

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

Doc. 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 Peterlik, Wien, A

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

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

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

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

VYDAVATEL



Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. s r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

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

U Elektry 650, 190 00 Praha 9-Hloubětín

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR

pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-3778

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta

s. p., odštěpný závod Praha, č. j. nov. 6063/96

ze dne 9. 5. 1996.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory

autorů jednotlivých článků nebo inzercí. Současně

si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy

článků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archi-

vovány v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce

obrazovou dokumentaci.

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



OBSAH

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

- Riziko osteoporózy a zlomenin u pacientů s roztroušenou sklerózou** 50
V. Zikán

PŮVODNÍ PRÁCE

- Prekvapivě nízká kostní denzita u obézních pacientů podstupujících bariatrický chirurgický výkon** 43
M. Bužga, V. Šmajstrla, L. Bortlík, Z. Švagera, I. Závacká, P. Holéczy

- Tělesné složení jako faktor ovlivňující kostní denzitu u postmenopauzálních žen** 59
A. Gába, O. Kapuš

- Sérové hladiny homocysteinu u dětí se zlomeninami a nízkou denzitou kostního minerálu – pilotní studie** 65
Š. Kutílek, P. Reháčková, V. Němec, E. Bočkovyová

INFORMACE

- Ze světové literatury** 69

Obrázek na titulní straně: Pacient s morbus Paget s pravostranným postižením acetabula, u kterého se i přes léčbu vyvinula koxartróza IV. stupně na postižené straně [z archivu doc. 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

Doc. 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 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

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

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

U Elektry 650, 190 00 Praha 9-Hloubětín

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

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



CONTENTS

REVIEW

- The risk of osteoporosis and fractures in patients with multiple sclerosis** 50
V. Zikán

ORIGINAL ARTICLE

- Surprisingly low bone density in obese patients undergoing bariatric surgery** 43
M. Bužga, V. Šmajstrla, L. Bortlík, Z. Švagera, I. Závacká, P. Holéczy

- Body composition as a factor influencing bone density in postmenopausal women** 59
A. Gába, O. Kapuš

- Serum homocysteine levels in children with fractures and low bone mineral density – a pilot study** 65
Š. Kutílek, P. Řeháčková, V. Němec, E. Bočková

INFORMATION

- News from around the world** 69

Cover page: Patient with morbus Paget and rightsided involvement of the acetabulum, in which developed despite treatment coxartrosis IV. grade on the affected side [file image doc. MUDr. Václava Vyskočila, Ph.D.]

Překvapivě nízká kostní denzita u obézních pacientů podstupujících bariatrický chirurgický výkon

M. BUŽGA¹, V. ŠMAJSTRLA¹, L. BORTLÍK², Z. ŠVAGERA³, I. ZÁVACKÁ³, P. HOLÉCZY⁴

¹Ústav fyziologie, LF OU, Ostrava, ²Osteocentrum, NZZ Bormed, Ostrava, ³Katedra biomedicínských metod, LF OU, Ostrava, ⁴Centrum pro zaživací trakt, Chirurgické oddělení, Vítkovická Nemocnice, Ostrava

SOUHRN

Bužga M., Šmajstrla V., Bortlík L., Švagera Z., Závacká I., Holéczy P.: **Překvapivě nízká kostní denzita u obézních pacientů podstupujících bariatrický chirurgický výkon**

Cíl práce: Nízký body mass index (BMI) je významným rizikovým faktorem osteoporózy. Naopak obezita je z hlediska skeletu považována za ochranný faktor. Některé studie ale ukazují, že příznivý vliv na skelet má pouze nadváha a mírná obezita, kdežto těžká a morbidní obezita (BMI nad 35, resp. 40 kg/m²) je pro skelet nevýhodná. Cílem práce bylo zhodnotit densitometrické nálezy obézních a morbidně obézních pacientů podstupujících restriktivní chirurgickou léčbu obezity.

Materiál a metody: V rámci prospektivní pilotní studie, sledující vliv sleeve resekcce žaludku na BMD a kostní metabolismus jsme dvoufotonovou kostní densitometrií (DXA) vyšetřili 92 morbidně obézních pacientů (21 mužů a 71 žen). Výběr pacientů byl dle guidelines IFSO (osoby s BMI > 40 kg/m² nebo s BMI > 35 kg/m² s přidruženými komorbiditami).

Výsledky: Průměrný BMI mužů byl 43,66, u žen 42,47. Všechny ženy byly premenopauzální, pacienti s možnou sekundární osteoporózou byli vyloučeni. Průměrné Z-skóre všech pacientů bylo 1,06 na L páteři a 1,57 na celkovém femuru, tedy v normálním rozmezí, resp. lehce nadprůměrné. U šesti pacientů jsme ale zachytili Z-skóre snížené, a to u čtyř od -1 do -2,5 SD (pásmo „osteopenie“, pokud by šlo o postmenopauzální ženy) a u tří menší než -2,5 SD (pásmo „osteoporózy“). Většina nízkých hodnot byla zjištěna na páteři. U jednoho muže byla denzita velmi nízká (Z-skóre -4,2 SD). Všech šest pacientů s patologickým Z-skóre mělo BMI nad 40. Vztah mezi tukovou tkání a skeletem je oboustranný a složitý.

Závěr: Naše měření potvrzují ochranný vliv vyšší hmoty těla na denzitu kostní hmoty, u některých jedinců s BMI nad 40 jsme ale našli nízkou kostní denzitu. Příčiny této skutečnosti jsou zatím neznámé, lze zvažovat vliv prozánětlivých cytokinů produkovaných nadbytečnou tukovou tkání, častý hypogonadismus u obézních mužů, častou přítomnost hypovitaminózy D u obézních a jiné faktory.

Klíčová slova: tuková tkáň, obezita, denzita kostního minerálu

SUMMARY

Bužga M., Šmajstrla V., Bortlík L., Švagera Z., Závacká I., Holéczy P.: **Surprisingly low bone density in obese patients undergoing bariatric surgery**

Aim: Low body mass index (BMI) is the major risk factor for osteoporosis. Obesity, on the contrary, is considered to be a protective factor for the skeleton. However, some studies have shown that only moderate overweight and obesity have beneficial effects on the skeleton, while heavy and morbid obesity (BMI over 35, eventually 40 kg/m²) is disadvantageous for the skeleton. The aim of this study was to evaluate the densitometric findings of obese and morbidly obese patients undergoing restrictive surgical treatment of obesity.

Material and methods: Ninety-two patients were included in a prospective pilot study on the effects of the gastric sleeve resection of BMD and bone metabolism. We investigated these morbidly obese patients (21 men and 71 women) with two-photon bone densitometry (DXA). Patients were selected according to IFSO guidelines (patients with a BMI > 40 kg/m² or BMI > 35 kg/m² with associated comorbidities).

Results: The mean BMI of men was 43.66, of women 42.47. All women were premenopausal; patients with possible secondary osteoporosis were thereby excluded. The average score of all patients was 1.06 for spine and 1.57 for femur, which is within the normal range, eventually slightly above the average. Yet in six patients we found the scores decreased: in four patients from -1 to -2.5 SD (range “osteopenia”) and in three even less than -2.5 SD (range “osteoporosis”). The lowest values were found on the spine. One man had very low density (Z-score was -4.2 SD). All the six patients with pathologic Z-score had a BMI above 40 kg/m². The relationship between adipose tissue and skeleton is mutual and complex.

Discussion and conclusion: Our measurements confirm the protective effect of higher body mass on bone mineral density. Nevertheless, in some individuals with BMI over 40 we found low bone density. The causes for this are still unknown; they may include the influence of proinflammatory cytokines produced by abundant adipose tissue, hypogonadism in obese men, frequently presence of hypovitaminosis D in obese and other factors.

Keywords: adipose tissue, obesity, bone mineral density

Osteologický bulletin 2012;17(2):43–49

Adresa: Mgr. Marek Bužga, Ph.D., Ústav fyziologie, Lékařská fakulta OU, Syllabova 19, 703 00 Ostrava, e-mail: marek.buzga@osu.cz

Došlo do redakce: 23. 1. 2012

Přijato k tisku: 17. 4. 2012

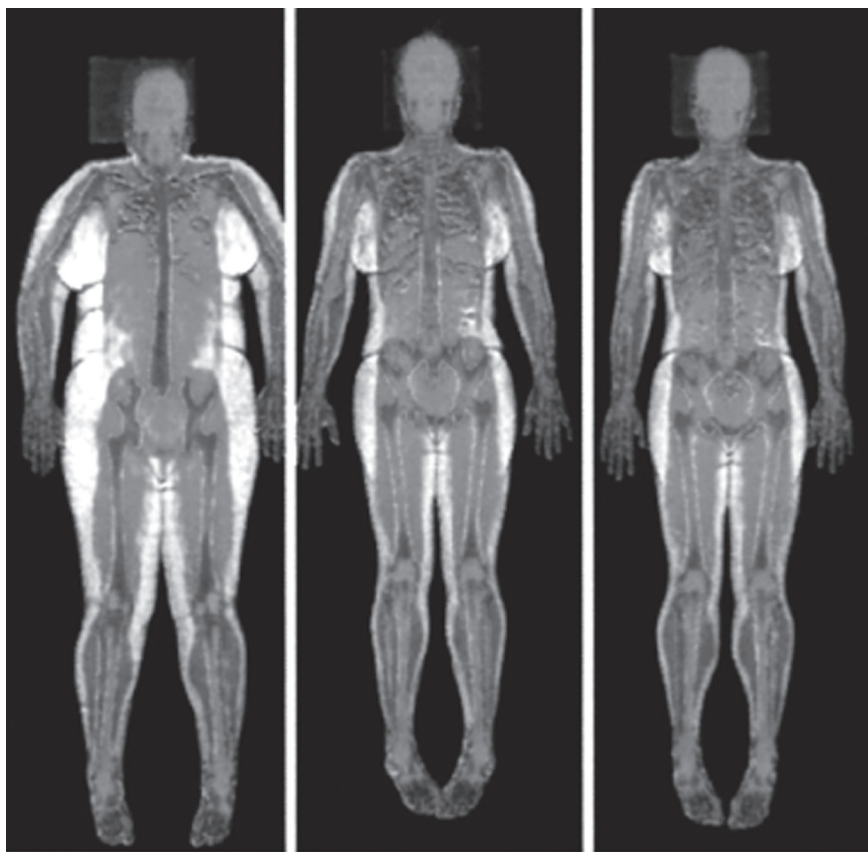
Úvod

Zlatým standardem pro měření kostní denzity je rentgenová kostní dvoufotonová denzitometrie (DXA). Brzy po jejím zavedení do praxe začalo být zřejmé, že kostní denzita negativně koreluje s body mass indexem (BMI) [1,2]. Tato korelace je patrná především u postmenopauzálních [3], ale i u premenopauzálních [4] žen. Studie nicméně referují o rozporuplných vztazích v závislosti na místě měření BMD, na věku, pohlaví, hormonálním stavu nebo stavu fyzické kondice. Váha je prediktor BMD v oblasti kyčle a bederní páteře, ale není jasné, zdali větší predikci má tuková nebo svalová hmota.

Měření složení těla (body composition) je důležitou součástí diagnostiky poruch výživy a obezity. Mezi levné, jednoduché a široce použitelné metody patří stanovení BMI, měření obvodu pasu a kaliperace. Tyto metody však nejsou v současné době dostačující k definování obezity. Další metodou, v posledních letech stále častěji využívanou, je metoda bioimpedanční analýzy (BIA), založené na rozdílném odporu tukové tkáně a svalstva při průchodu elektrického proudu. Metoda BIA je pro vyšetřovaného i vyšetřujícího nenáročná. Avšak přesnost měření závisí zejména na adekvátní hydrataci organismu, uspořádání elektrod a možnostech přístroje pracovat na více frekvencích [5,6].

Obr. 1

Změny v tělesném složení (body composition) změřené pomocí DXA u 28leté ženy s úbytkem váhy 42,3 kg. Zleva do prava: stav před operací, stav po 3 a stav po 6 měsících od sleeve gastrektomie. Snímek pořízen na přístroji Discowery W, Hologic.



4. 6. 2010

30. 11. 2010

18. 1. 2011

DXA byla dlouho považována též za zlatý standard v přesném měření složení těla, nicméně nebyl dostatek referenčních údajů. Americké centrum pro kontrolu nemocí (NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey) shromažďuje přesná data o stavbě těla obyvatel USA. Tato referenční databáze obsahuje databázi celotělových vyšetření DXA Hologic a umožňuje diagnózu obezity na základě DXA [7]. Důležitou složkou stanovení složení těla je množství periferní kosterní svalové hmoty (nebo příbuzného indexu kosterních svalů, RSMI – relative skeletal muscle index). RSMI může předvídat celkovou tělesnou svalovou hmotu, jeho schopnost předpovídat BMD je ale nižší [8–10].

Cílené hubnutí vede ke ztrátě kostní hmoty jak u mladých [11,12], tak u starších žen [13,14]. Výsledky prospektivních studií ukazují, že ženy s nižším BMI ztrácejí po menopauze kostní hmotu více než ženy s vyšším BMI [15]. V zásadě platí, že ženy s nízkým BMI mají vyšší riziko osteoporotických zlomenin a že úbytek hmotnosti toto riziko zvyšuje [16].

Na druhé straně platí, že obezita je závažným zdravotním a sekundárně i celospolečenským a ekonomickým problémem. Dle poslední velké studie provedené v ČR, 30 % Čechů trpí nadváhou a 25 % obezitou [17]. Dietní a režimová

léčba obezity vykazuje velmi nízkou úspěšnost. Farmakologické možnosti léčby jsou velmi omezené (v současné době pouze orlistat). Recidivy při konzervativní léčbě jsou téměř pravidlem. Do popředí se tedy stále více dostává léčba chirurgická, která vykazuje významně lepší účinnost i menší riziko recidiv. Chirurgické řešení obezity (bariatrická chirurgie) rovněž prodělává vývoj, dochází k odklonu od bandáží žaludku směrem k radikálnější způsobům operací – restriktivním výkonům, jako je rukávová sleeve resekce žaludku a plikace žaludku, malabsorbčním (bileopankreatická diverze) a kombinovaným výkonům, jako je Roux-Y-bypass. Mechanismus těchto operací není pouze mechanický (omezení příjmu přijaté potravy), ale mají i řadu metabolických účinků až do té míry, že se někdy hovoří o tzv. metabolické chirurgii [18].

Ěfekt obezity (tukové tkáně) na skelet je několikerý. Skelet se adaptuje na zvýšenou mechanickou zátěž (tah a tlak stimuluje osteoblastickou aktivitu a přestavbu trámců). Tuková tkáň poskytuje určitou mechanickou ochranu skeletu při pádu. Tuková tkáň nepůsobí pouze mechanicky, ale je dnes obecně přijímaným faktem, že tuková tkáň produkuje řadu hormonů a cytokinů, a že se tak velmi aktivně podílí na regulaci příjmu potravy, energetického výdeje a řady metabolických dě-

Tabulka 1
Vybrané základní antropometrické údaje souboru obézních pacientů

	muži				ženy			
	průměr	SD	min	max	průměr	SD	min	max
věk	48,19	24,94	32,00	64,00	39,00	19,24	21,00	53,00
váha [kg]	139,52	0,86	119,00	162,00	118,21	18,32	92,00	186,00
BMI [kg/m ²]	43,66	5,86	36,9	52,79	42,47	6,95	35,02	64,48
ATH [kg]	77,8	79,49	65,2	92,2	59,85	11,39	41,9	84,75
% tuku	41,27	13,1	34,3	47,4	48,91	18,01	40,4	56,6
obvod v pase [cm]	132,05	3,66	116	144	112,4	5,23	95	147

ATH – aktivní tukuprostá hmota

Tabulka 2
Denzitometrické parametry měřené u skupiny mužů a žen na páteři a krčku femuru

páteř	muži			
	průměr	SD	min	max
BMC (g)	68,20	8,84	44,41	100,33
BMD [g/cm ²]	1,06	13,74	0,63	1,41
T-skóre	-0,28	0,21	-4,20	3,00
Z-skóre	0,04	1,94	-4,20	3,50
Krček femuru				
BMC (g)	5,82	0,31	4,28	8,69
BMD [g/cm ²]	1,01	0,97	0,78	1,39
T-skóre	0,61	0,15	-1,10	3,40
Z-skóre	1,30	1,10	-0,10	3,70
Celkový femur				
BMC (g)	53,77	2,29	43,95	70,97
BMD [g/cm ²]	1,18	7,57	0,98	1,53
T-skóre	0,96	0,14	-0,30	3,30
Z-skóre	1,25	0,95	0,10	3,40

Tabulka 3
Denzitometrické parametry měřené u skupiny mužů a žen na páteři a krčku femuru

páteř	ženy			
	průměr	SD	min	max
BMC (g)	66,91	6,28	37,49	108,44
BMD [g/cm ²]	1,16	11,85	0,73	1,77
T-skóre	1,04	0,15	-3,30	6,50
Z-skóre	1,32	1,40	-2,80	7,00
Krček femuru				
BMC (g)	4,95	0,48	3,03	6,88
BMD [g/cm ²]	0,98	0,81	0,71	1,49
T-skóre	1,20	0,14	-1,60	5,80
Z-skóre	1,51	1,24	-0,80	5,90
Celkový femur				
BMC (g)	39,49	3,79	24,33	56,97
BMD [g/cm ²]	1,12	6,60	0,72	1,54
T-skóre	1,44	0,13	-2,10	4,90
Z-skóre	1,64	1,08	-1,70	4,90

ju v lidském organismu, včetně metabolismu kostní tkáň [19,20].

Řada z hormonů tukové tkáň má účinky i na skelet a naopak. Např. leptin pozitivně ovlivňuje diferenciaci kmenových buněk na osteoblasty, inhibuje RANKL, zvyšuje tvorbu osteoprotegerinu [21], adiponektin vykazuje protikladné efekty: pro-osteoklastickou aktivaci sympatiku, ale také inhibuje diferenciaci osteoklastů. Hladina adiponektinu je negativně asociována s BMD. Hladina leptinu i ghrelinu po zhubnutí klesá. Tuková tkáň produkuje také prozánětlivé cytokiny, které mají různými mechanismy na skelet negativní vliv.

Řada dalších hormonů má vztah ke kostnímu metabolismu, např. inzulin je považován za růstový faktor pro tukovou

i pro kostní tkáň, estrogény se svým významným osteoprotektivním vlivem jsou u obézních osob vyšší než u kontrol, apod. Osoby s vyšším BMI mají nižší hladiny vitamínu D3 než osoby s nízkým BMI [22]. Pokles hladin vitamínu D3 v populaci USA je obecný, což je dokumentováno zvláště studii NHANES (National health and nutrition examination survey). Mezi příčinami je uváděn kromě poklesu příjmu fortifikovaného mléka a trávení času v interiérech, také nárůst obezity [23,24].

Vliv váhového úbytku na kostní denzitu byl předmětem výzkumu řady studií. Významná energetická restrikce zvyšovala kostní obrat u obézních postmenopauzálních žen [12]. Tento úbytek může být do určité míry potlačen suple-

Tabulka 4
Přehled denzitometrických hodnot u sedmi pacientů se Z-skóre nižším než -1 SD

Pohlaví	Věk	Váha [kg]	BMI	Páteř			Femur					
				BMC [g]	BMD [g/cm ²]	Z-skóre [g]	Krček			Celkový		
							BMC [g/cm ²]	BMD [g]	Z-skóre [g/cm ²]	BMC	BMD	Z-skóre
M	35	158	48,8	44,41	0,63	-4,2	5,45	0,976	0,7	47,76	1,078	0,4
M	39	144	45,4	52,69	0,905	-1,6	5,03	0,987	0,8	51,08	1,183	1,2
M	42	158	52,8	59,15	0,904	-1,6	6,54	1,105	1,8	53,76	1,187	1,2
M	54	121	36,9	58,07	0,806	-2,1	5,52	0,975	1,2	45,03	1,021	0,3
M	64	125	45,4	47	0,663	-3,2	4,28	0,78	-0,1	50,32	1,125	1,1
Ž	42	116	40,1	51,32	0,731	-2,8	3,98	0,708	-0,8	31,37	0,718	-1,7
Ž	43	102	41,9	46,26	0,876	-1,2	4,06	0,831	0,2	29,45	0,957	0,4

mentací vápníku [11]. Po cíleném váhovém úbytku klesá kostní denzita. Tento pokles není po opětovném navýšení váhy plně reverzibilní [4]. Příklad zobrazení změny tělesného složení (body composition) pomocí DXA u 28leté ženy s úbytkem váhy 42,3 kg je na *obrázku 1*.

Soubor pacientů

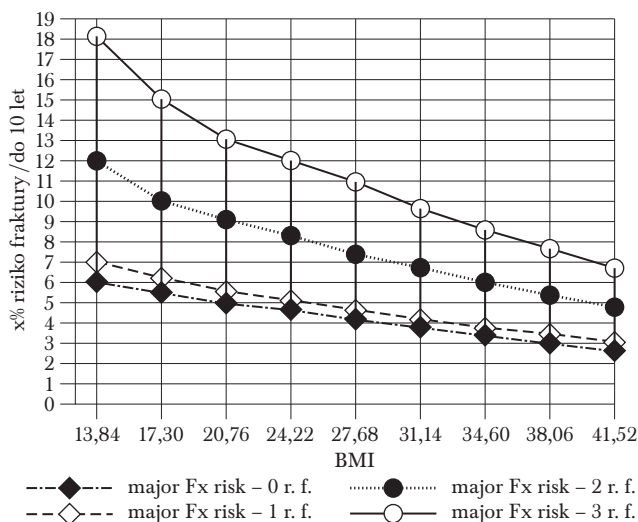
Soubor tvořilo 92 osob ve věku od 21 do 64 let. Pacienti byli součástí open prospektivní klinické pilotní studie, sledující metabolickou odezvu tukové a kostní tkáně na redukci hmotnosti po laparoskopické tubulizaci žaludku. V souboru byli zahrnuti jak muži, tak i ženy. Všechny ženy byly premenopauzální. Výběr k chirurgické léčbě obezity byl proveden v obezitologické ambulanci chirurgického oddělení Centra péče o zažívací trakt Vítkovické nemocnice, Ostrava.

