III. fáze na 10 let během 4 let již 10letá data.

LABORATORNÍ A DENZITOMETRICKÉ NÁLEZY U HIV POZITIVNÍCH PACIENTŮ

V. Vyskočil¹, D. Sedláček²

¹II. interní klinika, Osteocentrum, Fakultní nemocnice Plzeň, ²Infekční klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Autoři vyšli z předpokladu, že osteopenie a osteoporóza jsou čtenější u HIV pozitivních pacientů a je známo, že současná antiretroviróva terapie vyvolává ztrátu kostní denzity.

Existují antiretroviróva preparáty, které způsobují vyšší kostní ztrátu i výrazněji ovlivňují markery kostního obratu.

Sledováno bylo celkem 60 HIV pozitivních žen a mužů, u kterých již byla nasazena antiretroviróva léčba. Po provedeném skenu dvoufotonovým denzitometrem byla provedena laboratorní vyšetření ALP, kostní izofota ALP, osteokalcin, PINP, CTx, PTH a IGF-1.

Byly změřeny klasické oblasti zájmu, tzn. bederní páteř a nedominantní kyčelní kloub.

Současně byl u všech vyšetřených vypočten BMI a nálezy rozděleny podle typu antiretroviróva léčby.

Vysoce aktivní antiretrovirální terapie (HAART) dramaticky zlepšila výsledky HIV infikovaných pacientů snížením nemocnosti a úmrtnosti. Nicméně dlouhodobé užívání této léčby je podle literatury spojeno s různými metabolic-

kými poruchami, jako je např. lipodystrofie, hypertriglyceridémie, hypercholesterolémie, diabetes mellitus, osteopenie, osteoporóza a osteonekróza. Patogenní mechanismy ztráty kostní denzity (BMD) nejsou stále vyjasněny, některé studie naznačují, že HIV samo o sobě může způsobit ztrátu BMD, na druhé straně jsou to především inhibitory proteázy, které mají klíčovou roli při ztrátě BMD.

Prodávající se délka života HIV infikovaných pacientů a možnost průběžného úbytku kostní hmoty vystavuje tyto pacienty riziku vzniku osteoporotických zlomenin.

Ve sledovaném souboru se autoři snažili na základě dosažených výsledků v naměřených hodnotách BMD, zvýšených hodnotách markerů resorpce i absolutního rizika FRAX, změnit buď typ antiretroviróva terapie na šetrnější ke skeletu, nebo případně zahájit antiresorpční léčbu, jejíž efekt bude dále sledován a prezentován.

Výsledky by měly vyústit v určitý doporučený postup, jak zabránit kostní ztrátě a zlomeninám u této rizikové skupiny pacientů. Zároveň při nasazování léčby lze z průběžných sledování soudit na efekt léčby nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) a nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) a zda existují rozdíly mezi pacienty, resp. ženami, které nikdy nepoužívaly PI a mezi ženami, které užívaly PI-lékové režimy. Snahou sledování je vyhodnotit a identifikovat další rizikové faktory působící na ztrátu BMD u těchto pacientů.

PĚTILETÉ SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ S PRODĚLANOU ZLOMENINOU PROXIMÁLNÍHO FEMURU

V. Vyskočil^{1,2}, T. Pavelka¹, M. Honnerová²

¹Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, Fakultní nemocnice Plzeň, ²II. interní klinika, Osteocentrum, Fakultní nemocnice Plzeň

Autoři sledovali soubor 231 nízkotraumatických osteoporotických zlomenin, 87 v oblasti proximálního femuru, 84 zlomenin obratlů a 60 zlomenin distálního předloktí a proximálního humeru, ošetřených v průběhu roku 2004 na KOTPÚ v Plzni, u nichž byla následně provedena denzitometrie a podle výsledků, kromě základní ortopedické, nasazena i medikamentózní léčba. U všech pacientů byl změřen obsah kostního minerálu v oblasti páteře a kyčle.

Průměrný věk pacientů se zlomeninou distálního předloktí se pohyboval kolem 62 let, zlomeniny obratlů 67 let a zlomeniny kyčle 70 let. Všichni pacienti se zlomeninou proximálního femuru z našeho souboru byli operováni, u ostatních osteoporotických zlomenin převažovala konzervativní léčba.

Převážná většina pacientů byla léčena i s ohledem na vysoké riziko zlomenin kalcie a vitamínem D, pouze u pacientů, jejichž kostní denzita byla nižší než $-2,5$ T-skóre a prodělali současnou nízkotraumatickou zlomeninu kyčle či obratle, byla nasazena antiresorpční léčba. Pouze 5 % pacientů souhlasilo s navrženou antiresorpční léčbou. 15 %, kteří zůstali bez léčby, utrpělo zlomeninu kyčle na kontralaterální straně do roku a 35 % do tří let od vzniku první zlomeniny. Po pěti letech sledování zůstalo méně než 50 % žijících pacientů z původního souboru, kteří utrpěli pouze jednu původní osteoporotickou zlomeninu. V závěru autoři rozebírají rizikové faktory u skupiny pacientů, kteří utrpěli další osteoporotickou zlomeninu.