Metodika

Studie probíhala v období od září 2010 do prosince 2011. Pacienti byli zařazeni do bariatrického programu v souladu s guidelines IFSO [25]. Tedy osoby s BMI > 40 kg/m² nebo s BMI > 35 kg/m² s přidruženými komorbiditami. Studie byla schválena etickou komisí Lékařské fakulty Ostravské univerzity. Vylučovacím kritériem pro zařazení do studie bylo onemocnění štítné žlázy, choroby zažívacího systému, spojené s poruchami střevní resorpce, a poruchy ledvinných funkcí. Osteodenzitometrické vyšetření bylo provedeno v odstupu čtyř týdnů před chirurgickým výkonem na přístroji Discovery W (Hologic, Inc., USA), a to celotělovým skenem na tělesné složení a dále na denzitu kostní tkáně v oblasti krčku femuru a obratlových těl v segmentech L1-L4 v předozadní projekci. Hodnotili jsme kostní minerální denzitu (BMD, g/cm²) a dále pak hodnoty T a Z-skó-

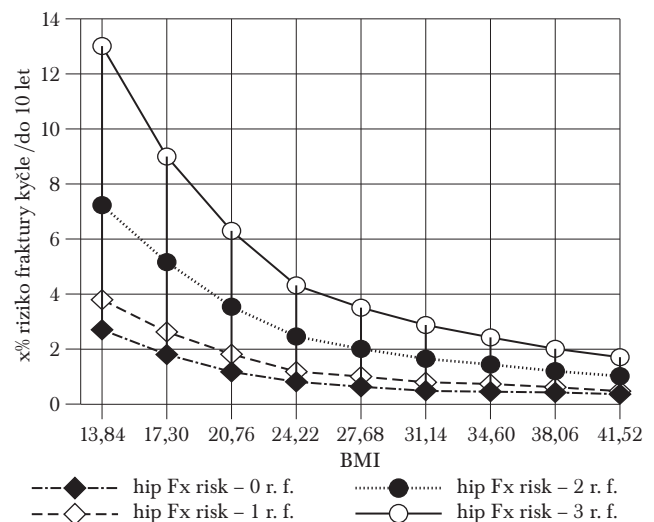
Graf 1

Závislost desetiletého rizika velké fraktury na BMI u šedesátileté 170 cm vysoké ženy s jedním až třemi rizikovými faktory – do FRAX nebylo zadáno BMD



Graf 2

Závislost desetiletého rizika fraktury krčku femuru na BMI u šedesátileté 170 cm vysoké ženy s jedním až třemi rizikovými faktory – do FRAX nebylo zadáno BMD



re. Naměřená denzita kostního minerálu byla automaticky srovnávána s průměrnou hodnotou u mladých zdravých jedinců téhož pohlaví a s průměrnou hodnotou u zdravých jedinců stejné věkové kategorie. Toto srovnání bylo vyjádřeno ve směrodatných odchylkách od průměru (tzv. T-skóre a Z-skóre).

Získaná data byla zpracována v prostředí EpiInfo metodou dvojitého vkládání pro eliminaci možné chyby. Data byla následně vyhodnocena v statistickém programu Stata v 10 standardními metodami pro popisnou statistiku.

Výsledky

Průměrná hmotnost v celém souboru byla 122,96 kg \pm 10,65 v rozmezí 92–186 kg. Průměrný BMI činil 42,8 kg/m² \pm 8,6 (35,01–64,48 kg/m²). Při použití metody DXA jako „zlatého standardu“, činilo průměrné procento tuku 47,27 % \pm 18,94 v rozmezí 34,3–56,6 %. Skupina mužů byla o 9 let starší a v průměru o 21,3 kg těžší. Procento celkového tuku bylo naopak o 7,64 % vyšší u žen než u mužů. V hodnotě BMI nebyl mezi muži a ženami výrazný rozdíl. Pro přehlednost uvádíme vybrané základní antropometrické údaje v tabulce 1.

Průměrné Z-skóre všech pacientů bylo 1,06SD na L páteři a 1,57SD na celkovém femuru, tedy v normálním rozmezí, resp. nad průměrnou nulovou hodnotou. U šesti pacientů jsme nicméně naměřili hodnotu Z-skóre nižší než –1SD, tedy nižší než by odpovídalo věku. Nejnížší hodnota Z-skóre na páteři byla –4,2SD a na femuru –1,7SD. Vybrané denzitometrické parametry měřené u skupiny mužů a žen jsou uvedeny v tabulce 2 a 3.

Z-skóre snížené pod normu mělo pět mužů a dvě ženy. Všechny nízké hodnoty byly zachyceny na páteři, pouze jedna žena měla nízkou denzitu také na totálním femuru. U mužů jsme na femuru nízké hodnoty Z-skóre nezaznamenali. Přehled denzitometrických hodnot u sedmi pacientů uvádíme v tabulce 4.

Diskuze

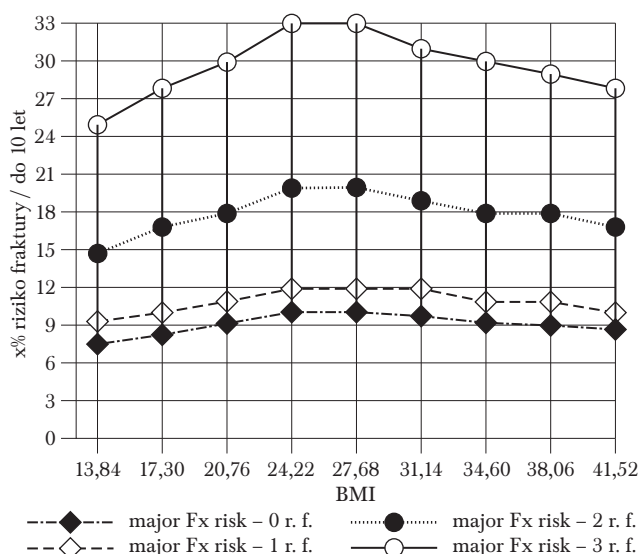
O protektivním vlivu obezity na osteoporózu existují rozporuplné údaje. V zásadě je ale přijímán fakt, že nízké BMI je rizikovým faktorem osteoporózy. Zkusili jsme z tohoto hlediska zjistit, jak na změny BMI reaguje kalkulátor FRAX (internetový nástroj pro stanovení absolutního desetiletého rizika osteoporotických fraktur). Zjistili jsme, že ani ve výstupech FRAXu není vztah mezi BMI a rizikem fraktur jednoznačný. Tento nejednoznačný vztah dokumentují grafy 1 až 4. V grafech 1 a 2 jsme zvolili šedesátiletou 170 cm vysokou ženu a nechali jsme kalkulátor spočítat její desetileté riziko fraktury pro různé hmotnosti od 40 do 150 kg (BMI od 13,8 do 51,9 kg/m²), a to vždy v přítomnosti žádného až tří rizikových faktorů. Kostní denzitu jsme do kalkulátoru nezadáli. Je patrné, že riziko fraktur zde s rostoucím BMI klesá. V grafech 3 a 4 jsme postupovali stejně, pouze jsme navíc zadali, že pomyslná pacientka má nízkou kostní denzitu v krčku 0,5 g/cm² (odpovídá T sk. –3,0). Zde vidíme, že nejvyšší riziko mají ženy s normálním BMI, ženy štíhlejší i silnější mají riziko fraktur překvapivě nižší. To by paradoxně znamenalo, že pro ženu s nízkou kostní denzitou je z hlediska prevence fraktur nejméně výhodné mít normální hmotnost.

V našem souboru jsme při měření kostní denzity výrazně obézních pacientů připravovaných k bariatrickému chirurgickému výkonu (průměrný BMI 43) zjistili v průměru normální nebo lehce nadnormální kostní denzitu (průměrné Z-skóre 0,84SD na páteři a 1,4SD na femuru). Toto zjištění odpovídá předpokládanému příznivému vlivu obezity na skelet.

Mechanismus tohoto příznivého působení obezity není jasný. Zvažován je stimulující mechanický vliv zvýšené hmotnostní zátěže i metabolický vliv některých působků tukové tkáně [26]. Příznivější průměrné hodnoty denzity na femuru než na páteři by mohly nasvědčovat spíše vlivu hmotnostní zátěže (femur je více zatížen než páteř). U šesti

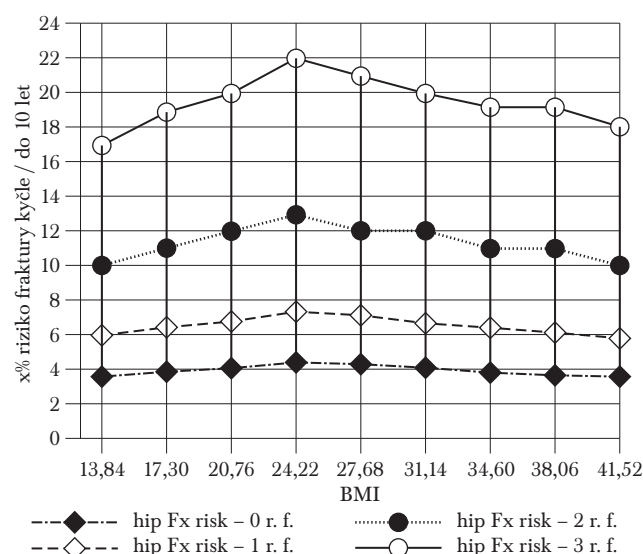
Graf 3

Závislost desetiletého rizika velké fraktury na BMI u šedesátileté 170 cm vysoké ženy s jedním až třemi rizikovými faktory – do FRAX zadáno T-skóre = –3,0



Graf 4

Závislost desetiletého rizika fraktury krčku femuru na BMI u šedesátileté 170 cm vysoké ženy s jedním až třemi rizikovými faktory – do FRAX zadáno T-skóre = –3,0



nemocných (10 % souboru) jsme nicméně překvapivě zaznamenali kostní denzitu vzhledem k věku podprůměrnou. Tyto nízké hodnoty byly u všech nemocných zachyceny na páteři, pouze jedna žena měla nízkou denzitu také na totálním femuru. Většina pacientů s nízkou kostní denzitou byli muži.

U žen byl příznivý účinek vyššího BMI na skelet opakovaně prokázán. Na muže nejsou tyto výsledky zřejmě automaticky aplikovatelné, naopak např. Řehořková [27] změřila BMD vč. tělesného složení u 150 mužů východočeského regionu a zjistila signifikantně nižší kostní denzitu u mužů s BMI nad 25 s prodělanou frakturou. Vyšší podíl tělesného tuku řadí mezi rizikové faktory osteoporózy také čínští autoři ve studii Hsu a kol. [28]. Greco [29] vyšetřil 398 pacientů s průměrným BMI 36 a u 37 % našel na páteři nízkou denzitu. Nadváha (BMI do 30) byla vůči BMI neutrální nebo protektivní, kdežto obezita byla spojena s nízkou kostní denzitou.

Jaká je příčina snížení denzity na páteři u našich obézních pacientů, se můžeme jen dohadovat. Vzhledem k tomu, že pacienti s nejnižšími hodnotami Z-skóre byli morbidně obézní (BMI nad 45) a páteř byla tedy „utopena“ v enormním množství tuku, je třeba zvažovat chybu měření – oslabení emitovaných paprsků v tukové místo v kostní tkáni. Dvoufotonová denzitometrie (DXA) by sice použitím dvou energií emitovaných fotonů měla oslabení způsobené měkkými tkáněmi eliminovat, lze se ale dohadovat, že v extrémních případech by mohl tento mechanismus selhávat [30]. U přístrojů firmy Lunar lze v předvolbách nastavit, že měření bylo provedeno u obézního pacienta, přístroje Hologic, kde jsme prováděli měření, tuto předvolbu nemožňují. Proti této možnosti hovoří zkušenost autora, kdy u dvou jiných obézních pacientů s velmi nízkou denzitou na páteři byl výsledek ověřen kvalitativní výpočetní tomografií (QCT). Výsledek QCT potvrdil na páteři velmi nízkou kostní denzitu.

Naši pacienti s nízkou denzitou nebyli vyšetřeni osteologem, což je určitou slabinou naší práce (vyšetření v osteologické ambulanci jim bylo nabídnuto). Mimo jiné tím není zcela vyloučena sekundární osteoporóza – např. neuvedená medikace kortikoidy, antikoagulancii nebo antikonvulziv, těžká imobilita, hypovitaminóza D, primární hyperparathyreóza, diabetes, kuřáctví, alkoholismus, hypogonadismus, léky ovlivňující kostní metabolismus nebo inaktivita. V našem souboru jsme jako možnou příčinu sekundární osteoporózy vyloučili renální onemocnění, tyreopatii a závažnější choroby zažívacího traktu. Uvažování o možných příčinách nízké denzity u našich nemocných komplikuje velká variace v hodnotách BMI a také velké věkové rozdíly mezi nimi. U mužů se sekundární osteoporóza vyskytuje častěji než u žen, identifikovatelná příčina je zjištěna až ve dvou třetinách případů [31,32].

Pokud sekundární osteoporózu vyloučíme, je nutno zvažovat především negativní metabolický vliv extrémního množství tukové tkáně na skelet. Ten by se projevil více v metabolicky aktivnější a v páteři více obsažené spongiozní kosti než na femuru s procentuálně větším obsahem kortikální kosti. Obezita je zánětlivý stav, je asociována se zvýšenými hodnotami CRP i jiných prozánětlivých cytokinů a subklinickou hyperkortizolémií. Některé prozánětlivé cytokiny přitom akcelerují osteoresorpci.

Na základě našich pilotních výsledků, v souladu s novějšími studii, se tedy domníváme, že morbidní obezitu není možno považovat za projektivní faktor proti osteoporóze, a to zvláště u mužů. Dalším cílem naší práce je pacienty po bariatrickém resekčním výkonu dále sledovat z hlediska vývoje kostní denzity, složení těla a laboratorních ukazatelů kostního metabolismu, včetně hladin vitamínu D.

Závěr

Velmi nízký BMI je nepochybně významným rizikovým faktorem osteoporózy zvláště u žen. Nadváha a mírná obezita naopak působí na skelet projektivně. Těžká a morbidní obezita je pro skelet ale pravděpodobně nevýhodná. Příčinou mohou být převažující negativní metabolické důsledky enormního množství tukové tkáně na skelet nad stimulačním vlivem mechanické zátěže, a to zvláště na páteři a zvláště u mužů. Tomuto odpovídá i nečekaně nízká kostní denzita zachycená u 10 % našich morbidně obézních pacientů připravovaných k bariatrickému chirurgickému výkonu. Pacienty po prodělaném výkonu dále sledujeme.

Studie byla podpořena grantem z rozpočtu Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky, přidělenými prostřednictvím Ostravské univerzity v Ostravě pod registračním číslem SGS2/LF/2011.

Literatura:

1. Wahner HW, Dunn WL, Brown ML, Morin RL, Riggs BL. Comparison of dual-energy x-ray absorptiometry and dual photon absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine. *Mayo Clin Proc* 1988;63:1075–1084.
2. Douchi T, Yamamoto S, Oki T, Maruta K, Kuwahata R, Yamasaki H, Nagata Y. Difference in the effect of adiposity on bone density between pre- and postmenopausal women. *Maturitas* 2000;34:261–266.
3. Andersen RE, Wadden TA, Herzog RJ. Changes in bone mineral content in obese dieting women. *Metabolism* 1997;46:857–861.
4. Fogelholm GM, Sievänen HT, Kukkonen-Harjula TK, Pasanen ME. Bone mineral density during reduction, maintenance and regain of body weight in premenopausal, obese women. *Osteoporos Int* 2001;12:199–206.
5. Větrovská R, Lančňák Z, Haluzíková D et al. Srovnání různých metod pro stanovení množství tuku v těle u žen s nadváhou a obezitou. *Vnitřní Léč* 2009;55(5):455–461.
6. Verdich C, Barbe P, Petersen M et al. Changes in body composition during weight loss in obese subjects in the NUGENOB study: Comparison of bioelectrical impedance vs. dual-energy X-ray absorptiometry. *Diabetes & Metabolism* 2011;37:222–229.
7. Vyskočil V. Nové možnosti DXA diagnostiky a její limitace. *Osteol bull* 2011;16:78–86.
8. Zhao L-J, Jiang H, Papisian 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.
9. 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.
10. Felson DT, Zeng Y, Haman MT, Anderson JJ. Effect 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.
11. Shapses SA, Von Thun NL, Heymsfield SB, Ricci TA, Ospina M, Pierson RN Jr, Stahl T. Bone turnover and density in obese premenopausal women during moderate weight loss and calcium supplementation. *J Bone Miner Res* 2001;16:1329–1336.
12. Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN Jr, Stahl T, Chowdhury HA, Shapses SA. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:347–352.
13. Chao D, Espeland MA, Farmer D, Register TC, Lenchik L, Applegate WB, Ettinger WH Jr. Effect of voluntary weight loss on bone mineral density in older overweight women. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:753–759.
14. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, McClung M, Hosking D, Yates AJ, Christiansen C. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999;14:1622–1627.
15. Bjarnason NH, Christiansen C. The influence of thinness and smoking on bone loss and response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:590–596.

16. van der Voort DJ, Brandon S, Dinant GJ, van Wersch JW. Screening for osteoporosis using easily obtainable biometrical data: diagnostic accuracy of measured, self-reported and recalled BMI, and related costs of bone mineral density measurements. *Osteoporos Int* 2000;11:233–239.
17. Matoulek M, Svačina Š, Lajka J. Výskyt obezity a jejích komplikací v České republice. *Vnitřní Lékařství* 2010;56:1019–1027.
18. Fried M. Metabolická chirurgie. *Vnitřní lékařství* 2010;56:1065–1068.
19. Haluzík M, Trachta P, Haluzíková D. Hormony tukové tkáně. *Vnitřní lékařství* 2010;56:1028–1034.
20. Žofková I. Vztah hormonů tukové tkáně a ghrelinu ke kostnímu metabolismu. *Vnitřní lékařství* 2009;55:560–564.
21. Bayer M, Kutřlek Š. Postavení leptinu v metabolismu kostní tkáně – co vlastně víme. *Osteol bull* 2003;8:135–137.
22. Brázdilová K, Payer J. Vztah metabolickému syndrómu a vitamínu D a kalcia. *Osteol bull* 2008;13:57–64.
23. Ginde AA, Liu MC, Camargo Ca Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. *Arch Int Med* 2009;169:626–632.
24. Looiker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–94 compared with 2000–2004. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1519–1527.
25. Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, Greve JW, Horber F, Mathus-Vliegen E, Scopinaro N, Steffen R, Tsigos C, Weiner R, Widhalm K. Interdisciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. *Obesity facts* 2008;1:52–59.
26. Blahoš J. Tělesná hmotnost a kost. *Osteol bull* 2004;9:4–5.
27. Řehořková P, Palička V, Živný P. Je obezita u mužů jedním z rizikových faktorů pro vznik osteoporotické fraktury? *Osteol bull* 2008;13:9–11.
28. Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006;83:146–154.
29. Greco EA, Fornari R, Rossi F, Santemma V, Prossomariti G et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *J Clin Pract* 2010;64:817–820.
30. Levitt DG, Beckman LM, Mager JR, Valentine B, Sibley SD, Beckman TR, Kellogg TA, Ikramuddin S, Earthman CP. Comparison of DXA and water measurements of body fat following gastric bypass surgery and a physiological model of body water, fat, and muscle composition. *J Appl Physiol* 2010;109:786–795.
31. Bauer DC. Osteoporosis in men. The 1st joint meeting of the international bone and minerals society and the European calcified tissue society, Madrid 2001.
32. Binkley N. A perspective on male osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;9:755–768.

Riziko osteoporózy a zlomenin u pacientů s roztroušenou sklerózou

V. ZIKÁN

III. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Zikán V.: **Riziko osteoporózy a zlomenin u pacientů s roztroušenou sklerózou**

Ženy i muži s roztroušenou sklerózou (RS) mají zvýšené riziko vzniku osteoporózy a zlomenin. Hlavním faktorem, který vede k úbytku kostní hmoty a zvýšenému riziku zlomenin, je u nemocných s RS motorický deficit. Z dalších vlivů se může uplatňovat deficit vitamínu D, léčba glukokortikoidy a/nebo antidepresivy a pravděpodobně také vlastní onemocnění RS. Osteoporotické zlomeniny významně přispívají k nemocnosti i úmrtnosti a dále prohlubují závislost nemocných s RS. Posouzení stavu skeletu včetně měření BMD nepochybně patří do plánu péče o nemocné s RS. Opatření pro prevenci a léčbu osteoporózy u nemocných s RS nejsou v současné době součástí žádných doporučených postupů. Práce navrhuje pracovní postup pro screening, prevenci a léčbu osteoporózy u pacientů s RS.

Klíčová slova: osteoporóza, riziko zlomenin, roztroušená skleróza, doporučené postupy

SUMMARY

Zikán V.: **The risk of osteoporosis and fractures in patients with multiple sclerosis**

Both women and men with multiple sclerosis (MS) are at increased risk of developing osteoporosis and fractures. The principal factor resulting in low bone mass and increased fracture risk in MS is immobility. The vitamin D deficiency, treatment with glucocorticoids and / or antidepressants and probably also own disease MS may contribute to development of osteoporosis. Osteoporosis-related fractures cause increased morbidity and mortality and add to the burden of having MS. Therefore, bone health assessment including bone mineral density measurement should be a part of the integral management of persons with MS. There are currently no guidelines how to best prevent and treat osteoporosis in patients with MS. The work proposes an algorithm for the screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with MS.