SOUČASNÉ MOŽNOSTI RADIODIAGNOSTICKÝCH ZOBRAZOVACÍCH METOD V OSTEOLÓGII

V. Vyskočil^{1,2}, K. Ohlídalová³

¹Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí – Traumacentrum, Fakultní nemocnice Plzeň, ²II. interní klinika, Osteocentrum, Fakultní nemocnice Plzeň, ³Klinika zobrazovacích metod, Radiodiagnostické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

Autoři ve svém vystoupení hodnotí změnu v rozlišovací schopnosti jednotlivých používaných metod v radiologii a osteologii. Zobrazovací schopnost metod sahá od zobrazení celého organismu, jednotlivých ústrojí, orgánů, tkání až po strukturu na úrovni buňky, molekul nebo dokonce atomu.

Pevnost kostní tkáně je determinována především makro a mikrostrukturou a dále pak vlastnostmi materiálu, kam řadíme stupeň mineralizace, míru homogenity, charakteristiku kolagenu a koncentraci mikropoškození. Pokud zatížení působící na kost převyšuje pevnost kosti, dojde ke vzniku zlomeniny. Vznik zlomenin souvisejících s věkem snižují pevnost kosti, věk rovněž přináší zvyšující sklon k pádům a rozvoj techniky přináší zvyšující se energii působícího nátlaku. Snahou zobrazovacích technik užívaných v osteologii by měla vést současně k posouzení biomechanických vlastností kosti. V současné době jsme schopni měřit nejrůznějšími metodami různé determinanty kvality, jako je mikroarchitektonika, perforace trabekul, kortikální porozita, stupeň mineralizace, orientaci a průměr kostních trámčů.

Z tohoto pohledu autoři srovnávají možnosti RTG snímku dvoufotonové denzitometrie, ultrazvuku, počítačové tomografie a magnetické rezonance. Srovnávají možnosti HSA softwaru u dvoufotonové denzitometrie s kvantitativní počítačovou tomografií a dalších metod jako FEA, tzn. trojdimenzionální zobrazení konečných prvků, které dokáže komplexně zobrazit geometrii kyčle včetně distribuce materiálu.

K doplnění informací slouží biopsie z lopaty kosti kyčelní nebo virtuální biopsie pomocí periferního QCT s vysokým rozlišením. V závěru autoři zdůrazňují nutnost znalosti limitace jednotlivých zobrazovacích metod pro interpretaci získaných výsledků.

ÚNAVOVÁ ZLOMENINA ACETABULA U MUŽE

V. Vyskočil^{1,2}, T. Pavelka²

¹Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí – traumacentrum, Fakultní nemocnice Plzeň, ²Osteocentrum, II. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Insuficiency fractures – jsou typem únavové zlomeniny. Jsou definovány jako poranění, vznikající minimálním přetížením kosti se změnou strukturou ve smyslu ztráty elasticity. Rizikové faktory jsou menopauza, léčba kortikoidy, hormonální léčba, ozařování. Kritická je kombinace radiační terapie u postmenopauzální ženy. U mužů je v literatuře zmínka jen o několika ojedinělých případech.

Bolest je zpravidla prvním příznakem, problémem je včasná diagnostika, protože na klasickém RTG snímku se objeví první známky až s odstupem v průměru 2–3 měsíců od vzniku subjektivních obtíží. Autoři uvádějí kazuistiku 70letého muže, který byl pro coxalgie a kumulaci na scintigrafii v oblasti kyčle odeslán na ortopedickou kliniku k vy-

šetření. Klinický nálezn byl z hlediska pohybu v normě a i rentgenový snímek byl hodnocen jako negativní bez strukturálních změn včetně traumatických. Vzhledem k nespecifickému nálezu bylo RTG vyšetření opakováno s odstupem 6 týdnů, kde bylo možné identifikovat linii lomu v oblasti acetabula. Následně bylo provedeno CT vyšetření k upřesnění rozsahu poranění a k vyloučení strukturálních změn ve smyslu metastáz. U pacienta byl 4 roky před bolestí diagnostikován adenokarcinom prostaty s hormonální léčbou a radioterapií, ale byl již 3 roky bez léčby. V první fázi po vyloučení meta postižení pomocí CT nebylo MRI vyšetření indikováno. Provedena DXA, kde v oblasti bederní páteře byl prokázán normální nálezn $-0,8$ SD (směrodatné odchylky) od normy, v oblasti kyčle vlevo $-0,9$ SD, pouze v oblasti předloktí prokázáno snížení kostního minerálu $-3,0$ SD.

Vzhledem k asymptomatickému průběhu byl nemocný léčen konzervativně klidovým režimem, chůze o berlích, medikamentózně bisfosfonáty – Actonel 35 mg 1x týdně spolu s Ca a aktivním metabolitem vit D. Při kontrolním vyšetření po 3 měsících zjištěna protruze hlavice do acetabula, potvrzená na kontrolním RTG snímku a CT. Kontrolní denzitometrie po 3 měsících prokázala signifikantní vzestup denzity ve všech sledovaných oblastech i v oblasti acetabula. Na kontrolním MRI po 6 měsících se zdála zlomenina zhojena a pacient začal zatěžovat. Následně došlo k fragmentaci předního okraje a stropu acetabula se střídavými zónami sklerotizace a osteoporózy. O 2 měsíce později zhojení všech vitálních fragmentů, ke zhojení sklerotických fragmentů nedošlo.

Kontrolní DXA ukázala nárůst BMD $+5,3$ % v oblasti páteře, ale kyčle bez signifikantních změn. Následně CT prokázalo pakloub s protruzí hlavice do acetabula a z těchto důvodů přistoupeno v březnu k osteosyntéze – přemostění pakloubu, dekortikaci, spongioplastice. Po 3 měsících dochází k nekrotickým změnám na hlavici pravého femuru a přistoupeno k revizi, odstraněny abscesy kolem stehů s doprovodnou ATB léčbou.

Provedena QCT denzitometrie k posouzení stavu skeletu v oblasti acetabula, která prokázala těžkou osteoporózu v oblasti acetabula. Zahájena léčba kyselinou zoledronovou 5 mg 1x ročně.

Na kontrolním DXA i QCT po léčbě kyselinou zoledronovou je patrné zlepšení BMD a průkazné zesílení trámčů v oblasti acetabula. Pro ledvinné komplikace po podání zoledronátu však pacient další léčbu tímto preparátem odmítl.

POHLAVNÉ ROZDIELY V ODHADĚ RIZIKA VZNIKU ZLOMENINY KRČKA FEMURU PŘI PÁDE

J. Wendlová

Univerzitná nemocnica Bratislava, Pracovisko Kramáre, osteologická ambulancia

Vo **výberových súboroch** slovenských mužov ($n = 1\ 291$) a žien ($n = 3\ 214$) s osteopéniou, osteoporózou a s rizikovými faktormi pre osteoporózu sme vykonali pomocou denzitometrie **DXA** meranie denzity kostného minerálu, geometrických a biomechanických premenných v oblasti proximálneho femuru. Pomocou fuzzy čísiel sme s 95% pravdepodobnosťou odhadovali konfidenčný interval, v ktorom sa budú vyskytovať stredné hodnoty meraných premenných

v základnom súbore. Na pohľavných rozdieloch v konfigurácii proximálneho femuru prezentujeme biomechanickú analýzu pádu a rozdiel rizika vzniku zlomeniny pri páde pre obe pohlavia. Práca prináša prvé výsledky o očakávaných početnostiach geometrických premenných v slovenskej populácii mužov a žien a o ich význame pre riziko vzniku zlomeniny pre osteoporotického pacienta. Spracovaná klinická štúdia je novátorská aj z pohľadu svetovej literatúry. Pre lekárov v praxi spĺňa prednáška edukačný charakter o možnostiach a význame meranie geometrických premenných proximálneho femuru na denzitometriu DXA od rôznych výrobcov bežne dostupných na trhu.

PREVENČE A LÉČBA OSTEOPORÓZY U PACIENTŮ S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU: DOPORUČENÍ PRO KLINICKOU PRAXI

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

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

U pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) může být zvýšené riziko vzniku osteoporózy a zlomenin, zatím však chybí konzistentní doporučení pro screening a prevenci zlomenin u této skupiny pacientů. Autoři na základě literárních údajů (1990–2011) a vlastních dat sumarizují dosavadní znalosti týkající se patogeneze osteoporózy a zlomenin u pacientů s RS a navrhují postup pro screening osteoporózy u této rizikové skupiny pacientů. Hodnocení stavu skeletu a rizika zlomenin by mělo být integrální součástí plánu péče o pacienty s RS, zvláště u pacientů s těžším motorickým postižením (EDSS \geq 6), u pacientů léčených dlouhodobě kortikosteroidy a při nedostatku pohlavních hormonů (postmenopauzální ženy a starší muži). Stupeň úbytku kostní denzity (BMD) koreluje významně s úrovní motorického deficitu. Dlouhodobá léčba kortikosteroidy p.o. pravděpodobně ovlivňuje BMD více než pulzní kortikosteroidy pro akutní ataky RS, ale vliv na riziko zlomenin zatím nebyl ověřen. Práce posuzující hladinu 25-hydroxyvitamínu D3 a BMD zatím nejsou konzistentní a také vztah mezi RS (stupněm a aktivitou onemocnění) a vitamínem D zůstává nejasný. Na zvýšeném riziku zlomenin u pacientů s RS s EDSS \geq 6 se pravděpodobně významněji podílí i vyšší frekvence pádů. Optimalizace hladiny vitamínu D, zajištění dostatečného příjmu vápníku a pravidelná fyzická aktivita vč. rehabilitačních programů patří k základním opatřením u všech pacientů s RS. Volba antiresorpční nebo osteoanabolické léčby vychází z klinické zkušenosti a posouzení výsledků klinických studií u pacientů bez RS a s jinými typy sekundární osteoporózy, jelikož zatím neexistují žádné randomizované studie u pacientů s RS.