Keywords: osteoporosis, fracture risk, multiple sclerosis, clinical guidelines

Osteologický bulletin 2012;17(2):50–58

Adresa: MUDr. Vít Zikán, Ph.D., III. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2, e-mail: vit.zikan@vfn.cz

Došlo do redakce: 9. 1. 2012

Přijato k tisku: 19. 6. 2012

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému, v jehož patogenezi se uplatňují jak autoimunitní děje, tak následná neurodegenerace. Tři hlavní průběhy onemocnění jsou: relabující/remitentní RS, sekundárně progresivní RS a primárně progresivní RS. Přibližně 65 % pacientů s relaps-remitentní formou RS vstoupí do sekundárně progresivní fáze, zatímco přibližně u 20 % je průběh onemocnění progresivní od začátku [1]. Incidence RS se udává 3 až 7 osob na 100 000 obyvatel a prevalence mezi 100–120 osobami na 100 000 obyvatel [2]. Klinická symptomatologie je u pacientů s RS velmi rozmanitá: poruchy zraku, rovnováhy a sfinkterů, kognitivní deficit, poruchy čítí a hybnosti s postupným rozvojem poruchy chůze a imobilizace [1]. Omezená schopnost pohybu vede ke ztrátě svalové síly a hmoty, snižuje mechanické zatížení skeletu a navozuje nerovnováhu v kostní re-

modelaci s následným rozvojem osteoporózy a zlomenin [3]. Osteoporóza a zlomeniny se vyskytují u pacientů s RS častěji než ve zdravé populaci [4–11]. Stav skeletu ale není u pacientů s RS v současné době rutinně vyšetřován a prevence osteoporózy u této rizikové skupiny osob postrádá jednotný přístup [12,13]. Zlomeniny jsou přítomny u pacientů s RS zvláště závažné, jelikož mají za následek další zhoršení mobility i kvality života a dále prohlubují závislost postižených osob na dopomoci. Práce podává stručný přehled hlavních patogenetických mechanismů úbytku kostní hmoty a rizika zlomenin u pacientů s RS a navrhuje algoritmus, jak v péči o tyto nemocné postupovat v klinické praxi.

Epidemiologie osteoporózy a zlomenin u pacientů s RS

Osteoporóza a zlomeniny se vyskytují u pacientů s RS častěji než ve zdravé populaci [4–11]. U pacientů s RS ubý-

vá kostní denzita (BMD), jak v oblasti bederní páteře, tak v proximálním femuru, kde je úbytek BMD nejvýraznější [6–9,13,14]. Populační i případové studie svědčí o vyšší incidenci osteoporotických fraktur u osob s RS [4,5,8–11]. Retrospektivní kohortová studie, která hodnotila údaje z databáze britských praktických lékařů (UK General Practice Research Database) v letech 1996–2007, zjistila, že pacienti s RS mají téměř 3krát vyšší riziko zlomenin kyčle ve srovnání s kontrolní skupinou osob bez RS (HR = 2,79; 95% CI: 1,83–4,26) [11]. Riziko všech osteoporotických zlomenin bylo zvýšeno 1,4krát (HR = 1,35; 95% CI: 1,13–1,62) a u pacientů, kteří v posledním půlroce užívali p.o. nebo i.v. GK bylo riziko zlomenin zvýšeno 1,9krát (HR = 1,85; 95% CI: 1,14–2,98). Rovněž užívání antidepresiv v posledních 6 měsících vedlo ke zvýšení rizika zlomenin přibližně 1,8krát (HR = 1,79; 95% CI: 1,37–2,35) [11]. Téměř 2krát vyšší riziko zlomenin kyčle u pacientů s RS (adj. HR: 1,9, 95% CI: 1,1–3,4) dokumentovali Bazelier a spol. také v populační kohortové studii v dánské populaci (Danis National Health Register a Danish MS Register) [15]. Navíc zde bylo zjištěno, že pacienti s vyšším stupněm disability s EDSS \geq 6 měli 2,6krát vyšší riziko osteoporotické zlomeniny ve srovnání s pacienty s EDSS \leq 3 (adj. OR: 2,6; 95% CI: 1,0–6,6); (EDSS, Expanded Disability Status Scale) [15]. Podobně i průřezová studie autorů Marrie a spol. zjistila spojitost mezi rostoucím stupněm motorického deficitu a výskytem zlomenin u nemocných s RS [14]. Prevalence zlomenin obratlů, kyčle nebo zápěstí byla po 13 letech 11,2 % u pacientů s lehkým stupněm motorického postižení (\sim EDSS \leq 3), 17,1 % u pacientů se středně těžkým motorickým deficitem (\sim EDSS 4–5,5) a 20,3 % u pacientů s těžkým motorickým deficitem (\sim EDSS \geq 6).

Patofyziologie osteoporózy a zlomenin u pacientů s RS

Kvalita a množství kostní hmoty u dospělých osob závisí na věku, genetické dispozici a dalších převážně modifikovatelných faktorech, jako jsou fyzická aktivita, tělesná váha, výživa, hormonální stav nebo toxické vlivy prostředí. U dospělých pacientů s RS přispívá k rozvoji sekundární osteoporózy zejména progredující porucha hybnosti [10,14], ale pravděpodobně se uplatňují i další vlivy: nedostatek vitamínu D [6,16], dlouhodobá léčba glukokortikoidy (GK), deficit sexagenů a další faktory [13,17]. K vyšší prevalenci zlomenin u pacientů s RS přispívá i zvýšené riziko pádů v důsledku poruchy rovnováhy a ztráty svalové síly [18–20].

Motorický deficit a snížená fyzická aktivita

Při imobilizaci dochází k poruše funkce osteocytů a dochází k jejich zvýšené apoptóze. Osteocyty představují 95 % všech kostních buněk a jejich síť tvoří významný homeostatický systém skeletu, který citlivě vnímá změny mechanického zatížení skeletu („mechanosenzory kosti“) a kvalitu kostní hmoty (detekce mikropoškození) a reguluje kostní remodelaci [21]. Imobilizací indukovaná apoptóza osteocytů stimuluje osteoklastogenezi a kostní resorpci [22] a dlouhodobě vede k útlumu kostní novotvorby [23–25]. Na molekulární úrovni bylo zjištěno, že imobilizace je spojena s up-

regulací genu Sost v osteocytech, se zvýšenou produkcí sklerostinu (produkt Sost genu) [25]. Sklerostin je zodpovědný za inhibici signální dráhy Wnt/beta-catenin, která je nezbytná pro novotvorbu kosti. V experimentálních studiích bylo zjištěno, že myši s deficitem sklerostinu (Sost $-/-$) byly odolné proti úbytku kostní hmoty vyvolané imobilizací [25]. Naopak podání sklerostin neutralizačních protilátek v experimentálním modelu imobilizace navodilo dramatické zvýšení kostní novotvorby a snížení osteoresorpce [26]. Waldorff a spol. ukázali, že osteocyty nemusejí správně pracovat při reparaci drobných poškození skeletu v případě, že skeletu chybí fyziologická mechanická zátěž [27].

Větší ztráta BMD v proximálním femuru u pacientů s RS odpovídá nižšímu zatížení dolních končetin na rozdíl od páteře, na kterou působí relativně větší síly při pohybech trupem a horními končetinami i u méně pohyblivých pacientů. S tímto typem úbytku BMD se setkáváme také u pacientů s centrální míšní lézí [28,29] nebo u pacientů po cévní mozkové příhodě [30], kdy ztráta BMD je větší na paretické straně těla. Pro hodnocení motorického deficitu, zejména schopnosti chůze se u pacientů s RS standardně užívá tzv. Kurtzkeho rozšířená stupnice stavu invalidity (disability) (EDSS, Expanded Disability Status Scale) [31]. U EDSS $<$ 3,5 není omezení v chůzi a hodnocení je hlavně neurologický deficit, EDSS od 4 do 5,5 je definováno jako chůze bez asistence, ale s limitací vzdálenosti, kterou pacient ujde bez odpočinku na 100–500 m, přičemž EDSS 4 je omezení na vzdálenost 500 m a u EDSS 5,5 na vzdálenost 100 m. Pacienti s hodnotami EDSS 6,0 potřebují jednostrannou oporu a délka chůze je alespoň 100 m a při EDSS 6,5 je nutná bilaterální opora a délka chůze je alespoň 20 m. Nemocní s EDSS \geq 7 nejsou schopni samostatné chůze (pouze přesunu z lůžka na vozík). Bylo zjištěno, že EDSS negativně koreluje s BMD, zejména v oblasti proximálního femuru [6–9,32–35]. U pacientů s dobrou fyzickou aktivitou s nízkým EDSS skóre ($<$ 3,5) bývá BMD v normě [33], i když některé recentní práce dokumentovaly významný úbytek BMD i u pacientů s minimálním motorickým deficitem [17].

Fyzická inaktivita a rovněž dlouhodobá léčba GK může ovlivňovat i tělesné složení, zejména svalovou hmotu, a tak dále přispívat k úbytku kostní hmoty. Studie, které hodnotily tělesné složení u pacientů s RS ve srovnání se zdravými osobami, dokumentovaly významnou asociaci mezi beztlakovou (svalovou) tělesnou hmotou a BMD, zejména u imobilních pacientů s výrazným motorickým deficitem (EDSS \geq 7,0), ale nikoli u chodících nemocných s lehkým motorickým postižením [36–39].

Nedostatek vitamínu D

Významu vitamínu D u pacientů s RS je v poslední době věnována velká pozornost, zejména z hlediska jeho extraskeletálních účinků. Snížené koncentrace vitamínu D mohou být častější u pacientů s vyšším stupněm motorického deficitu vzhledem k nízké expozici slunečnímu záření. Rovněž intolerance tepla, únava a svalová slabost u pacientů s RS přispívá k větší ochraně pacientů před slunečním zářením. I když u nemocných s RS byly opakovaně zjištěny

nízké koncentrace vitamínu D [6,9,16,33,35,40], řada studií nenalezla žádný statisticky významný rozdíl v koncentracích 25-hydroxyvitamínu D v séru mezi nemocnými s RS a zdravými kontrolami [8, 41–43]. Ozgocmen a spol. a také Terzi a spol. zjistili významné snížení koncentrací 25-hydroxyvitamínu D v séru u pacientů s RS oproti kontrolní skupině [33,35], zatímco Kragt a spol. zjistili u pacientů s RS snížené hladiny v létě, ale nikoliv v zimě [43]. Bylo zaznamenáno také snížení koncentrace 25-hydroxyvitamínu D v séru při akutních exacerbacích RS [44]. Z hlediska kostního metabolismu, zatím nebyla zaznamenána žádná korelace mezi 25-hydroxyvitamínem D a BMD u pacientů s RS, i když počty pacientů ve studiích byly malé, a studie se také lišily geografickou oblastí [45]. Jedna australská studie zjistila silnou negativní korelaci mezi stupněm disability (EDSS skóre) a hladinami 25-hydroxyvitamínu D [16]. Naopak, v holandské studii nebyl nalezen žádný vztah mezi EDSS a hladinami 25-hydroxyvitamínu D v létě nebo v zimě [43]. Dosavadní studie ale zatím nepotvrdily kauzalitu mezi nedostatkem vitamínu D a etiopatogenezí RS [46]. Nízké sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D přispívají, jak k rozvoji sekundární hyperparatyreózy, tak ke zhoršení metabolismu svalové hmoty a k vyššímu riziku pádů.

Pády

Pády jsou u pacientů s RS časté [47–49] a jejich frekvence je pravděpodobně vyšší než u osob starších 65 let v populaci bez RS, z nichž přibližně 30 % padá alespoň 1x ročně [50]. Pacienti s vyšším stupněm motorického deficitu padají častěji. Ve studii Marrie a spol. referovalo alespoň 1 pád za poslední rok 41,6 % pacientů s lehkým stupněm disability, 66,4 % pacientů se středním stupněm disability a 62,1 % pacientů s těžkým stupněm motorického deficitu [14]. Nejvyšší riziko pádů je tedy u pacientů, kteří jsou ještě mobilní, ale k chůzi již potřebují jednostrannou nebo oboustrannou oporu (EDSS 6–6,5).

Iatrogenní vlivy

Glukokortikoidy

U pacientů s RS je časté užití pulzní léčby GK po dobu 3–5 dní v době akutní exacerbace („atomy“) onemocnění. Naopak dlouhodobá léčba GK již v současné době, kdy jsou dostupné další imunomodulační léky, nepatří ke standardní léčbě u většiny pacientů s RS. Publikované prospektivní studie, ve kterých pacienti s RS dostávali opakovaně i.v. pulsy methylprednisolonu, neprokázaly významný úbytek BMD během 6 nebo 12 měsíců léčby [51,52]. Byť pulzní léčba GK hluboce potlačuje kostní novotvorbu a zvyšuje přechodně kostní resorpci, tak po ukončení i.v. léčby GK dochází k významnému vzestupu ukazatelů kostní novotvorby, což svědčí pro reparační osteoanabolický účinek [51]. Pouze dvě průřezové studie poukázaly na možnou souvislost mezi úbytkem kostní hmoty a léčbou GK [33,36]. Formica a spol. zjistili deficit celotělového obsahu kostního minerálu u pacientů s RS s těžkým motorickým deficitem, což autoři vysvětlovali současně zjištěním úbytku svalové hmoty, jelikož doba trvání léčby GK významně korelovala s množstvím svalové hmoty [36]. Bylo zjištěno, že u pacientů s RS

s nižším stupněm motorického postižení léčených kontinuálně nízkými dávkami prednisolonu po dobu 6,2 roku (průměrná dávka prednisolonu 7,3 mg/den) neměla léčba GK (trvání léčby, denní nebo kumulativní dávka GK) významný vliv na BMD [53]. Ozgocmen a spol. zjistili, že kumulativní dávka GK (zjištěna odhadem z anamnézy pacientů) významně negativně korelovala s BMD v oblasti velkého trochanteru, ale už nikoliv s BMD v krčku stehenní kosti nebo v bederní páteři [33]. Absence negativních účinků pulzní léčby GK na BMD ale nemusí znamenat nižší riziko zlomenin, jelikož zlomeniny se vyskytují u dlouhodobých uživatelů GK ve vyšším pásmu BMD než u pacientů, kteří GK neužívají [54]. Přitom již nízké dávky prednisolonu (mezi 2,5–5 mg/den) jsou v epidemiologických studiích spojovány se zvýšeným rizikem zlomenin [55]. Samotné měření BMD totiž nehodnotí kvalitu kosti, kterou GK významně porušují.

Antidepresiva

Bylo zjištěno, že užívání antidepresiv s vysokou afinitou k 5-HTT (5hydroxytryptamin reuptake transportér) je spojeno s vyšším rizikem osteoporotických fraktur ve srovnání s užíváním antidepresiv se střední nebo nízkou afinitou k 5-HTT [62]. BMD byla nižší u nemocných, kteří užívali selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), ale nikoliv mezi uživateli jiných antidepresiv [63,64]. In vivo studie ukázaly, že 5-HTT může snížit kvalitu i množství kostní hmoty [65]. 5-HTT se nachází v osteoblastech, osteoklastech i osteocytech a inhibice 5-HTT pomocí SSRI (fluoxetinhydrochlorid) měla anti-osteoblastické účinky u potkanů [65]. Další výzkum je třeba k potvrzení tohoto zjištění s ohledem na rozšířené užití SSRI u lidí.

Další vlivy

Imunitní systém, cytokiny

V etiopatogenezi RS i osteoporózy mají významnou úlohu i imunitní buňky a cytokiny [61,62]. Zánětlivá a autoimunitní onemocnění, vedoucí k aktivaci T-lymfocytů, mohou porušovat kostní homeostázu a stimulovat osteoresorpci. Aktivované T-lymfocyty exprimují prozánětlivé cytokiny, především tumor nekrotizující faktor α , které dále stimulují expresi RANK ligandu (receptor aktivující nukleární faktor kappa B ligand) v kostním mikroprostředí. Samotné aktivované T-lymfocyty rovněž produkují RANKL [63]. Lymfocyty ale mohou produkovat také cytokiny s inhibičními účinky na osteoklasty a osteoklastogenezi, patří mezi ně IL-4, IL-10, IL-13 a INF- γ . Osteoblasty produkují i další polypeptid, osteoprotegerin (OPG), který je vazebným receptorem pro RANKL, a blokuje tak vazbu RANKL-RANK na preosteoklastech a osteoklastech. Systém RANKL/RANK/OPG je klíčový pro regulaci kostní remodelace, kdy vyšší poměr RANKL/OPG stimuluje osteoresorpci a vede k úbytku kostní hmoty. U pacientů s RS zatím nebyl význam T-lymfocytů ve vztahu RANKL/OPG systému a regulaci kostní remodelace detailně zkoumán. V menších studiích byly zjištěny vyšší sérové koncentrace RANKL ale i OPG u pacientů s RS ve srovnání se zdravými osoba-

mi [64]. Z dalších cytokinů byl zkoumán např. osteopontin [65–67]. Význam osteopontinu a dalších cytokinů ve vztahu ke kostnímu systému ale vyžaduje další studium.

Rizikové faktory a diagnostika osteoporózy u pacientů s RS

Roztroušená skleróza, podobně jako jiné chronické choroby, přispívá k rozvoji sekundární osteoporózy. Vyhodnocení stavu skeletu a rizika zlomenin by mělo být nedílnou součástí plánu péče pro pacienty s RS, a to zejména u žen po menopauze a u mužů starších 50 let věku, ale i u mladších pacientů při vyšším stupni motorického postižení (při EDSS ≥ 6), anebo v případě dlouhodobé léčby GK (v denní dávce ekvivalentní více než 2,5 mg prednisonu po dobu delší než 3 měsíce, při pulzní léčbě GK při častém opakování pulzů). Klinické rizikové faktory osteoporózy a zlomenin se zaměřením na pacienty s RS jsou uvedeny v *tabulce 1*. Návrh algoritmu pro screening, prevenci a léčbu osteoporózy u pacientů s RS znázorňuje *graf 1*. Návrh vychází ze současných doporučených postupů pro postmenopauzální ženy a muže ve věku od 40 do 90 let. Z hlediska pacientů s RS je algoritmus doplněn o hodnocení stavu disability pomocí EDSS a zdůrazněno je rovněž zhodnocení stavu zásobení vitamínem D, jehož nedostatek je zvláště u imobilních pacientů s RS velmi častý. V další části textu je navržený postup dále diskutován.

Za velmi praktické se ukazuje hodnocení stavu disability pomocí EDSS skóre, jelikož je hodnocena zejména schopnost chůze, jejíž omezení je samo o sobě významným rizikovým faktorem zlomenin. Hodnota EDSS = 6 je považována za praktický práh (cutoff) při posuzování stavu disability, jelikož tato hodnota je ve většině případů spojena s nevratnou progresí motorického postižení [68,69]. Při EDSS ≥ 6 významně klesá BMD v proximálním femuru a zvyšuje se riziko pádů i zlomenin [70,71]. EDSS ≥ 6 někteří autoři proto považují za práh, kdy je indikováno vyšetření BMD [72].

Velmi důležité pro rozhodování o prognóze a léčbě pacienta je identifikace předchozích zlomenin po nepřiměřeně malém úrazu (low trauma fractures). Za typické osteoporotické zlomeniny jsou považovány zlomeniny distálního úseku předloktí, zlomeniny humeru, obratlů Th a L páteře, žebra a proximálního úseku femuru. U pacientů s RS jsou častěji popisovány i zlomeniny tibie nebo pánve. Prodělaná osteoporotická zlomenina je ukazatel poškozené kvality kosti a velmi významným rizikovým faktorem další zlomeniny. Mnoho ze zlomenin zaznamenaných u pacientů s RS je způsobeno minimálním traumatem, např. po pádu z výšky stojícího člověka. Některé z nich jsou prakticky atraumatické, např. zlomenina žebra po prudším otočení nebo při kašli, zlomeniny obratle po zvednutí těžšího břemene, nebo zlomeniny pánve nebo femuru u imobilních pacientů bez zjevné vyvolávající příčiny. Pozornost bychom měli zaměřit zejména na zlomeniny obratlů, které mohou být zpočátku i lehkého stupně s minimální symptomatikou (až 50 % zlomenin obratlů), a mohou tak uniknout pozornosti. Zlomeniny obratlů se vyskytují až u 30–50 % pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni GK [73].

U postmenopauzálních žen a u mužů ve věku 40–90 let je vhodné k individuálnímu posouzení desetiletého absolutního rizika zlomenin využít algoritmus FRAX [74], zejména v primární péči, pokud nemáme k dispozici densitometrické vyšetření (DXA). FRAX je algoritmus (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>), který hodnotí individuální desetileté riziko hlavních osteoporotických zlomenin (kyčle, klinické zlomeniny obratlů, humeru a zápěstí) a desetileté riziko zlomenin kyčle. FRAX hodnotí věk, pohlaví, BMI a další validované klinické rizikové faktory zlomenin s nebo bez hodnocení BMD. Roztroušená skleróza je chronické onemocnění, které vede k sekundární osteoporóze. V algoritmu FRAX[®] proto nemocným s RS můžeme přiřadit kategorii "sekundární příčiny osteoporózy", pokud nezadáme současně hodnotu BMD. V případě, že do výpočtu FRAX zadáme současně i hodnotu BMD, tak kategorie sekundární osteoporóza nemá žádný další vliv na vypočtené riziko. FRAX[®] totiž předpokládá, že riziko zlomenin je v případě sekundární osteoporózy zprostředkované prostřednictvím snížení BMD. Onemocnění RS není t.č. přiřazeno riziko, které by bylo nezávislé na BMD. FRAX[®] u pacientů s RS také nehodnotí stupeň imobility a zvýšené riziko pádů, tedy ve skutečnosti u nemocných s RS podhodnocuje riziko zlomenin. U pacientů léčených dlouhodobě GK by mohl FRAX přispět k lepší identifikaci rizikových pacientů, avšak FRAX nerozlišuje dávkování GK a rovněž není jasné, jakým způsobem bychom měli hodnotit vliv pulzní léčby GK, která se u pacientů s RS užívá nejčastěji. U premenopauzálních žen a u mužů mladších 40 let nelze algoritmus FRAX využít. Riziko zlomenin je u mladších osob obecně nižší ve srovnání s postmenopauzálními ženami a muži nad 50 let věku. Rozhodnutí o zahájení preventivních nebo léčebných opatření tedy v tomto případě zůstává na klinickém rozhodnutí. Z validovaných rizikových faktorů zlomenin je nepochybně nejsilnějším rizikovým faktorem již prodělaná osteoporotická zlomenina. Mezi další významné rizikové faktory patří imobilizace (EDSS ≥ 6), dlouhodobá léčba GK nebo anti-depresivy, rodinná anamnéza osteoporózy a nízký BMI. K rozhodnutí o zahájení léčby může přispět i rychlost úbytku BMD (viz monitorování BMD).

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Standardní metodou pro diagnostiku osteoporózy je měření BMD pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA, Dual-energy X-ray absorptiometry) v oblasti bederní páteře a proximálního femuru. DXA umožňuje diagnostikovat nízkou BMD a včas upřesnit riziko zlomeniny (ještě před vznikem zlomeniny). Jelikož BMD nehodnotí kvalitu kosti, je vhodné posuzovat BMD společně s klinickými rizikovými faktory, které vypovídají nepřímě o kvalitě kosti. Provedení rentgenového snímku páteře bychom měli zvažovat u všech pacientů s lokalizovanou bolestí v zádech, nebo v případě snížení tělesné výšky o více než 3 cm. Pro posouzení přítomnosti zlomenin obratlů lze s výhodou užít také boční projekci páteře v rozsahu T4 až L4 pomocí DXA (tzv. VFA, vertebral fracture assessment). Byť je rozlišovací schopnost DXA významně omezená ve srovnání se standardním rentgenovým snímkem páteře, výhodou

je nízká radiační expozice a provedení vyšetření v jedné době společně s měřením BMD.

Diferenciálně diagnostické vyšetření je třeba provést u všech pacientů s nálezem nízké BMD a/nebo nízkozátěžové zlomeniny, a vyloučit tak možné sekundární příčiny úbytku BMD a/nebo jiné metabolické nebo nádorové onemocnění. Postup u pacientů s RS se v zásadě neliší od doporučených postupů pro primární a sekundární osteoporózu. U nemocných s RS je důležité neopomenout i vyšetření 25-hydroxyvitaminu D (vyloučit nedostatek vitamínu D), případně pohlavních hormonů při podezření na hypogonadismus. V indikovaných případech jsou dostupná i serologická vyšetření při podezření na celiakii nebo genetické vyšetření při laktóze intoleranci. Biochemických markerů kostní remodelace lze užít k monitorování antiresorpční i osteoanabolické léčby osteoporózy, případně mohou diferenciálně diagnosticky upozornit na nadměrný útlum kostní remodelace při léčbě GK nebo na jiná metabolická nebo nádorová onemocnění skeletu.

Monitorování stavu skeletu u pacientů s RS

U pacientů s RS zatím nebyly doporučeny žádné postupy pro dlouhodobé sledování stavu skeletu. Zdali zástupné ukazatele sledování stavu skeletu – BMD a biochemické markery kostní remodelace lze užít i pro sledování stavu skele-

tu a monitorování účinnosti léčby u pacientů s RS zatím nebylo ověřeno v žádné prospektivní studii. Zatím tedy lze u léčených pacientů doporučit monitorování BMD a kostních markerů s vědomím určitých odlišností. U pacientů s postmenopauzální nebo involuční osteoporózou je doporučeno monitorovat změny BMD po 1–2 letech, případně v delších intervalech a změny biochemických markerů kostní remodelace po 6–12 měsících, zejména na počátku léčby. Významné zhoršení nebo zlepšení těchto ukazatelů je nutné posuzovat se znalostí tzv. nejmenší významné změny (LSC, Least Significant Change pro 95% hladinu spolehlivosti) stanovené pro danou metodu měření a dané pracoviště. Toto doporučení lze aplikovat i u pacientů s RS, v klinické praxi je ale třeba vzít v úvahu, že variabilita a rychlost změn BMD i kostních markerů může být odlišná ve srovnání s postmenopauzální nebo involuční osteoporózou. Výsledek je proto nutné vždy posuzovat v klinickém kontextu; např. výsledek měření kostního markeru bude významně ovlivněn p.o. nebo pulzní léčbou GK, také bude odlišná rychlost úbytku BMD v kyčli a v páteři u pacientů s vyšším stupněm EDSS. Samotný pokles BMD v kyčli tedy nemusí vypovídat o selhání účinnosti léku, ale o silném vlivu imobilizace na oblast kyčle. Z dalších faktorů mohou odpověď skeletu na léčbu modulovat nedostatek vitamínu D a vápníku s rozvojem sekundární hyperparatyreózy. Také vznik nové zlomeniny nemusí znamenat selhání účinnosti léčby, ale každá nízkotraumatická zlomenina je vždy ukazatelem výrazného porušení kvality kosti (je vyšší individuální riziko zlomenin), tedy může vést ke změně léčby nebo zahájení léčby bez ohledu na hodnotu BMD. Vždy se ale vyžaduje podrobné ověření etiologie. Pokud se BMD významně nehorší (změna není větší než LSC), biochemické markery zůstávají v referenčním rozmezí a pacient neprodělal novou zlomeninu, je velmi pravděpodobné, že zvolená léčba je účinná. V případě signifikantního zhoršení BMD v páteři, zvláště pokud nedojde ani k průkaznému snížení markeru kostní resorpce při antiresorpční léčbě a pacient případně prodělal i nízkotraumatickou zlomeninu, můžeme pochybovat o účinnosti zvolené léčby a zvažujeme její změnu. V případě poklesu BMD v oblasti kyčle, ale nikoliv páteře a současném významném snížení markeru kostní remodelace je pravděpodobné, že se nejedná o selhání účinnosti léčby, ale o vliv imobilizace na BMD v kyčli. Změny BMD a kostních markerů je tedy nutné vždy posuzovat individuálně v klinickém kontextu a případnou změnu léčby zvážit až po posouzení dalších příčin úbytku BMD. Vždy je vhodné posuzovat compliance pacienta (nepravidelné nebo nesprávné užívání léků, vápníku a vitamínu D).

Prevence a léčba osteoporózy

Možnosti prevence a léčby osteoporózy u pacientů s RS zahrnují jak obecná doporučení, která se týkají životního stylu, zejména omezení špatných návyků (nikotinizmu, nadměrného příjmu alkoholu), přiměřené fyzické aktivity a rehabilitace a optimalizace stavu vitamínu D, tak specializované cvičební programy a farmakologickou léčbu pro pacienty s vysokým rizikem zlomenin.

Tabulka 1

Rizikové faktory osteoporózy a zlomenin se zdůrazněním rizikových faktorů u nemocných s RS

- Dědičná dispozice osteoporózy
- Zlomenina po nepřiměřeně malém úrazu
- **Věk nad 50 let**
- Menopauza, amenorea trvající déle než 1 rok, hypogonadismus
- **Časté pády, poruchy rovnováhy, snížení svalové síly**
- **Fyzická inaktivita** (chůze denně < 4 hodiny)
- **Motorický deficit, zejména chůze s oporou (EDSS ≥ 6) nebo neschopnost vstát ze židle bez dopomoci rukou**
- Nízká tělesná hmotnost (< 58 kg, BMI < 19 kg/m²)
- **Dlouhodobá léčba glukokortikoidy** (v denní dávce ekvivalentní více než 2,5 mg prednisonu po dobu delší 3 měsíce, při pulzní léčbě GK při častějším opakování pulzů).
- **Dlouhodobá léčba antidepresivy** (zejména typu SSRI)
- Chronická antikonvulzivní léčba, chronická léčba blokátory protonové pumpy
- **Nedostatek vitamínu D, nízký příjem vápníku**
- Nikotinizmus, nadměrný příjem alkoholu
- Jiná chronická onemocnění a jiné příčiny sekundární osteoporózy

Preventivní opatření

U pacientů s RS je významně omezen pohyb. Osteocyty, které registrují mechanické zatížení skeletu, nedostávají dostatečnou stimulaci a kost se nedostatečně obnovuje a rychleji ubývá. Úbytek svalové hmoty, ztráta svalové síly a poruchy rovnováhy vedou k častým pádům. Proto je důležité u pacientů s RS primárně se snažit zajistit přiměřenou fyzickou aktivitu, a to jednak cvičením, které zatěžuje skelet a stimuluje osteocyty a osteoblasty k novotvorbě kostní hmoty, a jednak cvičením, které pomáhá upravit svalovou koordinaci, a snižuje tak riziko pádů. Pravidelné cvičení zlepšuje u pacientů s RS kvalitu života, přispívá k odstranění únavy a depresivní symptomatiky a také snižuje strach z pádu [75–77]. Krátkodobé programy cvičení ukázaly objektivní zlepšení svalové síly dolních končetin a prodloužila se vzdálenost, kterou pacienti ujdou [76]. Recentní metaanalýza prokázala, že pravidelný cvičební trénink u pacientů s RS vede ke zlepšení mobility chůze [78]. U pacientů s RS zatím chybí dlouhodobé studie, které by hodnotily současně i kostní hmotu, zejména v oblasti proximálního femuru a riziko zlomenin a pádů. Předchozí studie u mladých i starších lidí bez RS dokumentovaly, že pravidelná fyzická zátěž může snížit riziko pádů [79], zvýšit množství svalové hmoty a zlepšit BMD v oblasti krčku femuru [80].

U všech osob je nezbytné zajistit přiměřený příjem vápníku a bílkovin v potravě, dostatečné zásobení vitamínem D a vyloučení toxických vlivů (nikotinizmus, nadměrný příjem alkoholu).

Substituce vápníkem

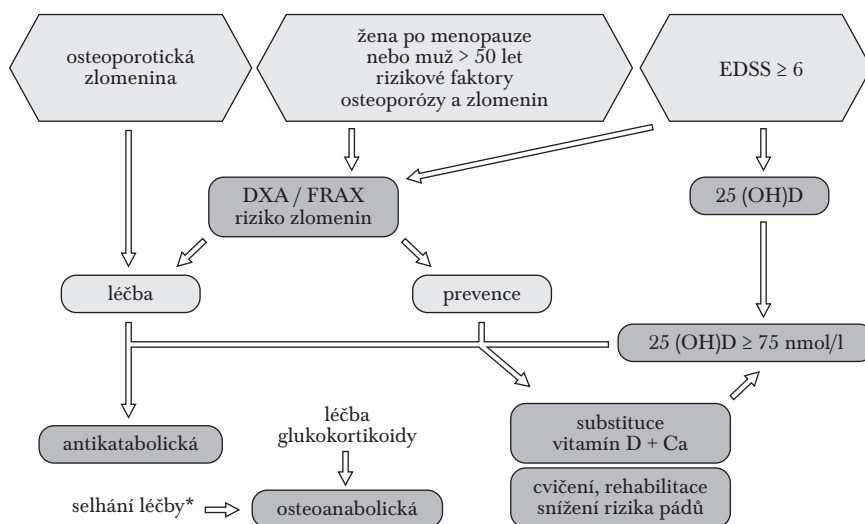
Doporučený denní příjem vápníku (1 000 mg u premenopauzálních žen a u mužů do 70 let věku a 1 200 mg u postmenopauzálních žen a mužů nad 70 let věku) je vhodné zajistit u všech osob s RS. U pacientů s RS se může navíc uplatňovat i snížená střevní absorpce vápníku při nedostatku vitamínu D a pohlavních hormonů a také léčba glukokortikoidy. Snížený příjem vápníku nebo jeho nedostatečné vstřebávání vede k poklesu koncentrace vápníku v séru a stimulaci sekrece parathormonu. Sekundární hyperparatyreóza stimuluje kostní resorpci a ubývá kostní hmotu, zejména v oblasti kortikální kosti. Opatrnost, případně omezení příjmu vápníku je nezbytné v některých případech hyperkalciurie a také při těžké imobilizaci, zvláště pokud se vyskytují další vlivy, které stimulují osteoresorpci (např. vyšší kostní obrát při deficitu sexagenů, nadměrný příjem vitamínu D).

Substituce vitamínem D

Doporučený denní příjem vitamínu D 800–1 000 IU denně není v běž-

né potravě v ČR zajištěn, většina vitamínu D se tvoří v kůži pod vlivem UV-B záření. Snížené koncentrace vitamínu D jsou u pacientů s RS častější, zejména u pacientů s vyšším stupněm motorického deficitu vzhledem k nízké expozici slunečnímu záření. Rovněž intolerance tepla, únava a svalová slabost u pacientů s RS přispívá pravděpodobně k jejich větší ochraně před slunečním zářením. Doporučený denní příjem u pacientů s RS 800–1 000 IU denně je vhodné zajistit u všech pacientů s RS celoročně. Cílem suplementace vitamínem D je dosáhnout koncentrace 25-hydroxyvitamínu D nad 50 nmol/l, optimálně až 75–80 nmol/l. Vyšší substituční dávka 2 000 až 4 000 IU denně může být potřebná k normalizaci sérových koncentrací 25-hydroxyvitamínu D u pacientů léčených dlouhodobě GK a v zimních měsících. Denní příjem až 4 000 IU vitamínu D se považuje za bezpečný u většiny populace s výjimkou nemocných s urolitiázou a při vyšší střevní absorpci vápníku (např. při sarkoidóze). Měření koncentrací 25-hydroxyvitamínu D se doporučuje zejména u pacientů s vyšším stupněm motorického deficitu u nemocných léčených GK. Pro suplementaci vitamínem D je preferován cholecalciferol (vitamín D₃) před ergocalciferolem (vitamín D₂) vzhledem k jeho delšímu poločasu. Vitamín D se uplatňuje nejen v prevenci sekundární hyperparatyreózy, ale má také přímé účinky na kostní buňky a je nezbytný pro činnost svalových buněk. Úprava myopatie, navozené hypovitaminózou D se proto uplatňuje snížením rizika pádů. V poslední době jsou hodně diskutované i extraskeletální výhody vitamínu D ve vztahu k průběhu a aktivitě RS, ale zatím chybí prospektivní studie, které by prokázaly, že vyšší koncentrace 25-hy-

Graf 1
Algoritmus pro screening, prevenci a léčbu osteoporózy u pacientů s roztroušenou sklerózou



Vysvětlivky: EDDS: Kurtzkeho rozšířená stupnice stavu invalidity (Expanded Disability Status Scale) [30]; DXA: dvouenergová rentgenová absorpciometrie (Dual-energy X-ray Absorptiometry); FRAX: algoritmus pro výpočet individuálního rizika zlomeniny [74]; 25-OHD: 25-hydroxyvitamín D; * Selhání léčby: signifikantní snížení BMD, případně nedostatečná odpověď kostního markeru na léčbu a nová osteoporotická zlomenina (podrobněji v podkapitole Monitorování stavu skeletu a léčby).

droxyvitaminu D (> 75–80 nmol/l) mají tyto příznivé extraskelální účinky.

Substituční léčbu estrogenu u žen a testosteronem u mužů je vhodné zvážit u všech osob s jejich deficitem, alespoň v údobí reprodukčního věku (osoby mladší 50 let).

Farmakologická léčba osteoporózy u pacientů s RS

Cílem farmakologické intervence je prevence zlomenin. Většina léčiv je ale primárně určena pro prevenci a léčbu postmenopauzální osteoporózy a průkaz jejich účinnosti v randomizovaných klinických studiích u pacientů s RS chybí. Přesto můžeme z hlediska patogeneze osteoporózy u pacientů s RS očekávat, že tyto léky budou alespoň částečně účinné i u nemocných s RS.

Antikatabolická léčba u pacientů s RS

Aminobisfosfonáty jsou nejčastěji užívanými léky v léčbě postmenopauzální osteoporózy i u různých typů sekundární osteoporózy. Byť chybí prospektivní studie s užitím aminobisfosfonátů u pacientů s RS, řada studií svědčí pro účinnost aminobisfosfonátů při osteoporóze spojené s imobilizací [81–83]. Aminobisfosfonáty zpomalují remodelaci kosti a snižují imobilizací-indukovanou hyperkalcemii. Zvýšené hladiny vápníku při imobilizaci snižují sekreci parathormonu (PTH) a produkci 1,25-(OH)₂D₃, tedy léčba aminobisfosfonáty potlačením osteoresorpce s poklesem kalcemie zvyšuje nepřímo i střevní absorpci vápníku. Nevýhodou dlouhodobé léčby aminobisfosfonáty, zvláště u mladších pacientů s RS, je riziko snížení kostního obratu na úroveň nedostatečnou pro podporu normální kostní remodelace a zvýšená akumulace mikropoškození kosti. Jelikož zatím neznáme důsledky dlouhodobé léčby aminobisfosfonáty na kvalitu kosti, jsou zejména u mladších žen a mužů doporučovány aminobisfosfonáty s menší účinností z hlediska potlačení aktivační frekvence (např. risedronát), nebo s delším intervalem mezi aplikacemi, např. zoledronát, který se podává jednou za rok [81]. Aminobisfosfonáty se dlouhodobě akumulují ve skeletu a také pronikají skrze placentární bariéru, je tedy nutná opatrnost u žen před menopauzou, které mohou otěhotnět. K možným častějším vedlejším účinkům léčby aminobisfosfonáty patří iritace horní části zažívacího traktu. S ohledem na častější dysfagie horního typu u pacientů s RS lze s výhodou užít i.v. formy aminobisfosfonátů – ibandronát nebo zoledronát.

Raloxifen je další možností léčby u žen po menopauze, u kterých rychle ubývá trámčitá kost, a je vyšší riziko zlomenin obratlů. I když je tato léčba na rozdíl od aminobisfosfonátů bez gastrointestinálních nežádoucích účinků, zvýšené riziko trombózy vylučuje tento preparát u žen s RS a s vyšším stupněm invalidity. Antiresorpční parenterální terapie denosumabem je novou možností léčby i u pacientů s RS, zejména při nesnášenlivosti nebo kontraindikaci aminobisfosfonátů. Žádné klinické studie s denosumabem, ale u pacientů s RS zatím nebyly publikovány, a tak chybí informace nejen s ohledem na účinnost, ale i na bezpečnost této léčby u pacientů s RS.

Osteoanabolická léčba

Nevýhodou antiresorpční léčby, zejména u pacientů, kteří dlouhodobě užívají GK, je další snížení kostního obratu na úroveň, která může být nedostatečná pro podporu normální obnovy kosti. U pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni GK je proto vhodné užití osteoanabolické léčby, jako je rekombinantní lidský N-terminální parathormon (rhPTH 1–34, teriparatid). Teriparatid je silný osteoanabolický lék, který tlumí apoptózu osteoblastů i osteocytů a stimuluje kostní novotvorbu. Léčba teriparatidem tak může přímo kompenzovat hlavní patogenetický mechanismus glukokortikoidy indukované osteoporózy, útlum kostní novotvorby, a tato léčba je tedy účinnější než léčba aminobisfosfonáty [84]. Také při osteoporóze z inaktivity u pacientů s vyšším stupněm motorického postižení dochází k apoptóze osteocytů a k útlumu kostní novotvorby a léčba PTH bude pravděpodobně účinná [85]. V této souvislosti jsou velmi slibné výsledky studií s protilátkou proti sklerostinu. Sklerostin ve zvýšené míře uvolňuje osteocyty, pokud skelet není dostatečně zatěžován a jeho nadbytek přispívá k útlumu kostní novotvorby. Experimentální práce ukazují, že podávání sklerostin neutralizačních protilátek u imobilizovaných kryš vede k dramatickému zvýšení novotvorby kosti a rovněž ke snížení osteoresorpce s navýšením objemu trámčité i kortikální kosti [26].

Závěr

Stav skeletu není u pacientů s RS v současné době rutinně vyšetřován a prevence osteoporózy a zlomenin u této rizikové skupiny osob postrádá jednotný přístup. Roztroušená skleróza přitom významně přispívá k rozvoji sekundární osteoporózy a zlomenin, které jsou u pacientů s RS zvláště závažné, jelikož mají za následek další snížení mobility i kvality života a dále prohlubují závislost postižených osob na dopomoci. Vyhodnocení stavu skeletu a rizika zlomenin by mělo být nedílnou součástí plánu péče o pacienty s RS, a to zejména u žen po menopauze a u mužů starších 50 let věku, ale i u mladších pacientů při vyšším stupni motorického postižení (při EDSS ≥ 6,0), anebo v případě dlouhodobé léčby GK.

Zvláštní prioritou je najít způsob, jak začlenit stupeň mobility hodnocený pomocí EDSS skóre a riziko pádů do algoritmu výpočtu rizika zlomenin. Navržený algoritmus pro screening, prevenci a léčbu osteoporózy je pracovní a vyžaduje další rozpracování a ověření v rámci prospektivních studií. Pro pacienty s RS je klíčové udržení svalové síly a koordinace, tedy výzkum v této oblasti by se měl zabývat hledáním vhodných typů cvičení pro stimulaci svalových i kostních buněk a hodnocením interakcí mezi fyzickou inaktivitou, cvičením, kostní hmotou a farmakoterapií s cílem předejít rozvoji osteoporózy a zlomeninám a zvýšit účinnost nákladné farmakologické léčby. Nové farmakologické přístupy v léčbě osteoporózy, např. protilátky proti sklerostinu naznačují vysokou účinnost i pro imobilní pacienty s RS.

Poděkování: Tato práce byla podpořena IGA MZČR NS č. 10564-3.