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

VLIV DYSLIPIDEMICKÝCH DIET NA KOSTNÍ METABOLISMUS U SAMCŮ POTKANŮ KMENE PHHP

H. Živná¹, P. Živný², I. Gradošová², K. Švejková², S. Hubená², O. Živný¹, V. Palička²

¹Radioizotopové laboratoře a vivárium, Karlova Univerzita Praha, LF v Hradci Králové, ²Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Cíl: Sledovali jsme u pražských hereditárně hypercholesterolemických potkanů (PHHP) vliv diet, které svým složením ovlivňovaly metabolismus tuků, na kostní metabolismus a odolnost kostí ke zlomení. Kmen PHHP vznikl z původního kmene potkanů Wistar selekcí zvířat s vyššími hodnotami cholesterolu v séru a jejich následným inbredním křížením.

Metody: Samci potkanů kmene PHHP (pražský hereditárně hypercholesterolemický potkan) byli rozděleni do 4 skupin (6 potkanů v každé z nich; tělesná hmotnost na konci pokusu byla 287–311 g). **1. skupina: (SD)** živena standardní laboratorní dietou; **2. skupina: (CHOL)** standardní laboratorní dieta byla obohacena o 4 % cholesterolu; **3. skupina: (MCDD)** standardní laboratorní dieta, do které nebyl přidán cholin ani methionin, ale naopak chybějící množství bylo doplněno argininem; **4. skupina: (OA)** standardní laboratorní dieta byla obohacena o 1 % kyseliny orotové. Potkani byli usmrceni za 28 dní v celkové anestézii vykrvácením z břišní aorty. Poté *post mortem* byla změřena kostní minerální hustota – bone mineral density (BMD; g/cm²) dvou-energiovou absorpční spektrofotometrií (DXA, Hologic, Waltham, MA USA). Následně byly vyňaty z potkanů ocasní obratle a femury. Femury byly kontrolovaně zlomeny v testovacím přístroji (Martin Košek & Pavel Trnečka, Hradec Králové, Česká republika). V séru byly stanoveny koncentrace leptinu (pg/ml), glukózy (mmol/l) a inzulínu (ug/ml). Statistická analýza byla provedena s využitím software “SigmaStat 3.1“ Jandel Scientific®, San Rafael, CA, USA. Data jsou vyjádřena jako průměr \pm střední chyba ($p < 0,05$) nebo jako medián (a percentily 25–75 %).

Výsledky: Kostní minerální denzita femuru byla nižší u skupiny **CHOL** ($0,137 \pm 0,002$), **MCDD** ($0,137 \pm 0,007$), ale vyšší u skupiny **SD** ($0,146 \pm 0,008$) a **OA** ($0,149 \pm 0,002$). Sledovali jsme trendy intenzity síly ke zlomení femurů. Síla nutná ke třbodovému zlomení femuru (N) byla nižší u skupiny **CHOL** (120 ± 3), **MCDD** (129 ± 5), ale vyšší u skupiny **SD** (135 ± 5) a **OA** (138 ± 5). Síly nutné ke zlomení krčku femuru byly nižší u skupiny **MCDD** (116 ± 7) a **CHOL** (133 ± 4), ale vyšší u skupiny **SD** (137 ± 10) a **OA** (143 ± 6). Rozdíly mezi skupinami v sérových koncentracích leptinu (pg/ml), glukózy a inzulínu nebyly statisticky významné. Koncentrace leptinu vyjádřené mediánem u skupin **SD/CHOL/MCDD/OA**: ($5,4/8,7/7,4/8,4$), Glykémie u skupin **SD/CHOL/MCDD/OA**: ($8,08 \pm 0,19/8,41 \pm 0,24/8,04 \pm 0,2/7,56 \pm 0,19$). Hodnoty inzulínemie u skupin **SD/CHOL/MCDD/OA**: ($1,10 \pm 0,20/0,83 \pm 0,15/0,88 \pm 0,11/1,58 \pm 0,17$).

Závěry: Naše pozorování nasvědčují, že dieta obohacená o cholesterol a dieta bez přítomnosti cholinu a methioninu u pražských hereditárně hypercholesterolemických potkanů vede k poklesu kostní minerální denzity ve femuru a ke snížení síly nezbytné k jeho zlomení. Leptin, glykémie a inzulín se v tomto experimentu nejevily jako významné.