Literatura

- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–1517.
- Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:182–191.
- Hughes JM, Petit MA. Biological underpinnings of Frost's mechanostat thresholds: the important role of osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010;10:128–135.
- Sibley WA, Bamford CR, Clark K et al. A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:584–589.
- Troiano RA, Jotkowitz A, Cook SD et al. Rate and types of fractures in corticosteroid-treated multiple sclerosis patients. *Neurology* 1992;42:1389–1391.
- Nieves J, Cosman F, Herbert J et al. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:1687–1692.
- Cosman F, Nieves J, Herbert J et al. High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res* 1994;9:1097–1105.
- Cosman F, Nieves J, Komar L et al. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology* 1998;51:1161–1165.
- Weinstock-Guttman B, Gallagher E, Baier M et al. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:170–175.
- Logan WC jr, Sloane R, Lyles KW et al. Incidence of fractures in a cohort of veterans with chronic multiple sclerosis or traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:237–243.
- Bazelier MT, van Staa T, Uitdehaag BM et al. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database. *J Bone Miner Res* 2011;26:2271–2279.
- Kampman MT, Eriksen EF, Holmøy T. Multiple sclerosis, a cause of secondary osteoporosis? What is the evidence and what are the clinical implications? *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;191:44–49.
- Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:1031–1043.
- Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:1394–1398.
- Bazelier MT, Bentzen J, Vestergaard P et al. The risk of fracture in incident multiple sclerosis patients: The Danish National Health Registers. *Mult Scler* 2012; [v tisku]
- van der Mei IA, Ponsobly AL, Dwyer T et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol* 2007;254:581–590.
- Moen SM, Celiuș EG, Sandvik L et al. Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2011;77:151–157.
- Nilsagard Y, Lundholm C, Denison E et al. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis – a longitudinal study. *Clin Rehabil* 2009;23:259–269.
- Peterson EW, Cho CC, von Koch L et al. Injurious falls among middle aged and older adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1031–1037.
- Finlayson ML, Peterson EW, Cho CC. Risk factors for falling among people aged 45 to 90 years with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1274–1279.
- Rocheffort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int* 2010;21:1457–1469.
- Aguirre JJ, Plotkin LI, Stewart SA et al. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J Bone Miner Res* 2006;21:605–615.
- Shigematsu T, Miyamoto A, Mukai C et al. Changes in bone and calcium metabolism with space flight. *Osteoporos Int* 1997;7 Suppl 3:S63–67.
- Minaire P. Immobilization osteoporosis: a review. *Clin Rheumatol* 1989;8 Suppl 2:95–103.
- Lin C, Jiang X, Dai Z et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res* 2009;10:1651–1661.
- Tian X, Jee WS, Li X et al. Sclerostin antibody increases bone mass by stimulating bone formation and inhibiting bone resorption in a hindlimb-immobilization rat model. *Bone* 2011;48:197–201.
- Waldorff EI, Christenson KB, Cooney LA et al. Microdamage repair and remodeling requires mechanical loading. *J Bone Miner Res* 2010;25:734–745.
- Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2006;17:180–192.
- Slade JM, Bickel CS, Modlesky CM et al. Trabecular bone is more deteriorated in spinal cord injured versus estrogen-free postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:263–272.
- Jorgensen L, Jacobsen BK, Wilsgaard T et al. Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study. *Osteoporos Int* 2000;11:381–387.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444–1452.
- Schwid SR, Goodman AD, Edward PJ et al. Sporadic corticosteroid pulses and osteoporosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53:753–757.
- Ozgoçmen S, Bulut S, İlhan N et al. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 2005;23:309–313.
- Hotermans C, Dive D, Rinkin et al. Hip bone mineral density is correlated with EDSS in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;257:410–418.
- Terzi T, Terzi M, Tander B et al. Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci* 2010;17:1260–1264.
- Formica CA, Cosman F, Nieves J et al. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. *Calcif Tissue Int* 1997;61:129–133.
- Lambert CP, Lee AR, Evans WJ. Body composition in ambulatory women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1559–1561.
- Mojtahedi MC, Snook EM, Motl RW et al. Bone health in ambulatory individuals with multiple sclerosis: impact of physical activity, glucocorticoid use, and body composition. *J Rehabil Res Dev* 2008;45:851–861.
- Sioka C, Fotopoulos A, Georgiou A et al. Body composition in ambulatory patients with multiple sclerosis. *J Clin Densitom* 2011;14:465–470.
- Hiremath GS, Cettomai D, Baynes M et al. Vitamin D status and effect of low-dose cholecalciferol and high-dose ergocalciferol supplementation in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:735–740.
- Barnes MS, Bonham MP, Robson PJ et al. Assessment of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations in male and female multiple sclerosis patients and control volunteers. *Mult Scler* 2007;13:670–672.
- Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I et al. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:266–271.
- Kragt J, van AB, Killestein J, Dijkstra C et al. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler* 2009;15:9–15.
- Correale J, Ysrraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009;132:1146–1160.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430–1438.
- Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. In: Ross CA, Taylor AL, Yaktine AL, Del Valle HB (eds) National Academies Press, Washington, DC, 2010: 1132.
- Cattaneo D, DeNuzzo C, Fascia T et al. Risks of falls in subjects with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:864–867.
- Kirby RL, Ackroyd-Stolarz SA, Brown MG et al. Wheelchair-related accidents caused by tips and falls among noninstitutionalized users of manually propelled wheelchairs in Nova Scotia. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;73:319–330.
- Williams P, Frank A, Crawford CM et al. Unrecognized femoral fractures in patients with paraplegia due to multiple sclerosis. *Br Med J* 1984;189:501.
- Blake AJ, Morgan K, Bendall MJ et al. Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors. *Age Ageing* 1988;17:365–372.
- Dovio A, Perazzolo L, Osella G et al. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4923–4928.
- Bergh FT, Kumpfel T, Schumann E et al. Monthly intravenous methylprednisolone in relapsing-remitting multiple sclerosis – reduction of enhancing lesions, T2 lesion volume and plasma prolactin concentrations. *BMC Neurol* 2006;6:19.
- Stepan JJ, Havrdova E, Tyblová M et al. Markers of bone remodeling predict rate of bone loss in multiple sclerosis patients treated with low dose glucocorticoids. *Clin Chim Acta* 2004; 348 (5):147–154.
- Van Staa TP, Laan RF, Barton IP et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224–3229.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1383–1389.
- Altıntaş A, Saruhan-Direskeneli G, Benbir G et al. The role of osteopontin: a shared pathway in the pathogenesis of multiple sclerosis and osteoporosis? *J Neurol Sci* 2009;276:41–44.
- Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC et al. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone* 2010;47:604–609.
- Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:1240–1245.
- Haney EM, Chan BK, Diem SJ et al. for the Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007;167:1246–1251.
- Warden SJ, Robling AG, Haney EM et al. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). *Bone* 2010;46:4–12.
- Steinman L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2009;9:440–447.
- Yuan FL, Li X, Lu WG et al. Regulatory T cells as a potent target for controlling bone loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;402:173–176.
- Ehrhardt GR, Hijikata A, Kitamura H et al. Discriminating gene expression profiles of memory B cell subpopulations. *J Exp Med* 2008;205:1807–1817.
- Kurban S, Akpinar Z, Mehmetoglu I. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin levels in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:431–432.

65. Qin C, Baba O, Butler WT. Post-translational modifications of sibling proteins and their roles in osteogenesis and dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15:126–136.
66. Börnsen L, Khademi M, Olsson T et al. Osteopontin concentrations are increased in cerebrospinal fluid during attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17:32–42.
67. Comabella M, Pericot I, Goertsches R et al. Plasma osteopontin levels in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2005;158:231–239.
68. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430–1438.
69. Leray E, Yaouanq J, Le PE et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900–1913.
70. Nilsagard Y, Lundholm C, Denison E et al. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis – a longitudinal study. *Clin Rehabil* 2009;23:259–269.
71. Cattaneo D, DeNuzzo C, Fascia T et al. Risks of falls in subjects with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:864–867.
72. Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16: 1031–1043.
73. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011;365:62–70.
74. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H et al. FRAX(®) with and without Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int* 2011;90:1–13.
75. Cakt BD, Nacir B, Genc H et al. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89:446–457.
76. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:1478–1484.
77. Stroud NM, Minahan CL. The impact of regular physical activity on fatigue, depression and quality of life in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:68.
78. Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23:108–116.
79. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention I. *Age Ageing* 2006; 35(Suppl 2):ii37–ii41.
80. Ryan AS, Ivey FM, Hurlbut DE et al. Regional bone mineral density after resistance training in young and older men and women. *Scand J Med Sci Sports* 2004;14: 16–23.
81. Bubbear JS, Gall A, Middleton FR et al. Early treatment with zoledronic acid prevents bone loss at the hip following acute spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2011; 22:271–279.
82. Zehnder Y, Risi S, Michel D et al. Prevention of bone loss in paraplegics over 2 years with alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:1067–1074.
83. Yang Li C, Majeska RJ, Laudier DM et al. High-dose risenedronate treatment partially preserves cancellous bone mass and microarchitecture during long-term disuse. *Bone* 2005;37:287–295.
84. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60: 3346–3355.
85. Turner RT, Evans GL, Lotinun S et al. Dose-response effects of intermittent PTH on cancellous bone in hindlimb unloaded rats. *J Bone Miner Res* 2007;22:64–71.

Tělesné složení jako faktor ovlivňující kostní denzitu u postmenopauzálních žen

A. GÁBA, O. KAPUŠ

Katedra přírodních věd v kinantropologii, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého v Olomouci

SOUHRN

Gába A., Kapuš O.: **Tělesné složení jako faktor ovlivňující kostní denzitu u postmenopauzálních žen**

Cíl práce: Analyzovat hustotu kostní tkáně (BMD) ve vybraných částech skeletu a posoudit sílu její asociace k vybraným tělesným frakcím u skupiny postmenopauzálních žen.

Materiál a metody: Na výzkumu participovalo 97 žen ve věkovém rozpětí 50–77 let. BMD a tělesné složení bylo diagnostikováno metodou duální rentgenové absorpciometrie (DXA). Vedle celotělových ukazatelů byla BMD sledována v oblasti bederní páteře, proximální části stehenní kosti a na žebrech. V případě tělesného složení jsme posuzovali zastoupení tělesného tuku (BFM) a štíhlé tělesné hmoty (LBM) na horních a dolních končetinách a na trupu.

Výsledky: Byla sledována signifikantní závislost celotělového BMD na BFM ($r = 0,41$; $p < 0,05$) a LBM ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Při posouzení bederního úseku páteře bylo zjištěno, že BFM ($r = 0,24$; $p < 0,05$) v oblasti trupu byla silnějším prediktorem BMD než LBM ($r = 0,18$; $p > 0,05$). Zatímco výsledky statistické analýzy prokázaly signifikantní vazbu mezi BMD všech částí proximálního femuru a LBM na dolních končetinách ($r = 0,28-0,34$; $p < 0,05$), s výjimkou Wardova trojúhelníku ($r = 0,16$; $p > 0,05$), hodnoty korelačního koeficientu se v případě BFM pohybovaly pouze v rozpětí 0,10–0,19 jednotek ($p > 0,05$). Nejsilnější asociace jsme však zaznamenali mezi sledovanými tělesnými složkami a BMD žebér, které signifikantně korelovalo s BFM i LBM. Dále bylo prokázáno, že ženy s osteopenií vykazovaly signifikantně nižší LBM než ženy s optimálním BMD. Výjimkou bylo pouze zastoupení LBM na trupu, které nevykazovalo výraznější rozdíly. Diference v BFM nebyly statisticky významné s výjimkou BFM na horních končetinách.

Závěr: Výsledky prezentované studie poukázaly na pozitivní vliv tělesného složení na zdraví kostní tkáně. Je však nezbytné sledovat tyto souvislosti nejen na úrovni celotělových parametrů, ale i v jednotlivých tělesných segmentech.

Klíčová slova: tělesný tuk, štíhlá tělesná hmota, hustota kostní tkáně, osteopenie, osteoporóza

SUMMARY

Gába A., Kapuš O.: **Body composition as a factor influencing bone density in postmenopausal women**

Aim: To analyze bone mineral density (BMD) in selected regions of the skeleton and evaluate the strength of its relationship to body composition in postmenopausal women.

Methods: Ninety-seven women, aged 50–77 years, participated in this study. BMD and body composition were assessed by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). In addition to whole-body parameters, BMD of the lumbar spine, proximal femur and rib area was measured. Body composition was represented by body fat mass (BFM) and lean body mass (LBM) in the upper and lower limbs and trunk.

Results: Significant association was observed between whole-body BMD and BFM ($r = 0.41$; $p < 0.05$) and LBM ($r = 0.39$; $p < 0.05$). BFM ($r = 0.24$; $p < 0.05$) of the trunk was a stronger predictor of lumbar BMD than LBM ($r = 0.18$; $p > 0.05$). Although the results of the statistical analysis showed a significant relationship between total and regional BMD of the proximal femur and LBM ($r = 0.28-0.34$; $p < 0.05$) of the lower limb, except for the Ward triangle ($r = 0.16$; $p > 0.05$), the correlation coefficient only ranged from 0.10 to 0.19 units for BFM ($p > 0.05$). However, the strongest associations were found between body composition and rib BMD, significantly correlating with BFM and LBM. Moreover, it was also shown that osteopenic women showed significantly lower LBM than women with normal BMD. The only exception was represented by LBM of the trunk which did not show significant differences. The differences in BFM were also statistically insignificant, except for BFM in the upper limbs.

Conclusions: The results of this study showed the positive influence of body composition on bone health. Nevertheless, it is necessary to evaluate this association not only at the whole-body level, but also in selected body areas.

Keywords: body fat mass, lean body mass, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis

Osteologický bulletin 2012;17(2):59–64

Adresa: Mgr. Aleš Gába, Ph.D., Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého v Olomouci, Tr. Míru 115, 771 11 Olomouc, e-mail: ales.gaba@upol.cz

Došlo do redakce: 2. 3. 2012

Přijato k tisku: 22. 6. 2012

Úvod

Výrazný úbytek kostní tkáně, který je spojován s osteopenií a osteoporózou, představuje pro jedince ve vyšším věku závažný zdravotní problém. Odhaduje se, že v České republice trpí tímto onemocněním přibližně 600 000 osob [1]. Stále však zůstává problémem skutečnost, že osteoporóza je typická svým tichým průběhem a ve většině případů je diagnostikována až při závažnějších zdravotních komplikacích. Z toho důvodu mohou být reálné údaje o její prevalenci zkráceny.

V průběhu ontogenetického vývoje je integrita skeletu závislá zejména na kontrolované resorpci kosti osteoklasty s její následnou obnovou, kterou zajišťují osteoblasty. Kvalita kostní tkáně ve vyšším věku v podstatě záleží na množství hmoty vytvořené během dospívání (tzv. peak bone mass). U žen je maximální kostní denzita (BMD) dosažena asi v 22 letech věku a maximum kostní hmoty (BMC) přibližně o 4 roky později [2]. Od 40. roku pak dochází u žen i mužů k útlumu kostní novotvorby a pozvolnému úbytku kostní tkáně přibližně o 0,7–1,0 % za rok [3]. V absolutním vyjádření se jedná o pokles kostních minerálů v průběhu jedné dekády o 36 gramů u žen a 30 gramů u mužů [4].

S rozvojem osteoporózy je úzce spojeno riziko zlomenin těch částí skeletu, u kterých pozorujeme pokles BMD pod

kritickou hodnotu. Mezi nejrizikovější oblasti lze zařadit bederní páteř, žebra, předloktí a krček stehenní kosti, jehož fraktura úzce koreluje se vzestupem celkové mortality [5]. Kalvach, Zadák, Jirák, Zavázalová a Sucharda [6] upozorňují, že v roce 1992 bylo v České republice hospitalizováno pro frakturu krčku stehenní kosti 7 216 žen, z toho 1 658 (tj. 23 %) zemřelo na následek zlomeniny. V roce 2000 utrpělo zlomeninu proximálního femuru již 11 628 žen starších 50 let [7]. Z předchozích údajů je zřejmý nárůst četnosti výskytu zlomenin v oblasti proximálního femuru, avšak je nutné upozornit, že tento trend kopíruje křivky známé z jiných hospodářsky vyspělých zemí. Osteoporotické zlomeniny představují mimo významný zásah do života nemocného také značnou finanční zátěž pro zdravotní systém. Kanis a Johnell [8] uvádějí, že v Evropské unii v roce 2000 utrpělo zlomeninu v důsledku snížené hustoty kostní tkáně 3,79 miliónů jedinců, z toho 23,5 % představovaly fraktury v oblasti kyčelního kloubu, což si v přímých nákladech na léčbu vyžádalo přibližně 31,7 miliard eur.

Přestože je kvalita kostní tkáně determinována převážně geneticky [9], existují další faktory, které přímo či nepřímo zasahují do jejího metabolismu. Preferenci zdravého způsobu života v dospívání, se stravou obsahující dostatečné množství kalcia a vitamínu D, pozitivně přispívá ke zdraví

kostní hmoty [6]. K základním preventivním opatřením můžeme dále zařadit pravidelnou pohybovou aktivitu, jejíž pozitivní vliv na kostní tkáň potvrzuje řada odborných studií [10–12]. Z hlediska udržení nebo nárůstu kostní hmoty se jeví jako velmi prospěšná pohybová aktivita střední a vysoké intenzity, v kombinaci s prvky odporových cvičení, při kterých dochází k rozvoji svalové síly v důsledku rozvoje svalové hmoty [13,14]. U žen před a po menopauze je vyšší zastoupení svalové hmoty spojeno s vyšší hustotou kostní tkáně celého skeletu a jeho dílčích segmentů, jako je například bederní páteř nebo proximální část stehenní kosti [14–17]. Kostní denzitu také pozitivně ovlivňuje vyšší zastoupení tělesného tuku a případná nadváha, jejíž výskyt je u českých žen po menopauze poměrně vysoký [18], může mít na kostní tkáň protektivní účinek [15,19].

V předchozím textu bylo naznačeno, že k udržení zdravé kostní hmoty a redukci rizika osteoporotických zlomenin je nutné nejen systematicky monitorovat hustotu kostní tkáně v problematických oblastech, ale je také nezbytné zvážit vliv tělesného složení. Bohužel se v současné době výsledky jednotlivých výzkumů liší a napanuje plná shoda v tom, zda má na zdraví kostní hmoty větší vliv svalová nebo tuková hmota. Z výše uve-

Tabulka 1
Základní charakteristika sledovaného souboru žen (n = 97)

	průměr	SD	maximum	minimum
věk (roky)	63,63	5,23	50,00	77,00
tělesná výška (cm)	160,63	5,92	146,00	179,00
tělesná hmotnost (kg)	69,44	11,20	44,66	98,35
BMI (kg/m ²)	26,92	4,22	18,45	39,84
tělesný tuk (%)	38,10	7,36	22,51	49,04
tělesný tuk (kg)	26,46	8,16	10,50	47,95
horní končetiny	2,62	0,97	0,72	5,82
dolní končetiny	9,41	3,18	3,86	20,41
trup	13,65	4,63	3,90	26,20
štíhlá tělesná hmota (kg)	40,65	4,42	30,30	51,87
horní končetiny	4,20	0,58	3,07	6,06
dolní končetiny	13,20	1,64	9,26	16,68
trup	20,22	2,44	14,90	26,81
celotělové BMD (g/cm ²)	1,11	0,09	0,92	1,27
BMD páteře (g/cm ²)	0,99	0,11	0,75	1,24
L ₁ –L ₂	1,00	0,14	0,76	1,44
L ₃ –L ₄	1,13	0,17	0,85	1,62
L ₁ –L ₄	1,07	0,15	0,81	1,49
BMD proximálního femuru (g/cm ²)	0,95	0,11	0,70	1,22
collum femoris	0,88	0,10	0,66	1,19
Wardův trojúhelník	0,68	0,11	0,48	0,95
trochanter major	0,79	0,11	0,56	1,02
BMD žeber (g/cm ²)	0,62	0,05	0,52	0,76

BMI – body mass index, BMD – kostní denzita, SD – směrodatná odchylka

deného důvodu bylo hlavním cílem prezentované studie analyzovat pomocí metody DXA hustotu kostní tkáně ve vybraných částech skeletu a posoudit sílu její asociace k vybraným tělesným frakcím u žen po menopauze.

Materiál a metody

Výzkumný soubor

Předkládaná průřezová studie byla založena na diagnostice markerů kostní tkáně a tělesného složení u 97 postmenopauzálních žen ve věkovém rozpětí 50–77 let. Jednalo se o ženy navštěvující teoretické i praktické programy v rámci Univerzity třetího věku při Univerzitě Palackého v Olomouci. Do sledovaného souboru nebyly vybrány ženy, které v daném období podstupovaly hormonální substituční léčbu, nebo užívaly léky ovlivňující BMD ve sledovaných segmentech skeletu. Každá probandka byla obeznámena s významem a průběhem studie a podepsala informovaný souhlas s účastí na výzkumu. Výzkumná část byla uskutečněna v souladu s etickými zásadami a se souhlasem Etické komise při Fakultě tělesné kultury Univerzity Palackého v Olomouci. Základní charakteristika souboru je uvedena v *tabulce 1*.

Diagnostika kostní denzity a tělesného složení

Před vlastní diagnostikou byla zaznamenána tělesná výška probandek s přesností na 0,1 cm pomocí standardizovaného antropometru P-375 (Trystom, Česká republika), která byla současně využita pro výpočet body mass indexu (BMI). BMD jsme hodnotili metodou DXA s využitím přístroje Lunar Prodigy Primo™ (GE Healthcare, Velká Británie) s továrním softwarem GE enCORE verze 12.20.023. Přístroj byl před každým diagnostickým blokem kalibrován fantomem GE Lunar (GE Healthcare, Velká Británie).

V prezentovaném výzkumu jsme se v rámci analýzy získaných dat zaměřili nejen na BMD v celém skeletu, ale i jeho dílčích segmentů, u nichž je předpoklad zvýšené fragility (bederní páteř, proximální část stehenní kosti a žebra). K hodnocení prevalence osteopenie a osteoporózy bylo využito *T*-skóre proximálního femuru, vyjadřující odchylku výsledku daného měření od BMD mladých zdravých jedinců stejného pohlaví. Podle Světové zdravotnické organizace [20] signalizují hodnoty *T*-skóre v rozmezí $-1,0$ až $-2,5$ snížené BMD (osteopenie), hodnoty BMD nižší než $-2,5$ jsou klasifikovány jako osteoporóza.

Vzhledem ke skutečnosti, že metoda DXA vykazuje vysokou validitu a reliabilitu při měření tělesného složení [21], bylo pro posouzení složení těla využito stejného přístroje. Pozornost byla věnována zastoupení tělesného tuku a štíhlé tělesné hmoty (LBM = tělesná hmotnost – [tělesný tuk + kostní

minerály]) v horních a dolních končetinách a na trupu. Celková doba vyšetření činila přibližně 30 minut a v jejím průběhu nebyla vyžadována významnější spolupráce probanda.

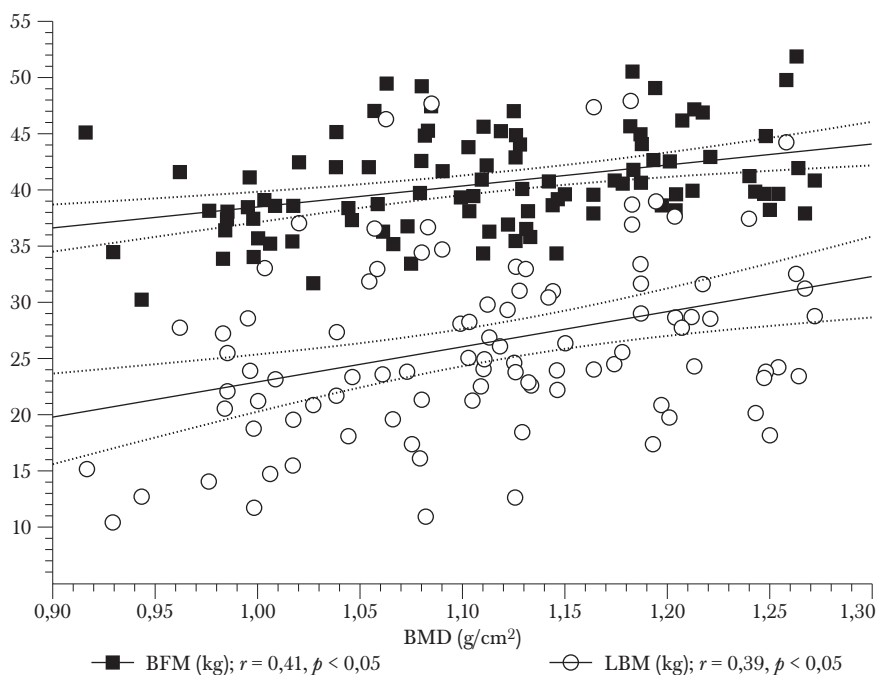
Statistická analýza

Zpracování naměřených dat bylo uskutečněno adekvátními postupy a metodami s využitím statistického programu Statistica 9. Pro každou sledovanou proměnnou byly vypočítány základní charakteristiky (aritmetický průměr, směrodatná odchylka, minimální a maximální hodnoty). Sílu vztahů mezi hodnotami BMD ve vybraných segmentech skeletu a tělesným složením jsme hodnotili pomocí parciální korelační analýzy, při které byl kontrolován vliv věku. V příložených tabulkách jsou prezentovány výsledky komplexní analýzy, zatímco v textu se vyjadřujeme pouze ke vztahům, které považujeme pro danou oblast skeletu za určující. Vzhledem ke skutečnosti, že všechny sledované proměnné splňovaly požadavek normálního rozdělení, byly difference v tělesném složení mezi ženami s normálním BMD a ženami s osteopenií hodnoceny prostřednictvím nepárového *t*-testu na 95% hladině významnosti.

Výsledky

Základní charakteristika sledovaného souboru včetně údajů o zastoupení BFM a LBM v jednotlivých tělesných segmentech je uvedena v *tabulce 1*. Součástí jsou také informace o BMD celého skeletu a jeho dílčích částí. Průměrné hodnoty základních antropometrických ukazatelů se výrazně nelišily od hodnot běžné populace daného věku a pohlaví. BMI signalizoval zvýšenou tělesnou hmotnost,

Obr. 1
Vztah mezi celotělovým BMD a vybranými tělesnými složkami



BMD – hustota kostní tkáně, BFM – tělesný tuk, LBM – štíhlá tělesná hmotnost

kteřá byla lokalizována v pásmu nadváhy, což bylo potvrzeno i v případě procentuálního zastoupení tělesného tuku. Celotělové BMD bylo v porovnání s ostatními sledovanými oblastmi nejvyšší, zatímco BMD žeber bylo u sledovaných žen takřka dvojnásobně nižší. U proximální části femuru vykazovala nejvyšší BMD oblast krčku, v případě bederní páteře byly hodnoty BMD vyšší u úseku L₃–L₄ než u L₁–L₂.

O vlivu tělesného složení na BMD vypovídaly výsledky statistické analýzy získaných dat. Celotělová hodnota BMD významně narůstala v závislosti na BFM ($r = 0,41$; $p < 0,05$) i LBM ($r = 0,39$; $p < 0,05$) (obrázek 1). Vzhledem k faktu, že jsme v prezentované studii sledovali kromě celotělových parametrů i hodnoty segmentální, uvádíme v tabulce 2 výsledky korelační analýzy, ve které byl hodnocen vztah mezi BMD ve vybraných částech skeletu a zastoupením BFM a LBM na horních a dolních končetinách a na trupu. Výsledky potvrdily, že segmentální zastoupení BFM a LBM signifikantně korelovalo s celotělovým BMD v rozsahu 0,22–0,49 jednotek ($p < 0,05$).

Při hodnocení bederní páteře jsme se primárně zaměřili na zastoupení jednotlivých tělesných složek v oblasti trupu. I když byl na základě statistické analýzy nalezen pozitivní vztah mezi BMD celé páteře a množstvím BFM ($r = 0,39$; $p < 0,05$) i LBM ($r = 0,26$; $p < 0,05$) na trupu, při detailním posouzení úseku L₁–L₄ jsme došli k odlišným závěrům. S BMD ve výše uvedené části páteře signifikantně korelovalo pouze zastoupení BFM ($r = 0,24$; $p < 0,05$). V rámci detailní analýzy proximálního femuru a jeho dílčích úseků jsme sledovali zejména vztah mezi BMD a segmentálním zastoupením BFM a LBM na dolních končetinách. Zatímco výsledky statistické analýzy prokázaly signifikantní vazbu mezi BMD dané oblasti a LBM na dolních končetinách ($r = 0,28$ – $0,34$; $p < 0,05$), s výjimkou Wardova trojúhelníku ($r = 0,16$; $p > 0,05$), hodnoty korelačního koeficientu se v případě BFM pohybovaly pouze v rozpětí 0,10–0,19 jednotek ($p > 0,05$). Nejsilnější asociace jsme však zaznamenali mezi sledovanými tělesnými složkami a BMD žeber.

Hodnoty LBM v jednotlivých tělesných segmentech vysvětlovaly variabilitu BMD žeber v rozmezí 20–31 % ($r = 0,45$ – $0,56$; $p < 0,05$), v případě tělesného tuku v rozpětí 10–40 % ($r = 0,32$ – $0,63$; $p < 0,05$).

V předchozím textu byl prokázán pozitivní vliv sledovaných tělesných frakcí na BMD celého skeletu i jeho dílčích segmentů. Lze tedy předpokládat, že se zastoupení jednotlivých tělesných složek bude lišit v závislosti na stavu kostní tkáně. V tabulce 3 prezentujeme analýzu rozdílů v tělesném složení u žen s optimálním stavem kostní tkáně proximálního femuru a ženami s diagnostikovanou osteopenií. Z analýzy vyplývá, že osteopenické ženy vykazovaly signifikantně nižší zastoupení LBM než ženy s optimálním BMD. Výjimkou bylo pouze množství LBM na trupu, které nevykazovalo výraznější rozdíly. Diference v BFM nebyly statisticky významné. Signifikantní rozdíl jsme zaznamenali pouze v případě BFM na horních končetinách.

Diskuze

V prezentované studii jsme se zaměřili na posouzení vztahu mezi BMD ve vybraných částech skeletu a tělesným složením. Stejně tak jsme hodnotili významnosti rozdílů v zastoupení BFM a LBM mezi ženami s normálním stavem kostní tkáně proximálního femuru a ženami se sníženým BMD. Ze zdravotního hlediska lze ženy po menopauze považovat za velmi rizikovou skupinu. Z pohledu kostní tkáně pozorujeme výraznou akceleraci metabolického obratu ve smyslu zvyšující se kostní resorpce. V důsledku tohoto procesu dochází ke zvýšenému počtu remodelačních míst, což může vést ke vzniku klimakterické osteoporózy. Tento typ osteoporózy postihuje převážně ženy a především trabekulární kost, která tvoří přibližně 20 % celkové hmoty skeletu a účastní se kostní remodelace v 70 % [22].

Z rozsáhlých studií vyplývá, že společně s rostoucím podílem starších jedinců v populaci dochází k nárůstu jedinců s osteoporózou [23]. Naše výsledky však poukazují na skutečnost, že se ve výzkumném souboru nevyskytovala žádná

Tabulka 2
Analýza vztahu mezi vybranými tělesnými složkami a segmentálními hodnotami BMD

	BFM horní končetiny	LBM horní končetiny	BFM dolní končetiny	LBM dolní končetiny	BFM trup	LBM trup
celotělové BMD (g/cm ²)	0,46*	0,49*	0,22*	0,34*	0,45*	0,34*
BMD páteře (g/cm ²)	0,35*	0,42*	0,17	0,36*	0,39*	0,26*
L ₁ –L ₂	0,20	0,19	0,06	0,15	0,24*	0,13
L ₃ –L ₄	0,19	0,26*	–0,02	0,22*	0,23*	0,20
L ₁ –L ₄	0,21*	0,25*	0,01	0,21*	0,24*	0,18
BMD proximálního femuru (g/cm ²)	0,46*	0,41*	0,15	0,28*	0,44*	0,32*
collum femoris	0,42*	0,41*	0,19	0,32*	0,41*	0,31*
Wardův trojúhelník	0,32*	0,30*	0,13	0,16	0,27*	0,17
trochanter major	0,41*	0,43*	0,10	0,34*	0,37*	0,34*
BMD žeber (g/cm ²)	0,49*	0,56*	0,32*	0,50*	0,63*	0,45*

BMD – kostní denzita (g/cm²); BFM – tělesný tuk, LBM – štíhlá tělesná hmota.

Poznámka: Pro analýzu vazeb mezi zvolenými proměnnými byla použita parciální korelační analýza (* $p < 0,05$), při které byl kontrolován vliv věku probandek.

žena s *T*-skóre nižším než -2.5 . V České republice je přitom postiženo osteoporózou až 33 % žen starších 50 let a 39 % žen starších 70 let [7]. Například v Turecku jsou hodnoty velmi podobné jako u české populace [24], zatímco ve Švédsku dosahuje prevalence osteoporózy, vzhledem k BMD proximálního femuru, u postmenopauzálních žen přibližně 21 % [25]. Velmi nízký výskyt (13 %) tohoto metabolického onemocnění je u majoritní čínské populace [26]. Vysvětlením nulového výskytu osteoporózy u sledovaného souboru může být například skutečnost, že námi sledované ženy disponovaly vyšší tělesnou hmotností, která je podle Reida [27] spojena s vyššími hodnotami celotělového BMD. Stejně tak diagnostikovaná nadváha může mít u sledovaných žen na kostní tkáň protektivní účinek [19]. Vyšší tělesná hmotnost představuje pro kost vyšší mechanickou zátěž, čímž se zvyšuje celková kostní hmota i její denzita, a je mimo jiné spojena s endokrinními změnami pozitivně ovlivňujícími kostní metabolismus. Na druhou stranu Pirro et al. [28] zdůrazňují, že ačkoliv vyšší tělesná hmotnost pozitivně koreluje s BMD, je taktéž důsledkem vyššího výskytu vertebrálních fraktur u postmenopauzálních žen trpících osteoporózou.

Jak již bylo naznačeno v úvodu tohoto sdělení, tělesné složení je důležitým faktorem, který významně ovlivňuje BMD ve vyšším věku. Na signifikantní vztah mezi množstvím LBM na dolních končetinách a areálním BMD proximálního femuru upozorňuje ve své práci Gentil et al. [29]. Stejně tak Winters a Snow [14] uvádějí, že u žen před menopauzou vysvětluje LBM až 24 % variability BMD proximálního femuru. Ačkoliv naše šetření potvrzuje výše uvedené výsledky, bylo zjištěno, že u námi sledovaných postmenopauzálních žen vysvětluje LBM pouze 12 % variability BMD proximálního femuru. Na rozdílnost vlivu LBM na kostní denzitu u žen před a po menopauze poukazují ve své práci Ijuin et al. [16]. Kolektiv autorů potvrzuje, že LBM významně determinuje BMD především u premenopauzálních žen, zatímco po menopauze je dominující složkou BFM. Obdobně se k této problematice vyjadřují Douchi et al. [30]. Přestože u žen před menopauzou sledovali signifikantní vztah mezi LBM a BMD bederní páteře (L_2-L_4), u postmenopauzálních žen byla kostní denzita v této oblasti páteře determinována především BFM. Tyto závěry korespondují s výsledky prezentované studie, neboť jsme v oblasti bederní páteře sledovali signifikantní vztah pouze v případě BFM. U postmenopauzálních žen s vyšším zastoupením LBM se mimo vyšší hustoty kostní tkáň proximálního femuru setkáváme také s jeho masivnější geometrií [31]. Robustní epifyzy dlouhých kostí jsou předpokladem vyšší denzity, a tedy i nižšího rizika osteoporotických zlomenin.

Výsledky statistické analýzy rozdílů mezi sledovanými skupinami potvrzují, že ženy s osteopenií disponují nižším zastoupením LBM než ženy s nor-

málním stavem kostní tkáň proximálního femuru. V případě BFM jsme statisticky významné rozdíly nesledovali. Ke stejnému závěru dospěli v rozsáhlé průřezové studii Kim et al. [32], kteří pozorovali rozdíly v tělesném složení u 1 694 žen s průměrným věkem 51 let. Tento trend však není typický pouze pro starší jedince. Miller et al. [33] uvádějí výsledky analýzy rozdílů v tělesném složení mezi ženami ve věku 18–26 let s odlišnými hodnotami *T*-skóre. Ženy s *T*-skóre vyšším jak 1,0 vykazovaly nejvyšší hodnoty LBM, zatímco u žen s nejnižšími hodnotami *T*-skóre, tj. nižší než $-1,0$, bylo zastoupení LBM nejnižší. Rozdíl činil 7,8 kg. V případě tělesného tuku nebyly potvrzeny statisticky významné rozdíly.

Mezi limity, které mohou narušit objektivitu prezentovaných výsledků, řadíme nízký počet probandek a jejich nerandomizovaný výběr. Dále je nutné zdůraznit, že měření probíhalo za standardních podmínek se snahou minimalizovat rušivé faktory. I přesto mohlo dojít ke zkreslení výsledků vztahujících se ke stavu kostní tkáň, neboť byla měřena plošná kostní denzita – tzv. areální BMD. Z tohoto důvodu může vést případná vnitřní rotace v kyčelním kloubu o 10° k zmenšení měrné plochy a poklesu výsledných hodnot BMD krčku o $0,009 \text{ g/cm}^2$, trochanterické oblasti o $0,005 \text{ g/cm}^2$ a Wardova trojúhelníku o $0,006 \text{ g/cm}^2$. Naopak vnější rotace o 10° souvisí s nárůstem BMD o $0,005 \text{ g/cm}^2$ (collum femoris), $0,003 \text{ g/cm}^2$ (trochanter major femoris) a o $0,036 \text{ g/cm}^2$ (Wardův trojúhelník) [34]. V oblasti bederní páteře může dojít ke zkreslení výsledku denzitometrického vyšetření vlivem fraktur obratlových těl, stranového vyosení páteře, léze intervertebrálních disků či degenerativních změn.

Závěr

Výsledky prezentované studie poukázaly na pozitivní vliv tělesného složení na kostní tkáň. V případě hodnocení celotělových parametrů byl nalezen statisticky významný vztah

Tabulka 3
Analýza rozdílů v tělesném složení mezi ženami s normální BMD proximálního femuru a ženami s osteopenií

	normální BMD n = 71		osteopenie n = 26		t
	průměr	SD	průměr	SD	
tělesná hmotnost (kg)	70,78	9,62	65,78	14,26	1,98
tělesný tuk (%)	38,37	6,02	37,27	7,36	1,21
tělesný tuk (kg)	27,16	7,39	24,52	9,88	1,42
horní končetiny	2,76	0,96	2,23	0,91	2,41*
dolní končetiny	9,43	2,82	9,39	4,08	0,05
trup	14,19	4,33	12,16	5,17	1,94
štíhlá tělesná hmota (kg)	41,19	3,95	39,19	5,32	2,00*
horní končetiny	4,29	0,54	3,97	0,66	2,44*
dolní končetiny	13,43	1,51	12,57	1,83	2,33*
trup	20,41	2,25	19,68	2,91	1,31

Poznámka: K posouzení rozdílů mezi skupinami byl použit nepárový t-test (* $p < 0,05$). SD – směrodatná odchylka

celotělového BMD a zastoupení BFM i LBM. Pokud jsme však zvažovali segmentální údaje ve vybraných oblastech, došli jsme k odlišným výsledkům. Při detailním posouzení bederního úseku páteře bylo BFM v oblasti trupu silnějším prediktorem než LBM. V případě BMD proximálního femuru byla pozorována statisticky významná závislost pouze mezi LBM na dolních končetinách a sledovanými segmenty proximálního femuru s výjimkou Wardova trojúhelníku. Z výsledku tedy vyplývá, že BMD bederní páteře je primárně determinována BFM, zatímco BMD proximálního femuru je závislá především na LBM. Nejsilnější asociace mezi sledovanými parametry jsme zaznamenali v oblasti žebra, kde BMD byla determinována BFM i LBM. Obecně můžeme konstatovat, že obě sledované tělesné složky mají pozitivní vliv na zdraví kostní tkáně, avšak je nutné sledovat tyto souvislosti nejen na úrovni celotělových parametrů, ale i v jednotlivých tělesných segmentech.

Poděkování

Práce byla zpracována v rámci výzkumného záměru: „*Pohybová aktivita a inaktivita obyvatel České republiky v kontextu behaviorálních změn*“ (MSM 6198959221) a také za podpory grantu Univerzity Palackého v Olomouci (IGA FTK_2012_025).

Literatura

- Broulík P. Osteoporóza a její léčba. Praha: Maxdorf, 2007.
- Teegarden D, Proulx WR, Martin BR, Zhao J, McCabe GP, Lyle RM et al. Peak bone mass in young women. *J Bone Miner Res* 1995;10(5):711–715.
- Spirduso W, Francis K, MacRae P. Physical dimensions of aging. Champaign, IL: Human Kinetics, 2005.
- Shephard RJ. Aging, physical activity, and health. Champaign, IL: Human Kinetics, 1997.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353(9156):878–882.
- Kalvach Z, Zadák Z, Jiráček R, Závazalová H, Sucharda P. Geriatrie a gerontologie. Praha: Grada. 2004.
- Štěpán J, Havelka S, Kamberská Z. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. *J Miner Stoffwech* 2002;9(3):7–13.
- Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005;16(3):229–238.
- Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000;11(12):985–1009.
- Boyer K, Kiratli B, Andriacchi T, Beaupre G. Maintaining femoral bone density in adults: how many steps per day are enough? *Osteoporos Int* 2011:1–8.
- Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone* 2008;43(3):521–531.
- Pelclová J, Gába A, Kapuš O. Bone mineral density and accelerometer-determined habitual physical activity and inactivity in postmenopausal women. *Acta Univ Palacki Olomouc Gymn* 2011;41(3):47–53.
- Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR. American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(11):1985–1996.
- Winters KM, Snow CM. Body Composition Predicts Bone Mineral Density and Balance in Premenopausal Women. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9(8):865–872.
- Dytfeld J, Ignaszak-Szczepaniak M, Gowin E, Michalak M, Horst-Sikorska W. Influence of lean and fat mass on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;53(2):e237–242.
- Ijuin M, Douchi T, Matsuo T, Yamamoto S, Uto H, Nagata Y. Difference in the effects of body composition on bone mineral density between pre- and postmenopausal women. *Maturitas* 2002;43(4):239–244.
- Gába A, Kapuš O, Pelclová J, Riegerová J. The relationship between accelerometer-determined physical activity (PA) and body composition and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54(3):e315–e321.
- Gába A, Riegerová J, Přidalová M. Evaluation of body composition in females aged 60–84 years using multi-frequency bioimpedance method (InBody 720). *New Medicine* 2008;12(4):82–88.
- Greco EA, Fornari R, Rossi F, Santemma V, Prossomariti G, Annoscia C et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract* 2010;64(6):817–820.
- World Health Organization. Prevention and Management of Osteoporosis: Report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization, 2003.
- Heymsfield S, Lohman T, Wang Z, Going S. Human body composition. Champaign, IL: Human Kinetics, 2005.
- Živný J. Stárnutí ženy a hormonální substituční terapie. *Psychiatrie pro praxi* 2004;6:297–302.
- Reginster J-Y, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone* 2006;38(2, Supplement 1):4–9.
- Tuzun S, Eskiurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRAC-TURK study. *Osteoporos Int* 2012;23(3):1–7.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19(4):399–428.
- Wang Y, Tao Y, Hyman M, Li J, Chen Y. Osteoporosis in China. *Osteoporos Int* 2009;20(10):1651–1662.
- Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone* 2002;31(5):547–555.
- Pirro M, Fabbriani G, Leli C, Callarelli L, Manfredelli M, Fioroni C et al. High weight or body mass index increase the risk of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Metab* 2010;28(1):88–93.
- Gentil P, Lima RM, de Oliveira RJ, Pereira RW, Reis VM. Association between femoral neck bone mineral density and lower limb fat-free mass in postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2007;10(2):174–178.
- Douchi T, Oki T, Nakamura S, Ijuin H, Yamamoto S, Nagata Y. The effect of body composition on bone density in pre- and postmenopausal women. *Maturitas* 1997;27(1):55–60.
- Beck TJ, Kohlmeier LA, Petit MA, Wu GL, Leboff MS, Cauley JA et al. Confounders in the Association between Exercise and Femur Bone in Postmenopausal Women. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(1):80–89.
- Kim CJ, Oh KW, Rhee EJ, Kim KH, Jo SK, Jung CH et al. Relationship between body composition and bone mineral density (BMD) in perimenopausal Korean women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(1):18–26.
- Miller LE, Nickols-Richardson SM, Wootten DF, Ramp WK, Herbert WG. Relationships among bone mineral density, body composition, and isokinetic strength in young women. *Calcif Tissue Int* 2004;74(3):229–235.
- Lekamwasam S, Lenora RS. Effect of leg rotation on hip bone mineral density measurements. *J Clin Densitom* 2003;6(4):331–336.