Studie byla podpořena Výzkumným záměrem MZO 00179906.

VLIV BAHENNÍCH KOUPELÍ NA KOSTNÍ METABOLISMUS U SAMCŮ POTKANŮ S NAVOZENOU ADJUVANTNÍ SUBCHRONICKOU ARTRITIDOU

H. Živná¹, P. Živný², I. Gradošová², K. Švejková²,

S. Hubená², L. Marič³, I. Heřmanová³, V. Palička²

¹Radioizotopové laboratoře a vivárium, Karlova Univerzita Praha, LF v Hradci Králové, ²Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a Fakultní nemocnice, Hradec králové, ³Lázně Bohdaneč

Cíl: Sledovali jsme vliv kúry 34 bahenních koupelí na stav kostního metabolismu u dospělých samců potkanů kmene Wistar s navozenou subchronickou artritidou právě zadní packy.

Metody: Artritida byla navozena v celkové anestézii injekcí (100 µl suspenze Freundova adjuvans s teplem usmrcenými bakteriemi *Streptococcus pyogenes B kmen*) do plantární strany hluboko do podkoží tlapy první a osmý den pokusu. Potkani byli rozděleni do 5 skupin a bylo jim provedeno 34 koupelí po dobu 20 minut (4–5x týdně, tělesná hmotnost na konci pokusu byla 454–489 g): na suchých hoblinách (21 °C), na suchém teplém písku (38 °C), a na teplém nebo neohřívaném vlhkém bahnu (38/21 °C). **1. skupina:** intaktní (**int**) bez navození zánětu na suchých hoblinách, **2. skupina: (con)** s artritidou na suchých hoblinách, **3. skupina: (san)** s artritidou na suchém teplém písku, **4. skupina: (mu38)** s artritidou na vlhkém teplém bahně, **5. skupina: (mu21)** s artritidou na vlhkém nezahřátém bahně. Potkani byli usmrceni vykrvácením z břišní aorty v celkové anestézii za 50 dní. Poté *post mortem* byla změřena kostní minerální hustota – bone mineral density (BMD) dvouenergií absorpční spektrofotometrií (DXA, Hologic, Waltham, MA USA). Následně byly vyňaty z potkanů ocasní obratle a femury. Femury byly kontrolovaně zlomeny v testovacím přístroji (Martin Košek & Pavel Trnečka, Hradec Králové, Česká republika). S využitím homogenizačního přístroje MagNA Lyser instrument (Roche Applied Science, Německo) jsme analyzovali v supernatantu z homogenátu ocasních obratlů (150 mg tkáň/1,5 ml fosfátového pufru): osteokalcin (OC), prokolagen type 1 N-terminální propeptid (PINP) a karboxy-terminální kolagen crosslinks (CTX) metodikou EIA (ug/l; Uscnlife Sciences & Technology Co., Ltd., Čína). Statistická analýza byla provedena s využitím software “SigmaStat 3.1” (Jandel Scientific®, San Rafael, CA, USA). Data jsou vyjádřena jako průměr ± střední chyba (p < 0,05) nebo jako medián (a percentily 25–75 %).

Výsledky: Vyšší kostní minerální denzita (g/cm²) ve všech sledovaných oblastech byla u skupiny **mu38** (páteř/femur/ocas: 0,227 ± 0,008/0,175 ± 0,006/0,220 ± 0,004 než u skupiny **con** (0,216 ± 0,006/0,150 ± 0,007/0,214 ± 0,006). Kostní minerální denzita pravého femuru byla statisticky významně nižší než levého femuru u skupiny **san38** (0,142 ± 0,008/0,178 ± 0,006; p = 0,030) a u skupiny **mu38** (0,140 ± 0,008/0,161 ± 0,009; p = 0,047). Síla nutná ke zlomení pravého/levého femuru (N) byla nižší u všech experimentálních skupin, ale statisticky významně jen u skupiny **san38** (174 ± 12/195 ± 11; p = 0,05). Síla nutná ke zlomení pravého/levého krčku femuru (N) klesla u všech experimentálních skupin, ale významně jen u skupiny **san38** (median 115/139; p = 0,05). Délka obou femurů byla menší u skupiny **mu38** než u skupiny **int** (p < 0,05; pravý: 35,00/37,00; levý: 35,55/37,06). Nižší koncentrace osteokalcinu byla u skupiny **mu38** než u skupiny **con** (1,84 ± 0,14/2,62 ± 0,23). Nižší hodnoty PINP byly u skupiny **int** než u **san38** (p = 0,005)

a u skupiny **mu21** (p < 0,001) než u **int** (11,44 ± 1,17/24,44 ± 4,30/34,19 ± 3,08). Nižší koncentrace CTX byly u skupiny **int** než u **mu38** (p = 0,006) a **mu21** (p = 0,005) (0,27 ± 0,032/0,66 ± 0,085/0,78 ± 0,13).