Serum homocysteine levels in children with fractures and low bone mineral density – a pilot study

Š. KUTÍLEK¹, P. ŘEHÁČKOVÁ², V. NĚMEC¹, E. BOČKAYOVÁ¹

¹Department of Pediatrics, Pardubice Hospital and Faculty of Health Studies, University of Pardubice, Czech Republic,

²CCBR – Center for Clinical and Basic Research, Pardubice, Czech Republic

SOUHRN

Kutílek Š., Řeháčková P., Němec V., Bočková E.: **Sérové hladiny homocysteinu u dětí se zlomeninami a nízkou densitou kostního minerálu – pilotní studie**

Úvod: Vysoké hodnoty homocysteinu v séru (S-Hcy) jsou u postmenopauzálních žen spojovány s nízkou densitou kostního minerálu (BMD) a zvýšeným rizikem zlomenin. U dětí dosud neexistují souvislé údaje o S-Hcy a stavu skeletu.

Pacienti, metody: Vyšetřili jsme S-Hcy u 19 dětí a dorostenců (12 chlapců a 7 dívek; průměrný věk $14,9 \pm 3,3$ let) s anamnézou nízkozátěžových zlomenin (v průměru $4 \pm 2,6$ fraktur na jednoho pacienta) a/nebo nízkou hodnotou BMD v bederní páteři (L1-L4) (méně než $-2SD$ Z-skóre; DXA Lunar GE). Dále byla vyšetřena aktivita alkalické fosfatázy v séru (S-ALP) a marker kostní resorpce CrossLaps v séru. V době vyšetření děti neužívaly žádné léky ovlivňující kostní metabolismus. Získané výsledky BMD, S-ALP, S-CrossLaps byly vyjádřeny pomocí Z-skóre $\pm SD$ (směrodatná odchylka).

Výsledky: V porovnání s referenčními hodnotami byla hladina S-Hcy významně zvýšena ($1,4 \pm 1,8$; $p = 0,001$), zatímco BMD Z-skóre byla signifikantně nižší ($-2,1 \pm 1,3$; $p = 0,0001$). S-ALP se nelišila od referenčních hodnot ($p = 0,91$), ale hladina S-CrossLaps byla vyšší ($1,5 \pm 1,9$; $p = 0,001$). Byly zjištěny inverzní a významné korelace mezi S-Hcy a L1-L4 BMD ($r = -0,66$; $p = 0,01$) a S-Hcy a S-ALP ($r = -0,56$; $p = 0,03$). Nejistili jsme korelaci mezi S-Hcy a počtem prevalentních zlomenin ($r = 0,11$) či S-Hcy a hodnotami S-CrossLaps ($r = -0,14$).

Závěr: Na základě uvedených výsledků lze předpokládat negativní vliv vysokých hladin S-Hcy na kostní formaci a BMD u dětí a adolescentů s opakovanými zlomeninami, zároveň je u těchto pacientů zvýšená kostní resorpce. Uvedená problematika vyžaduje další zkoumání.

Klíčová slova: homocystein, denzita kostního minerálu (BMD), zlomeniny, markery kostního obratu

SUMMARY

Kutílek Š., Řeháčková P., Němec V., Bočková E.: **Serum homocysteine levels in children with fractures and low bone mineral density – a pilot study**

Background: High serum homocysteine (S-Hcy) levels are associated with low bone mineral density (BMD) and increased fracture risk in postmenopausal women. So far, data on S-Hcy and bone health are lacking in children and adolescents.

Patients, Methods: We assessed S-Hcy levels in 19 children and adolescents (12 boys and 7 girls; mean age 14.9 ± 3.3 years) with prevalent low-energy trauma fractures (mean 4 ± 2.6 per patient) and/or low spinal L1-L4 BMD (below $-2SD$ Z-score; DXA Lunar GE). Other assessments included serum alkaline phosphatase (S-ALP) and serum CrossLaps. At the time of assessment, the children were not taking any drugs known to influence bone metabolism. To eliminate the influence of age, the obtained results were expressed as Z-scores $\pm SD$.

Results: S-Hcy Z-score was significantly higher (1.4 ± 1.8 ; $p = 0.001$) and L1-L4 BMD Z-score was significantly lower (-2.1 ± 1.3 ; $p = 0.0001$), respectively, in comparison with reference values. S-ALP did not differ from reference values ($p = 0.91$), while S-CrossLaps were higher (1.5 ± 1.9 ; $p = 0.001$). S-Hcy was inversely correlated to L1-L4 BMD ($r = -0.66$; $p = 0.01$) and S-ALP ($r = -0.56$; $p = 0.03$) and not related to number of prevalent fractures ($r = 0.11$) or S-CrossLaps ($r = -0.14$). These results suggest negative influence of elevated S-Hcy on bone formation and BMD in children with fractures, while bone resorption was increased in this group of pediatric patients. In conclusion, our results suggest that elevated S-Hcy is a risk factor of impaired bone health in children and adolescents. Further studies are necessary for more detailed clarification of these issues.

Keywords: homocysteine, bone mineral density, fractures, bone turnover markers

Address: Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Department of Pediatrics, Pardubice Hospital and Faculty of Health Studies, University of Pardubice, Czech Republic, e-mail: stepan.kutilek@nemocnice-pardubice.cz

Osteologický bulletin 2012;17(2):65–68

Došlo do redakce: 10. 7. 2012

Přijato k tisku: 27. 7. 2012

Introduction

Homocysteine, an amino acid homologous to cysteine, is biosynthesized from methionine by the removal of its terminal C methyl group. Homocysteine can be recycled into

methionine or converted into cysteine. Deficiencies of the vitamins B6, B9 and B12 impair such conversion and can lead to high serum homocysteine concentration [1,2]. The serum homocysteine level (S-Hcy) is inversely correlated

with serum folate concentration in children and adults [1]. High S-homocysteine has been linked to cardiovascular and neurodegenerative disease, diabetes, thrombosis [2,3]. Hyperhomocysteinemia is associated with alterations in vascular morphology, loss of endothelial anti-thrombotic function, and induction of a procoagulant environment [2]. High serum homocysteine (S-Hcy) levels are also associated with low bone mineral density (BMD) and increased fracture risk in postmenopausal women and also in experimental animals [4–15]. So far there are no complex data on S-Hcy and bone health in children and adolescents. Our aim was to evaluate S-Hcy levels in children with low BMD and/or prevalent low-energy trauma fractures in a retrospective pilot study.

Patients, Materials, Methods

Patients:

The charts of 19 children and adolescents (12 boys and 7 girls; mean age 14.9 ± 3.3 years) attending our Pediatric Bone Clinic were retrospectively evaluated. The inclusion criteria for this pilot study were at least two prevalent low-energy trauma fractures in personal history and/or low spinal L1-L4 BMD (below -2 SD Z-score). The mean number of prevalent fractures was 4.0 ± 2.6 (SD) per patient. The diagnostic distribution of the patients was: osteogenesis imperfecta ($n = 3$) and inadequately low bone density/osteoporosis of unknown origin ($n = 16$). At the time of the assessment, the patients were not taking any drugs known to influence bone metabolism. All subjects were on a standard central European diet, consisting mostly of meat and carbohydrates. None was on a diet poor in vitamin B, nor was re-

ceiving doses of vitamin B exceeding recommended daily allowances.

Materials:

The following biochemical parameters were assessed from a single morning blood draw in fasting patients: Serum levels of homocysteine, calcium, phosphate, blood urea nitrogen, creatinin, CrossLaps, serum activity of alkaline phosphatase.

Methods:

BMD was measured at spine (L1-L4) with dual energy X-ray absorptiometry (DXA) Lunar GE at the day of the blood draw. Measurement precision, expressed as coefficient of variation, was 1.0 %.

S-homocysteine level was evaluated by chemiluminescence (Immulite 2500 immunoassay system, Siemens Healthcare Diagnostics, Germany) and expressed in $\mu\text{mol/L}$. The interassay variation was 2.06 % in samples with S-homocysteine concentration $7.43 \mu\text{mol/L}$; 1.99 % with S-homocysteine $10.31 \mu\text{mol/L}$, and 1.72 % with S-homocysteine $22.25 \mu\text{mol/L}$, respectively.

Serum calcium (S-Ca) and serum phosphate (S-P) were assessed by colorimetric assay and expressed in mmol/L . Serum alkaline phosphatase activity (S-ALP) was measured by colorimetric assay and expressed in $\mu\text{kat/L}$. Serum CrossLaps (S-CTx) were assessed by means of electrochemiluminescence immunoassay – ECLIA on Elecsys-Cobas analyzers and expressed in ng/L .

Body height was measured on the day of the relevant blood draw to the nearest ± 0.5 cm on a calibrated stadiometer.

Figure 1
S-Homocysteine (Z-Score) VS BMD (Z-Score)
 $R = -0.66$; $P = 0.01$
S-Homocysteine, Y Axis
BMD, X Axis

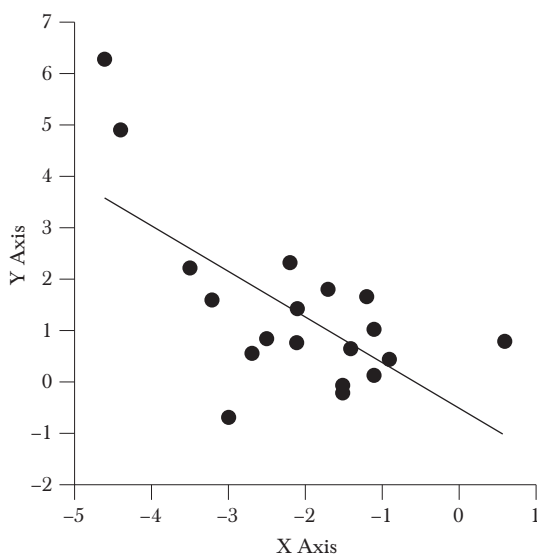
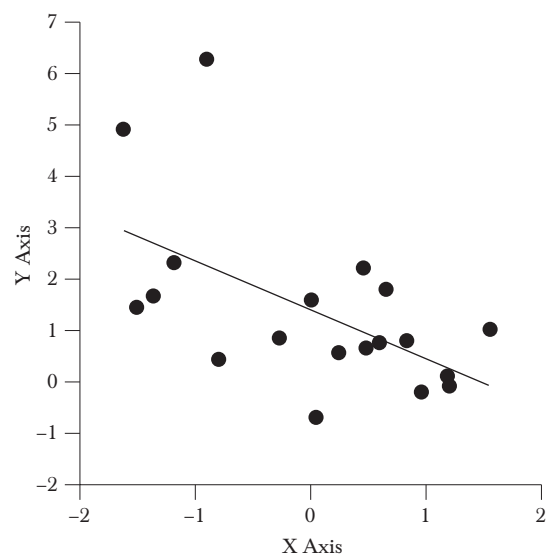


Figure 2
Homocysteine (Z-Score) VS S-ALP (Z-Score)
 $R = -0.56$; $P = 0.03$
S-Homocysteine, Y Axis
S-ALP, X Axis



To eliminate the influence of age, the obtained results of body height, S-Hcy, S-ALP, S-CTx were calculated as standard deviation scores (SDS) or Z-scores by the equation $SDS = (\text{actual individual value} - \text{mean value for age and sex}) / \text{standard deviation for age and sex}$. The BMD reference data (concerning European paediatric population) were supplied by the manufacturer within the DXA software package. The following, previously published values, served as reference data: Czech anthropometric parameters from a 2001 survey [16], previously obtained Hcy values of healthy Czech paediatric population [17], S-ALP values of Czech children [18] and S-CTx levels of healthy British population [19]. For statistical analysis, Sigmaplot 2.0 and Systat programme was used. The statistical analysis was performed by unpaired t-test. The linear regression analysis was performed to compare the relationship among respective parameters. For all results, $p < 0.05$ was required for statistical significance.

Results:

The mean S-Hcy was $10.9 \text{ mol/L} \pm 3.4 \text{ (SD)}$. The mean L1-L4 BMD was $0.818 \text{ g/cm}^2 \pm 0.138 \text{ (SD)}$. The mean S-ALP value was $3.6 \text{ } \mu\text{kat/L} \pm 2.1 \text{ (SD)}$ and mean S-Crosslaps value was $925 \text{ ng/L} \pm 522 \text{ (SD)}$. When converted to Z-scores and compared with reference values, the S-Hcy Z-score was significantly higher and L1-L4 BMD Z-score was significantly lower, respectively, in comparison with reference values (Table 1). S-ALP Z-score did not differ from reference values, while S-CrossLaps were higher (Table 1). S-Ca and S-P levels were within normal reference range (mean \pm SD: $2.36 \pm 0.09 \text{ mmol/L}$; range 2.18–2.54; and $1.52 \pm 0.19 \text{ mmol/L}$; range 1.16–1.99, respectively). Mean body height Z-score was -0.06 ± 1.04 which did not differ from reference values (Table 1). There was no correlation between body height and BMD Z-scores ($r = -0.004$). S-Hcy was inversely correlated to L1-L4 BMD ($r = -0.66$; $p = 0.01$) (Figure 1) and S-ALP (Figure 2) ($r = -0.56$; $p = 0.03$) and not related to number of prevalent fractures ($r = 0.11$) or S-CrossLaps ($r = -0.14$).

Discussion:

Our results suggest negative influence of elevated S-Hcy on bone formation and BMD in children with fractures, while bone resorption was increased in this group of pediatric patients. The low BMD in our patients was not influenced by body height, as the body height did not differ from reference values and there was no correlation between BMD and body height.

In adult patients, a negative relationship between S-Hcy and BMD has been reported by several authors [4,5]. Another study revealed high S-Hcy in osteoporotic postmenopausal women with no relationship to BMD values [8]. Yet another study indicated that high homocysteine levels are associated with an increased risk of hip fracture, which could be accounted for by poor renal function [12]. In addition, hyperhomocysteinemia was found to be associated with impaired fracture healing in mice [13].

Osteoporosis and higher fracture risk in patients with high S-Hcy is currently explained by accumulation of homocysteine in bone resulting in a distinct reduction of cancellous

Table 1: Patient data expressed as Z-scores \pm SD

Parameter	Mean	SD	p†
S-homocysteine	1.4	1.8	0.001
L1-L4 BMD	-2.1	1.3	0.0001
S-ALP	0.03	1.0	0.91
S-CrossLaps	1.5	1.9	0.001
Height	-0.06	1.0	0.27

BMD – bone mineral density; S-ALP – serum alkaline phosphatase activity

†Compared to reference data

bone and a drop in bone strength. Furthermore, homocysteine stimulates osteoclast activity [15]. A reduced methylation capacity of bone cells might be another relevant pathomechanism [14].

We did not find any relationship between number of prevalent fractures and S-Hcy in our patient group. We may hypothesize that due to low number of patients, the study was not powered enough to detect significant relationship between these two parameters, and a more extensive research should be performed. We are aware of other shortcomings, including the fact that methylenetetrahydrofolate reductase levels and vitamin B status were not evaluated in our patients.

Conclusion

Our results suggest that elevated S-Hcy could be a risk factor of impaired bone health in children and adolescents. Further studies are necessary for more detailed clarification of these issues.

References

- Rauh M, Verwied S, Knerr I, Dörr HG, Sönnichsen A, Koletzko B. Homocysteine concentrations in a German cohort of 500 individuals: reference ranges and determinants of plasma levels in healthy children and their parents. *Amino Acids* 2001;20:409–418.
- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): Consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1392–1403.
- Riddell LJ, Chisholm A, Duncan A, Mann JI. Homocysteine levels in healthy New Zealanders and those with vascular disease. *N Z Med J* 1999;112:438–442.
- Bucciarelli P, Martini G, Martinelli I, Ceccarelli E, Gennari L, Bader R, Valenti R, Franci B, Nuti R, Mannucci PM. The relationship between plasma homocysteine levels and bone mineral density in post-menopausal women. *Eur J Intern Med* 2010;21:301–305.
- Ouzzif Z, Oumghar K, Sbai K, Mounach A, Derouiche EM, Maghraoui A. Relation of plasma total homocysteine, folate and vitamin B12 levels to bone mineral density in Moroccan healthy postmenopausal women. *Rheumatol Int* 2010;32:123–128.
- Yılmaz N, Eren E. Homocysteine oxidative stress and relation to bone mineral density in post-menopausal osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2009;21:353–357.
- Shiraki M, Shiraki Y, Tanaka S, Higuchi T, Saito M. Urinary pentosidine and plasma homocysteine levels at baseline predict future fractures in osteoporosis patients under bisphosphonate treatment. *Bone Miner Metab* 2011;29:62–70.
- Haliloglu B, Aksungar FB, Ilter E, Peker H, Akin FT, Mutlu N, Ozekici U. Relationship between bone mineral density, bone turnover markers and homocysteine, folate and vitamin B12 levels in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:663–668.
- Krivošíková Z, Krajčovičová-Kudláčková M, Spustová V, Štefíková K, Valachovicová M, Blažiček P, Němcová T. The association between high plasma

- homocysteine levels and lower bone mineral density in Slovak women: the impact of vegetarian diet. *Eur J Nutr* 2010;49:147–153.
10. Levasseur R. Bone tissue and hyperhomocysteinemia. *Joint Bone Spine* 2009;76:234–240.
 11. Bozkurt N, Erdem M, Yilmaz E, Erdem A, Biri A, Kubatova A, Bozkurt M. The relationship of homocysteine, B12 and folic acid with the bone mineral density of the femur and lumbar spine in Turkish postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:381–387.
 12. Leboff MS, Narweker R, LaCroix A, Wu L, Jackson R, Lee J, Bauer DC, Cauley J, Kooperberg C, Lewis C, Thomas AM, Cummings S. Homocysteine levels and risk of hip fracture in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1207–1213.
 13. Claes L, Schmalenbach J, Herrmann M, Olkū I, Garcia P, Histing T, Obeid R, Schorr H, Herrmann W, Pohlemann T, Menger MD, Holstein JH. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired fracture healing in mice. *Calcif Tissue Int* 2009;85:17–21.
 14. Herrmann M, Tami A, Wildemann B, Wolny M, Wagner A, Schorr H, Taban Shomal O, Umanskaya N, Ross S, Garcia P, Hübner U, Herrmann W. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone. *Bone* 2009;44:467–475.
 15. Vaes BL, Lute C, Blom HJ, Bravenboer N, de Vries TJ, Everts V, Dhonukshe-Rutten RA, Müller M, de Groot LC, Steegenga WT. Vitamin B(12) deficiency stimulates osteoclastogenesis via increased homocysteine and methylmalonic acid. *Calcif Tissue Int* 2009;84:413–422.
 16. Kobzová J, Vignerová J, Bláha P, Krejčovský L, Riedlová J. The 6th nationwide anthropological survey of children and adolescents in the Czech Republic in 2001. *Cent Eur J Publ Health* 2004;12:126–130.
 17. Němec V, Bočková E, Kutílek Š. Serum homocysteine levels in Czech children and adolescents. *Acta Medica* 2012;55:accepted, in print.
 18. Kutílek Š, Bayer M. Hodnoty celkové aktivity alkalické fosfatázy v séru u dětí v závislosti na věku a růstu (Total serum alkaline phosphatase activity and its relationship to age and growth in children). *Osteol Bull* 2003;8:52–55.
 19. Crofton PM, Evans N, Taylor MRH, Holland CV. Serum CrossLaps: Pediatric reference intervals from birth to 19 years of age. *Clin Chem* 2002;48:671–673.

Ze světové literatury

J Bone Miner Res 2011 Nov;26(11):2737–2744.

Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: Off-treatment biopsy study.

Brown JP, Dempster DW, Ding B, Dent-Acosta R, San Martín J, Grauer A, Wagman RB, Zanchetta J.

Denosumab je lidská monoklonální protilátka, jež ruší aktivitu RANKL, což vede u osteoklastů k potlačení maturace, resorpční aktivity a přežívání. Hodnocení vzorků kostní biopsie ve třetí fázi stěžejní studie s denosumabem, zaměřené na výskyt zlomenin u postmenopauzálních žen s osteoporózou ukázalo, že na tkáňové úrovni mají léčené ženy omezen kostní obrat a až jedna třetina z nich postrádá značení tetracyklinem v trabekulární či kortikální kosti. Jak je patrné z nálezů hodnot ukazatelů kostního obratu a denzity kostního minerálu po přerušení léčby denosumabem, jsou tyto změny reverzibilní. Přesná podstata dějů na úrovni tkáně po vysazení denosumabu však prozkoumána není. Patnáct žen proto bylo zařazeno do kohortové studie, posuzující změny po vysazení denosumabu na tkáňové úrovni. Všechny přerušily terapii průměrně na 25,1 měsíců (v rozptětí 21–29 měsíců). Histomorfometrické nálezy v kostní tkáni byly porovnávány s bioptickými nálezy u žen léčených v původní studii placebem a hodnoty markerů kostního obratu byly porovnávány s jejich hladinami před léčbou. Výsledky prokázaly, že ženy, jež přerušily terapii denosumabem, mají normální histologii kostní tkáně a úroveň kostní remodelace jako postmenopauzální ženy s osteoporózou, které léčeny nebyly. Tetracyklinové značení bylo možno prokázat u všech bioptických vzorků. Hladiny markerů kostního obratu byly srovnatelné s hodnotami před terapií. Práce dokazuje, že účinek denosumabu na kostní obrat a tkáň je plně reverzibilní.

Am J Med 2011 Nov;124(11):1043–1050.

Obesity Is Not Protective against Fracture in Postmenopausal Women: GLOW.

Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, Pfeilschifter J, Silverman S, Díez-Pérez A, Lindsay R, Saag KG, Netelenbos JC, Gehlbach S, Hooven FH, Flahive J, Adachi JD, Rossini M, Lacroix AZ, Roux C, Sambrook PN, Siris ES; Glow Investigators.