Závěry: Naše sledování naznačují, že u potkanů navozená subchronická artritida právě zadní tlapy vede k pomalejšímu růstu femuru a nižší kostní minerální denzitě v poškozene tlapce, nejspíše vlivem odlehčování pro bolest. Kostní metabolismus, kostní minerální denzita i biomechanické vlastnosti kostí u samců potkanů jsou negativně ovlivněny teplem (ze suchého písku nebo z vlhkého bahna). Předpokládáme, že užití bahenních koupelí je vhodné k léčbě osteoartritid, ale je nutná opatrnost při současně prokázané osteoporóze.

Studie byla podpořena Výzkumným záměrem MZO 00179906 a Lázněmi Ltd. Bohdaneč.

VLIV PODÁVÁNÍ RESVERATROLU NA METABOLISMUS KOSTÍ U POTKANŮ S PODVAZEM DUCTUS CHOLEDOCHUS

H. Živná¹, S. Mičuda², E. Brčáková-Doleželová², I. Gradošová³, K. Švejková³, S. Hubená³, P. Živný³

¹Radioizotopové laboratoře a vivárium a ²Ústav farmakologie Karlova Univerzita Praha, Lékařská fakulta v Hradci Králové, ³Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN, Hradec Králové

Cíl: Sledovali jsme vliv podvazu *ductus choledochus* na kostní metabolismus a jeho ovlivnění podávaným resveratrole. Resveratrol se nachází v révě vinné, arašíděch, rybízu, borůvkách a dalších bylinách, je silným antioxidantem a vykazuje široké protektivní působení na buňky, tkáň a orgány.

Metody: Operace s podvazem *ductus choledochus* byla provedena v celkové anestézii parami éteru a následně byl aplikován resveratrol nebo vehikulum po dobu 4 týdnů.

Samci potkanů kmene Wistar byli rozděleni do 3 skupin (6–8 potkanů v každé skupině). **1. skupina: (sham)** provedena laparotomie a podáváno vehikulum; **2. skupina: (BDL)** proveden podvaz *ductus choledochus* a podáváno vehikulum; **3. skupina: (R-BDL)** proveden podvaz *ductus choledochus* a podáván resveratrol (denně 10 mg/kg tělesné hmotnosti perorálně). Potkani byli usmrceni za 28 dní v celkové anestézii vykrvácením z břišní aorty. Poté *post mortem* byla změřena kostní minerální hustota – bone mineral density (BMD; g/cm²) a složení těla dvouenergií absorpční spektrofotometrií (DXA, Hologic, Waltham, MA USA). Následně byly vyňaty z potkanů ocasní obratle a femury. Femury byly kontrolovaně zlomeny v testovacím přístroji (Martin Košek & Pavel Trnečka, Hradec Králové, Česká republika). S využitím homogenizačního přístroje MagNA Lyser instrument (Roche Applied Science, Německo) jsme analyzovali v supernatantu z homogenátu ocasních obratlů (150 mg tkáň/1,5 ml fosfátového pufru): osteokalcin (OC), prokolagen type 1 N-terminální propeptid (PINP) a karboxy-terminální kolagen crosslinks (CTX) metodikou EIA (ug/l; Uscnlife Sciences & Technology Co., Ltd., Čína). Statistická analýza byla provedena s využitím software SigmaStat 3.1 (Jandel Scientific®, San Rafael, CA, USA). Data jsou vyjádřena jako průměr ± střední chyba (p < 0,05).

Výsledky: Kostní minerální hustota byla vyšší u **sham** skupiny ($0,209 \pm 0,003$) než u skupiny **BDL** ($0,176 \pm 0,005$) a skupiny **R-BDL** ($0,181 \pm 0,004$). Množství tělesného tuku (g) bylo u **sham** skupiny vyšší (3,45) než u **R-BDL** (2,55) a zvláště než u skupiny **BDL** (1,90). Síly nutné ke zlomení pravého/levého femuru (N) byly signifikantně nižší u skupiny **BDL** ($158 \pm 6/149 \pm 6$) a **R-BDL** ($145 \pm 13/156 \pm 14$) než u **sham** skupiny ($210 \pm 10/205 \pm 5$). Síly nutné ke zlomení pravého/levého krčku femuru byly nižší u skupiny **BDL** ($108 \pm 3/101 \pm 2$) a **R-BDL** ($107 \pm 7/122 \pm 9$) než u **sham** skupiny ($133 \pm 11/137 \pm 8$). Nižší koncentrace osteokalcinu byly u skupiny **R-BDL** ($2,9 \pm 0,1$) než u skupiny **sham** ($3,7 \pm 0,4$) a skupiny **BDL** ($3,3 \pm 0,2$). Vyšší koncentrace PINP/CTX byly u skupiny **BDL** ($20 \pm 5/0,49 \pm 0,08$) a zvláště u skupiny **R-BDL** ($30 \pm 4/0,55 \pm 0,07$) než u skupiny **sham** ($16 \pm 4/0,48 \pm 0,11$).

Závěry: Naše výsledky nasvědčují, že podvaz *ductus choledochus* vede ke snížení množství tělesného tuku a snížení kostní minerální hustoty následované poklesem pevnosti kostí. Domníváme se, že resveratrol zvyšuje kostní minerální obrát.

Studie byla podpořena Výzkumnými záměry MSM 0021620820 a MZO 00179906.

VLIV DYSLIPIDEMICKÝCH DIET NA KOSTNÍ METABOLISMUS U SAMCŮ POTKANŮ KMENE WISTAR

P. Živný¹, H. Živná², I. Gradošová², K. Švejková², S. Hubená¹, O. Živný², V. Palička¹

¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN, Hradec Králové, ²Radioizotopové laboratoře a vivárium, Karlova Univerzita Praha, LF v Hradci Králové

Cíl: Dali jsme si otázku, zda diety, které ovlivňují metabolismus tuků, též ovlivňují metabolismus kostí a jejich pevnost.

Metody: Samci potkanů kmene Wistar byli rozděleni do 4 skupin (6 potkanů v každé z nich, s hmotností na konci pokusu 366–440 g). **1. skupina: (SD)** živena standardní laboratorní dietou; **2. skupina: (CHOL)** standardní laboratorní dieta byla obohacena o 4 % cholesterolu; **3. skupina: (MCDD)** standardní laboratorní dieta, do které nebyl přidán cholin ani methionin, ale naopak chybějící množství bylo doplněno argininem; **4. skupina: (OA)** standardní laboratorní dieta byla obohacena o 1 % kyseliny orotové. Potkani byli usmrceni v celkové anestézii vykrvácením z břišní aorty za 28 dní. Poté *post mortem* byla změřena kostní minerální hustota – bone mineral density (BMD; g/cm²) dvouenergií absorpční spektrofotometrií (DXA, Hologic, Waltham, MA USA). Následně byly vyňaty z potkanů ocasní obratle

a femury. Femury byly kontrolovaně zlomeny v testovacím přístroji (Martin Košek & Pavel Trnečka, Hradec Králové, Česká republika). S využitím homogenizačního přístroje MagNA Lyser instrument (Roche Applied Science, Německo) jsme analyzovali v supernatantu z homogenátu ocasních obratlů (150 mg tkáň/1,5 ml fosfátového pufru): osteokalcin (OC), prokolagen 1 N-terminální propeptid (PINP) a karboxy-terminální kolagen crosslinks (CTX) metodikou EIA (ug/l; Usclife Sciences & Technology Co., Ltd., Čína). V séru byly stanoveny koncentrace leptinu (pg/ml), glukózy (mmol/l) a inzulínu (ug/ml). Statistická analýza byla provedena s využitím software "SigmaStat 3.1" Jandel Scientific®, San Rafael, CA, USA. Data jsou vyjádřena jako průměr ± střední chyba ($p < 0,05$) nebo jako medián (a percentily 25–75 %).

Výsledky: Všechny sledované parametry kostní minerální denzity byly statisticky nevýznamně vyšší u skupiny MCDD než u ostatních skupin. Celková BMD (medián) byla vyšší u **MCDD** (0,160) než u ostatních skupin **SD** (0,147), **CHOL** (0,150) a **OA** (0,149). Síla nutná k třífobodovému zlomení femuru (N) byla nižší u skupiny **SD** (149 ± 7), **CHOL** (157 ± 5) a **OA** (146 ± 6) než u skupiny **MCDD** (179 ± 10). Síla nutná ke zlomení krčku femuru byla nižší u skupiny **CHOL** (122 ± 5) a **MCDD** (106 ± 5) než u skupiny **OA** (179 ± 10) a **SD** (129 ± 8). Nižší koncentrace osteokalcinu v kostním homogenátu byly u skupiny **SD** ($2,0 \pm 0,07$) než u skupin **CHOL** ($2,5 \pm 0,09$), **MCDD** ($2,1 \pm 0,20$) a **OA** ($2,6 \pm 0,07$). Vyšší hodnoty PINP byly u skupiny **SD** ($43,8 \pm 4,8$), **CHOL** ($48,0 \pm 4,1$) a **MCDD** ($48,4 \pm 6,8$) než u skupiny **OA** ($36,4 \pm 4,3$). Koncentrace CTX byly bez významných rozdílů mezi skupinami: **SD** ($0,91 \pm 0,08$), **CHOL** ($0,84 \pm 0,05$), **MCDD** ($0,91 \pm 0,20$) a **OA** ($0,91 \pm 0,06$). Nižší koncentrace leptinu byly signifikantní u skupiny **OA** ($5,17 + 0,57$) než u **MCDD** ($8,93 + 1,54$), ale ne vůči skupině **SD** ($8,59 + 0,76$) nebo **CHOL** ($5,78 + 1,02$). Rozdíly v hodnotách glukózy a inzulínu v séru nebyly statisticky významné.