Autoři sledovali incidenci zlomenin u obézních postmenopauzálních žen, zařazených do Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). Jednalo se o mnohonárodnostní, prospektivní, observační populační studii, jíž se zúčastnilo 723 praktických lékařů ze 17 oblastí v 10 státech. Zařazeno bylo celkem 60 393 žen ve věku 55 nebo více let. Údaje byly shromážděny pomocí dotazníků, jež přinesly data o nemocné, anamnézu zlomenin, informace o rizicích fraktur a o léčbě osteoporózy.

Výsledky: Body mass index (BMI) a anamnéza zlomenin byly na začátku, po jednom a po dvou letech k dispozici cel-

kem u 44 534 žen. Počet obézních žen ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) z toho činil 23,4 %. Prevalence fraktur u obézních žen byla na začátku studie 222 na 1 000 a incidence během dvou let dosáhla 61,7/1 000, podobně jako u žen bez obezity (prevalence na počátku 227/1 000; incidence po dvou letech 66/1 000). Zlomeniny u obézních žen představovaly 23 % všech předchozích a 22 % všech následných fraktur. Obézní ženy měly vyšší riziko zlomeniny dolní končetiny, ale významně nižší riziko fraktury předloktí. Ty, které zlomeninu utrpěly, dosáhly dříve menopauzy a v předchozím roce se jim přihodily dva či více pádů. Obézní ženy se zlomeninou měly také významně častěji astma, plicní emfyzém a diabetes 1. typu. Během dvou let sledování dostávalo nějakou z hlediska skeletu protektivní terapii 27 % obézních žen s frakturou (v porovnání se 41 % žen s normální a 57 % žen s nízkou hmotností).

Závěry: Obezita nemá protektivní vliv na výskyt zlomenin u postmenopauzálních žen, je zde vyšší riziko fraktur na dolní končetině.

J Bone Miner Res 2011 Dec;26(12):2843–2850.

Breast feeding proteus against hip fracture in postmenopausal women: The Tromsø study.

Bjørnerem A, Ahmed LA, Jørgensen L, Størmer J, Joakimsen RM.

Přestože je známo, že během gravidity a laktace dochází u žen ke ztrátě kostní hmoty, žádná studie neprokázala, že by porod a kojení mělo na skelet dlouhodobý škodlivý vliv. Buď měly ženy, které rodily, ve srovnání s ženami nerodivšími vyšší denzitu kostního minerálu a snížené riziko zlomenin, nebo nebyl rozdíl žádný. O dlouhodobém vlivu však zprávy nejsou. Autoři tedy studovali vliv porodu a kojení v anamnéze na riziko fraktury proximálního femuru, předloktí a souhrnně nevertebrálních zlomenin (kyčel, předloktí a proximální humerus) u 4 681 postmenopauzálních žen ve věku 50–94 let, jež se zúčastnily Tromsø Study od roku 1994–95 až po rok 2010, a to s použitím Coxova modelu. Během 51 906 pacient-roků a v průměru 14,5 let sledování utrpělo frakturu proximálního femuru 442 žen, zlomeninu předloktí 621 žen a nevertebrální zlomeninu souhrnně 1 105 žen. Četnost uvedených fraktur byla 7,8; 11,4 a 21,3 na 1 000 osobo-roků, podle pořadí. Mezi ženami rodivšími ($n = 4 230$; 90,4 %) a nerodivšími (451; 9,6 %) se riziko pro jednotlivé typy zlomenin nelišilo. Při porovnání žen, které po porodu nekojily ($n = 184$; 9,6 %) a těch, které kojily ($n = 3 564$; 95,1 %) se ukázalo, že kojivší ženy měly jen poloviční riziko fraktury proximálního femuru (HR 0,50; 95% interval spolehlivosti CI 0,32–0,78) a o 27 % nižší riziko všech nevertebrálních zlomenin (HR 0,73; 95% CI 0,54–0,99). Riziko fraktury předloktí bylo v obou skupinách srovnatelné. Výsledky platí po korekci na věk, BMI, tělesnou hmotnost, fyzickou aktivitu, kouření, diabetes v anamnéze, předchozí zlomeninu v oblasti kyčle nebo předloktí, užívání hormonální substituční terapie a dobu edukace. Každých

deset měsíců navíc celkové doby kojení snižuje na věk korigované riziko fraktury kyčle o 12 % (HR 0,88; 95% CI 0,78–0,99, p pro trend = 0,03), a to před a částečně i po korekci na BMI a ostatní proměnné (HR 0,91; 95% CI 0,80–1,04). Závěrem lze říci, že těhotenství a kojení na odolnost kostí a výskyt zlomenin dlouhodobý škodlivý vliv nemají. Naopak kojení může přispět k poklesu rizika fraktur v oblasti kyčle po menopauze.

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011 Dec;18(6):376–382.

Bone health in anorexia nervosa.

Misra M, Klibanski A.

Mentální anorexie (AR) je spojena s nízkou denzitou kostního minerálu (BMD), což vede k vzestupu rizika zlomenin a nižšímu nárůstu kostní hmoty u adolescentů, kteří tak nedosáhnou svého maximálního množství kostní hmoty – peak bone mass. Práce rozebírá příčiny negativního vlivu AR na kostní zdraví a možné léčebné strategie. Nízká BMD je při AR následkem řady změn – sníženého množství měkkých tkání, hypogonadismu, poklesu IGF-1, relativní hyperkortisolemie a alterace hormonálních dějů, týkajících se dostupnosti energie v organismu. Opětný vzestup hmotnosti vede k určitému zlepšení nárůstu kostní hmoty, ne však na úrovni kontrolních jedinců. Samotná suplementace vitamínem D BMD nezvýší. Perorální podávání estrogenů je v kontextu změn BMD neúčinné, zřejmě pro supresivní vliv IGF-1. V kontrastu s těmito poznatky mělo na kostní hmotu u adolescentek s AR dobrý účinek použití transdermálního estrogenu, ačkoli menší než u kontrolní skupiny. Rekombinantní lidský IGF-1 zvyšuje u adolescentek kostní formaci a spolu s perorálním podáváním estrogenu zvyšuje BMD u dospělých s AR. Bisfosfonáty vedou k vzestupu BMD u dospělých nemocných, ne však u adolescentů, a měly by být používány s vědomím jejich dlouhého poločasu.

Závěr: Při AR je třeba dále hledat vhodná léčebná opatření z hlediska skeletu. Zvýšení hmotnosti je zcela na místě. Potenciální terapeutickou roli by mohl mít u adolescentek transdermální estrogen, u dospělých žen bisfosfonáty.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 May;54(5):680–684. Bone Health In Children With Celiac Disease Assessed By Dual X-Ray Absorptiometry: Effect Of Gluten-Free Diet And Predictive Value Of Serum Biochemical Indices.

Margoni D, Chouliaras G, Ducas G, Voskaki I, Voutsas N, Papadopoulou A, Panayiotou J, Roma E.

Cílem této práce bylo posoudit stav skeletu spolu s vlivem bezlepkové diety u dětí s celiakií a uvážit prediktivní hodnotu standardních biochemických ukazatelů při diagnostice poruch kostní minerální denzity.

Metodika: Studie se zúčastnilo 55 dětí s nově zjištěnou celiakií (skupina A, 77,8 % dívek) a 36 dětí s celiakií, které byly na bezlepkové dietě alespoň dva roky (skupina B, 75 % dívek). Šestnáct dětí ze skupiny A podstoupilo opětovné vyšetření po roce bezlepkové diety. U všech zúčastněných bylo provedeno laboratorní vyšetření biochemických markerů a měření denzity kostního minerálu (BMD) pomocí dvouenergievé rtg absorpciometrie (DXA).

Výsledky: Nemocní po roce bezlepkové diety měli vyšší hodnotu BMD Z-skóre v porovnání s měřením na začátku

studie ($-1,45 \pm 0,28$ versus $-0,61 \pm 0,25$, podle pořadí; $p = 0,004$). BMD Z-skóre byla významně nižší než by bylo možno čekat u zdravých dětí po jednom ($p = 0,03$) nebo nejméně dvou ($p < 0,001$) letech bezlepkové diety. Ve skupině B korelovalo BMD Z-skóre pozitivně s plazmatickou koncentrací 25(OH) vitamínu D ($p = 0,009$). U opakovaně vyšetřených se 25(OH)D mezi počáteční hodnotou a po dietě významně lišilo ($p = 0,018$). Žádný biochemický index nebyl schopen předpovědět abnormální BMD Z-skóre.

Závěry: Bezlepková dieta má u dětí s celiakií příznivý vliv na kostní zdraví. Dva roky na dietě však ještě normální nálezy nezaručí. Biochemické ukazatele nelze k průkazu poruch BMD použít. Mezi standardní vyšetřovací postupy u dětí s celiakií by mělo být zařazeno DXA.

Int J Pharm. 2011 Nov 25;420(1):172–179.

Preliminary evaluation of a novel oral delivery system for rhPTH1-34: In vitro and in vivo.

Guo L, Ma E, Zhao H, Long Y, Zheng C, Duan M.

Rekombinantní parathormon 1–34 (rhPTH1-34) se používá pro léčbu osteoporózy. Vzhledem k jeho složení – jde o peptid – nemá dosud perorální formu, protože v gastrointestinálním traktu dochází k jeho proteolýze a membránová permeabilita je nízká. Tato studie se zabývala možností posílit absorpci rhPTH 1–34 při orálním podání ve formě mikroemulze. Ta byla připravena z oleje a vody v poměru 85 : 15 a obsahovala Labrasol, Crodamol GTCC, Solutol® HS 15, d- α -tokoferyl acetát (6 : 2 : 1 : 1) v solném vodném roztoku. Pro tuto mikroemulzi byla určena velikost partikulí, morfologie, schopnost vázat účinnou látku, permeabilita, stabilita a farmakokinetika. Uvedená mikroemulze byla in vitro schopna vázat účinnou látku z 83 %, měla vysokou permeabilitu a významně vysokou odolnost vůči proteolýze. Relativní dostupnost při podání per os činila 5,4 % a 12 % při aplikaci do žaludku a ilea. Pokusné krysy s osteoporózou byly léčeny touto mikroemulzní (0,05 mg/kg), injekčně (0,01 mg/kg) nebo placebem po dobu osmi týdnů. Obsah kostního minerálu a jeho denzita v proximální tibií u krys léčených perorálně ($0,188 \pm 0,008$ g; $0,283 \pm 0,014$ g/cm²) byly významně vyšší v porovnání s krysami na placebo ($0,169 \pm 0,006$ g; $0,266 \pm 0,011$ g/cm²). Mikrostruktura proximální tibiie se u perorálně léčených krys významně zlepšila. Tyto nálezy svědčí pro fakt, že perorálně podávaná mikroemulze může představovat účinný způsob terapie rhPTH 1–34.

Calcif Tissue Int 2011;89:303–311.

Poor trabecular microarchitecture in male current smokers: The cross-sectional STRAMBO study.

Szulc P, Debiec E, Boutroy S, Vilauphiou N, Chapurlat R.

Mezi 810 vyšetřovanými muži ve věku 60–87 let měli kuřáci ($n = 47$) nižší objemovou denzitu kostních trámečků (Dtrab), nižší počet kostních trámečků (TbN), více heterogenní trabekulární síť, vyšší deoxyypyridinolin v moči a C-reaktivní protein v krvi v porovnání se skupinou 261 mužů, kteří nikdy nekouřili. Abnormální hodnoty byly nalezeny zejména u 21 současných kuřáků, kteří vykouří osm a více cigaret denně. Kortikální parametry a plošná denzita kostního minerálu se od nekuřáků nelišily. U 502 bývalých kuřáků se plošná denzita kostního minerálu ani parametry

kostní mikroarchitektury od nekuřáků nelišily. Na tibii (nikoli radiu) Dtrab klesá, zatímco heterogenita trabekulární sítě mírně stoupá napříč kvartily intenzity kouření (počet vykouřených krabiček cigaret ročně).

Acta Neurol Scand. 2012 Jan;125(1):54–59.

Epilepsy: fractures and the role of cumulative antiepileptic drug load.

Beerhorst K, Schouwenaars FM, Tan IY, Aldenkamp AP.

Už dlouho se uvažuje o souvislosti mezi léčbou antiepileptiky (AEDs), nízkou denzitou kostního minerálu (BMD), zlomeninami a odchylkami kostního metabolismu. Přesvědčivý důkaz zatím nebyl k dispozici.

Metodika: Autoři se zabývali všemi dospělými pacienty, umístěnými v epileptickém centru, u nichž byla diagnostikována osteoporóza a následně realizována terapie bisfosfonáty.

Výsledky: Z 261 nemocných bylo do studie zařazeno 54 osob, což v této populaci představuje prevalenci osteoporózy 21 %. Počet zjištěných fraktur významně koreluje s klinickým stavem ($r = -0,269$; $p = 0,05$), se zátěží léky ($r = 0,286$; $p = 0,04$) a se současným počtem užívaných AEDs ($r = 0,283$; $p = 0,04$). Nelze stanovit korelace pro jednotlivá farmaka, protože jen málo nemocných mělo monoterapii a ještě méně z nich bylo vždy na monoterapii za použití téhož přípravku. Lineární regresní analýza ukázala, že přednostním faktorem vysvětlujícím výskyt zlomenin je kumulativní zátěž farmaky (definovaná jako zástupný parametr – celková doba trvání epilepsie dělená počtem užitých antiepileptik).

Závěr: Autoři našli v této vysoce rizikové skupině s osteoporózou pozitivní a významnou závislost mezi výskytem fraktur a kumulativní zátěží antiepileptik. Tento fakt se zdá být všeobecný, nezávislý na typu užitých antiepileptik.

Am J Kidney Dis. 2012 Jan;59(1):67–74.

Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial.

Liu LJ, Lv JC, Shi SF, Chen YQ, Zhang H, Wang HY.

Je známo, že vitamín D snižuje proteinurii u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Tato studie měla za cíl posoudit účinek kalcitriolu na ztráty bílkovin do moči u pacientů s IgA nefropatií. Organizátoři uplatnili zásadu náhodného výběru, ale nebylo použito placebo ani dvojitého zaslepení. Projektu se zúčastnilo 50 nemocných s IgA nefropatií. Hlavní vstupní kritérium představovala proteinurie nad 0,8 g/24 hod po terapii inhibitory renin-angiotenzinového systému trvající nejméně tři měsíce. Pacienti byli náhodně (ale v poměru 1 : 1) přiřazeni do skupiny bez léčby nebo s podáváním dvou dávek kalcitriolu (0,5 ug) týdně. Sledování probíhalo po 48 týdnů. Základním výstupem bylo porovnání 24hod proteinurie při zahájení a při ukončení studie. Každých osm týdnů podstoupili všichni účastníci vyšetření kvantitativní proteinurie (sběr za 24 hod.) a odběru krve na plazmatickou koncentraci kalcia, fosforu, kreatininu a intaktního parathormonu.

Výsledky: U kontrolní skupiny během sledované doby vzrostla proteinurie o 21 % (z 1,29 na 1,58 g/24 hod; 95% interval spolehlivosti CI –9 % až +52 %). U léčené skupiny proteinurie o 19 % poklesla (z 1,60 na 1,30 g/24 hod; 95 %

CI –42 % až +4 %). Rozdíl v proteinurii u léčené a neléčené skupiny byl statisticky významný ($p = 0,03$). Druhotného cíle (snížení kvantitativní proteinurie alespoň o 15 %) dosáhlo 7 z 24 (29 %) jedinců z kontrolní skupiny a 17 z 26 (65 %) léčených pacientů ($p = 0,02$). V parametrech změn glomerulární filtrace a krevního tlaku se mezi sledovanými skupinami významné rozdíly nevyskytly. Incidence nežádoucích příhod se také nelišila. Limity studie byly malé počty sledovaných a provedení bez placebové skupiny.

Závěr: Přidání kalcitriolu k terapii inhibitory renin-angiotenzinového systému vede k bezpečnému poklesu proteinurie u nemocných s IgA nefropatií.

Osteoporos Int. 2012 Mar;23(3):991–999.

Low serum vitamin D is associated with increased mortality in elderly men: MrOS Sweden.

Johansson H, Odén A, Kanis J, McCloskey E, Lorentzon M, Ljunggren O, Karlsson MK, Thorsby PM, Tivesten A, Barrett-Connor E, Ohlsson C, Mellström D.

Cílem této studie bylo zjistit, zda nedostatečná saturace organismu vitamínem D je u starých mužů spojena s vyšší mortalitou. Autoři studovali vztah mezi sérovou koncentrací 25-hydroxyvitaminu D (25/OH/D) a rizikem úmrtí u 2 878 starých mužů, kteří se zúčastnili švédské studie MrOs. Vstupní údaje obsahovaly všeobecná data o zdravotním stavu, životním stylu a sérovou hodnotu 25/OH/D měřenou pomocí RIA. Muži byli poté sledováni průměrně šest let (maximálně 8,2 roku).

Výsledky: Pro každý vzestup 25/OH/D o jednu směrodatnou odchylku klesala mortalita (s korekcí na komorbiditu) o 5 %. Gradient rizika činil 1,05; 95% interval spolehlivosti 0,96–1,14. Prediktivní hodnota 25/OH/D pro úmrtí byla nejvyšší při jeho plazmatické koncentraci pod práh 50–70 nmol/l a během prvních tří let sledování. Poté klesala v čase.

Závěry: Nízká saturace organismu vitamínem D u starých mužů při hodnotách pod 50–70 nmol/l významně zvyšuje riziko úmrtí, ale tento vztah časem slabne. Uvedené nálezy, pokud mají příčinnou souvislost, jsou důležité pro intervenční u starých mužů.

Osteoporos Int. 2012 Mar;23(3):1115–1122.

Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis.

Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, Diaz-Curiel M, Brandi ML, Badurski J, Wark J, Balogh A, Bruyère O, Roux C.

Strontium ranelát má prokázanou účinnost na pokles rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin u postmenopauzálních osteoporotických žen po dobu pěti let léčby. Autoři studovali dlouhodobý účinek a bezpečnostní profil ranelátu stroncina při desetileté terapii.

Metodika: Postmenopauzální ženy, jež se zúčastnily dvojitého zaslepených a placebem kontrolovaných fází 3 studií SOTI a TROPOS v trvání pěti let, byly vyzvány ke vstupu do otevřeného pětiletého prodloužení, během něhož dostávaly strontium ranelát 2 g denně. Souhlasilo 237 osob. U všech byla evidována denzita kostního minerálu (BMD), incidence zlomenin a vypočítáno FRAX® skóre. Účinek ranelátu stroncina na incidenci fraktur byl hodnocen pomocí neléčené skupiny žen s týmž FRAX® skóre, získaných v placebové části studie TROPOS.

Výsledky: Výchozí charakteristiky sledovaných žen se nijak nelišily od celkové skupiny, jež figurovala ve studiích SOTI/TROPOS. Během deseti let se jejich BMD bederní páteře postupně a významně ($p < 0,01$ vůči předchozímu roku) zvyšovala. Relativní nárůst BMD během deseti let v této lokalitě činil $34,5 \pm 20,2$ %. Incidence vertebrálních a nevertebrálních zlomenin u léčených stroncium ranelátem byla v 6.–10. roce terapie srovnatelná s incidencí fraktur v prvních pěti letech léčby, byla však významně nižší než u neléčené skupiny žen s týmž FRAX® skóre během pěti let sledování ($p < 0,05$). Relativní riziko vertebrální zlomeniny klesalo u léčených o 35 %, u nevertebrálních fraktur činil pokles 38 %. Desetiletá léčba ranelátem stroncia se ukázala jako bezpečná a dobře tolerovaná.

Závěry: Dlouhodobá terapie stroncium ranelátem (po deset let) je spojena s trvalým vzestupem BMD a dobrým bezpečnostním profilem. Po tuto dobu též stroncium ranelát snižuje riziko vertebrálních i nevertebrálních fraktur.

Bone. 2012 Jun;50(6):1389–1893.

Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate – Results from a randomized double-blind placebo-controlled trial.

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

Jednou ročně podávaný zoledronát v dávce 5 mg snižuje počty zlomenin u nemocných s osteoporózou. Optimální

schéma podávání však dosud známo není. V předchozí randomizované a kontrolované studii u padesáti postmenopauzálních žen s osteopenií autoři zjistili, že jednorázové podání 5 mg zoledronátu stabilně snižuje kostní obrat a zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) po tři roky. Nyní bylo ukončeno dvouleté dvojité zaslepené prodloužení této studie, v němž nebyla podávána žádná další léčba. Prvotním cílem bylo sledovat změny ukazatelů kostního obratu – N-terminálního propeptidu prokolagenu I. typu (P1NP) a C-terminálního telopeptidu beta kolagenu I. typu (β -CTX). Druhotným výstupem byly změny BMD v bederní páteři, oblasti kyčle i celotělově. Střední hodnoty každého z obou laboratorních markerů zůstaly sníženy u skupiny se zoledronátem během celé studie ($p < 0,0001$ pro každý ukazatel). Po pěti letech byly střední hodnoty u aktivní skupiny (95% interval spolehlivosti) pro β -CTX o 277 ng/l (150–404) a pro P1NP o 28 ug/l (16–40) nižší, což odpovídá poklesu o 48 % a 45 %. BMD dosahovala ve skupině po zoledronátu vyšších hodnot ($p < 0,0001$ pro každé měřené místo). Po pěti letech tak BMD v aktivní skupině dosahovala o 4,2 % (1,1–7,2) vyšších hodnot v bederní páteři; o 5,3 % (2,7–7,9) vyšších hodnot v oblasti kyčle a o 2,7 % (1,1–4,2) vyšších hodnot celotělově. Tyto nálezy svědčí pro fakt, že antiresorpční účinek jednorázového podání zoledronátu v dávce 5 mg u postmenopauzálních žen přetrvává nejméně pět let. Je tedy oprávněné naplánovat studie posuzující antiresorpční účinek zoledronátu až při pětiletém intervalu dávek.