Závěry: Naše výsledky naznačují, že dieta obohacená o kyselinu orotovou tlumí tvorbu kostního kolagenu, a tím i hodnoty kostní minerální denzity následované sníženou odolností kostí ke zlomení u samců potkanů kmene Wistar. Dieta bez cholinu a methioninu (nahrazeno argininem) vedla k nálezům vyšší kostní minerální denzity a hodnot PINP, ale nebyla následována zlepšením pevnosti kostí. Vyšší koncentrace leptinu neměly vliv na sledované kostní metabolické procesy.

Studie byla podpořena Výzkumným záměrem MZO 00179906.

Abecední seznam přednášejících

Příjmení	Strana	Příjmení	Strana
B	Bayer Milan 105, 115	Luchavová Mária 125	
	Beranová Marie 119	M	Málek Zdenek 116
	Bóday Arpád 109, 111, 112, 118		Maresch Peter 111
	Brázdilová Kristína 105		Marič Liljana 125
	Brčáková-Doleželová Eva 126		Masaryk Pavol 117, 122
	Broulík Petr 105, 113		Mičuda Stanislav 126
	Brunerová Ludmila 106, 113		Michalská Dana 117, 125
	Bubeníček Petr 112, 113	N	Nováková Dana 118
	Bužga Marek 107		Novosad Petr 109, 111, 112, 118
C	Ciferská Hana 121		Nývtová Olga 118
	Cichý Zdeněk 108	O	Ohlidalová Kristýna 124
	Crkvenjaš Zdenka 108	P	Palička Vladimír 109, 110, 111, 119, 121, 125, 127
Č	Černá Veronika 107, 119		Pavelka Tomáš 123, 124
	Čierny Daniel 105, 107		Pavlinká Julie 112
D	Dejmková Helena 112		Payer Juraj 105, 107, 114, 116, 122
	Dokoupilová Eva 119		Pikner Richard 107, 119
	Doleček Rajko 108		Pleva Leopold 108
	Doubková Kristýna 121		Pohreichová P. 107
	Duchajová Lenka 112		Pospíšilová Hana 120
	Dusilová Sulková Silvie 108	R	Racek Jaroslav 107
	Dušková Michaela 120		Rafi Mohibullah 120
F	Fejfarová Zlata 107, 119		Rajdl Daniel 107
	Fojtík Petr 109 111, 118		Raška Ivan 120, 125
G	Gradošová Iveta 109, 110, 111, 121, 125, 126, 127		Richterová Radmila 111, 112, 118
	Gut Josef 115		Rosa Jan 106, 112, 113, 121
H	Hans Didier 113	S	Sedláček Dalibor 123
	Havrdová Eva 125		Selucký Jiří 120
	Heidenreichová Michaela 119		Skácel Petr 120
	Heřmanová Iva 125		Skácelová Martina 121
	Hill Martin 120		Skálová Sylva 115
	Holéczy Pavol 107		Smržová Andrea 121
	Homerová Zuzana 116		Stárka Luboslav 120
	Honnerová Monika 123	Š	Šimůnková Kateřina 120
	Horák Pavel 121		Šlesinger Jan 119
	Hrdý Petr 109, 111, 116, 118, 119		Šmajstrla Vít 107
	Hreusík Peter 111		Štěpánková Jitka 108
	Hruškovičová Hana 120		Švancara Josef 122
	Hubená Soňa 109, 110, 111, 125, 126, 127		Švára František 107
	Hudcová Barbora 112		Švejkovská Klára 109, 110, 111, 121, 125, 126, 127
J	Janeček Martin 112	T	Tomková Soňa 122
K	Kandrnal Vít 119, 122		Týblová Michaela 125
	Kasalický Petr 106, 112, 113, 121	U	Uhlřová L. 119
	Kazda Antonín 113	V	Vacíková M. 107
	Killinger Zdenko 105, 107, 116, 122		Vaňuga Peter 116, 122
	Kmečová Zlata 122		Viklický Ondřej 108
	Koller Tomáš 114, 116		Vyskočil Václav 122, 123, 124
	Kollerová Jana 114	W	Wendlová Jaroslava 124
	Košálková Ludmila 114	Z	Zábranský Miroslav 107, 119
	Králíková Eva 120		Zemková Daniela 112
	Kuklík Miroslav 115		Zikán Vít 125
	Kutlík Štěpán 115	Ž	Živná Helena .. 109, 110, 111, 121, 125, 126, 127
	Kužma Martin 116		Živný Ondřej 125, 127
L	Langhammer Pavel 121		Živný Pavel 109, 110, 111, 121, 125, 126, 127
	Lazúrová Ivica 116		Žofková Ivana 120
	Letkovská Alexandra 117, 122		Žurek Martin 121