

# 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 Džúrik, DrSc., Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc, Olomouc

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

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

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

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

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

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

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

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

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

## 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:** GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

**Vychází 4x ročně.**

Povoleno Ministerstvem kultury ČR  
pod č. MK ČR 7352.

**ISSN 1211-3778**

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta

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

ze dne 9. 5. 1996.

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

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



## OBSAH

### PŮVODNÍ PRÁCE

- |  |           |
|--|-----------|
| <b>Změny metabolismu kostní tkáně u HIV pozitivních osob</b><br><i>V. Palička</i>  | <b>39</b> |
| <b>Porovnanie rizika osteoporotických fraktúr u postmenopauzálnych žien na Slovensku a v susedných krajinách</b><br><i>E. Némethová, Z. Killinger, J. Payer</i>                          | <b>44</b> |
| <b>Vliv jaterní regenerace na metabolismus kostí dospělých samců potkanů kmene Wistar</b><br><i>K. Doubková, I. Gradošová, K. Švejková, P. Živný, H. Živná, E. Čermáková, V. Palička</i> | <b>48</b> |
| <b>Rizikové faktory osteoporózy a význam FRAXu pre lekárov prvého kontaktu</b><br><i>S. Tomková, B. Suchá, P. Jackuliak</i>  | <b>53</b> |

### INFORMACE

- |                              |           |
|------------------------------|-----------|
| <b>Ze světové literatury</b> | <b>60</b> |
|------------------------------|-----------|

### ZPRÁVA

- |   |           |
|---|-----------|
| <b>PIO – Cenný informační nástroj pro klinické a vědecké pracovníky ve vaší zemi!</b> | <b>64</b> |
|---|-----------|

### Obrázek na titulní straně:

Pacient s dnou [foto z archivu prof. MUDr. Pavla Horáka, CSc.]

# 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 Peterlik, Wien, A

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

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

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

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

### PUBLISHER:



### Editorial office:

Trios Ltd.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

### DTP: SILVA Ltd.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

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



## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLE

- Metabolic bone disease in HIV-positive persons** 39  
*V. Palička*
- Comparison of fracture risk in postmenopausal women in Slovakia and the neighboring countries** 44  
*E. Némethová, Z. Killinger, J. Payer*
- Effect of liver regeneration on bone metabolism in adult male Wistar rats** 48  
*K. Doubková, I. Gradošová, K. Švejkovská, P. Živný, H. Živná, E. Čermáková, V. Palička*
- Risk factors for osteoporosis and the importance of FRAX for primary care physicians** 53  
*S. Tomková, B. Suchá, P. Jackuliak*

### INFORMATION

- News from around the world** 60

### NEWS

- PIO – A valuable information tool for clinicians and researchers in your country!** 64

**Cover page:** Patient with gout [file image prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.]

# Změny metabolismu kostní tkáně u HIV pozitivních osob

V. PALIČKA

*Osteocentrum, ÚKBD, Univerzita Karlova v Praze, LF v Hradci Králové a FN Hradec Králové*

## SOUHRN

**Palička V.: Změny metabolismu kostní tkáně u HIV pozitivních osob**

Poruchy metabolismu kostní tkáně jsou u HIV pozitivních osob velmi časté a vzhledem k narůstající prevalenci HIV pozitivních osob i jejich delšího přežití budou představovat v péči o tyto osoby vážný problém. Výskyt osteopenie a osteoporózy u HIV pozitivních je výrazně vyšší než u ostatní populace, na čemž se podílí jak samotná virová nálož, tak výrazně vyšší výskyt rizikových faktorů (nízká BMI, kouření, alkoholismus, malabsorpce, deficit vitamínu D, ko-infekce virovou hepatitidou, hypogonadismus a další). I samotná antiretrovirová terapie obvykle negativně ovlivní kostní metabolismus. Jsou doporučena screeningová vyšetření u osob s více než jedním rizikovým faktorem a adekvátní léčba. Ta mimo suplementace kalcia a vitamínu D (ve vyšších dávkách než u ostatní populace) představuje v současné době především podávání antiresorpční léčby, reprezentované alendronátem nebo zoledronátem. O ostatních léčebných přípravcích je v této indikaci prozatím nedostatek dat.

U HIV pozitivních osob se častěji vyskytuje nejen osteoporóza, ale i osteomalacie a avaskulární kostní nekróza.

*Klíčová slova: denzita kostního minerálu, fraktury, HIV*

## SUMMARY

**Palička V.: Metabolic bone disease in HIV-positive persons**

Metabolic bone diseases are very common in HIV-positive persons. Given the increasing prevalence of HIV-positive persons and their better survival, these disorders will pose a serious problem in caring for these patients. Osteopenia and osteoporosis are significantly more prevalent in HIV-positive persons than in the general population, due to both the viral load itself and significantly more prevalent risk factors (low BMI, smoking, alcohol abuse, malabsorption, vitamin D deficiency, viral hepatitis co-infection, hypogonadism and others). Also the retroviral therapy itself usually has a negative impact on bone metabolism. Screening and adequate therapy are recommended in persons with more than one risk factor. Apart from calcium and vitamin D supplements (at doses higher than in the general population), mainly antiresorptive drugs are currently administered, such as alendronate or zoledronate. There is a lack of information on the use of other drugs for these cases.

In addition to osteoporosis, osteomalacia and avascular necrosis are more frequently seen in HIV-positive persons.

*Keywords: bone mineral density, fractures, HIV*

*Osteologický bulletin 2013;18(2):39–43*

**Adresa:** prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Osteocentrum, ÚKBD, Univerzita Karlova v Praze, LF v Hradci Králové a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: palicka@lfhk.cuni.cz

Došlo do redakce: 23. 2. 2013

Přijato k tisku: 24. 6. 2013

## Úvod

S postupem času se mění pohled na sekundární metabolická onemocnění u pacientů s HIV. Tato infekce, která dříve vedla k relativně rychlému konci pacienta, se dnes z pozice „smrtné choroby“ přesouvá do pozice „chronického onemocnění“, což vede nejen k prodloužení života pacientů, ale současně k nárůstu sekundárních onemocnění. Mění se i věk pacientů, který se z dříve dominantního postižení mladších osob alespoň částečně přesouvá k lidem vyššího věku, který bývá spojen i s jinými chorobami. Pacienti s HIV jsou ve značné části postiženi i jinými stavy, které zvyšují riziko poruchy metabolismu kostní tkáně – často jsou asteničtí, malnutriční, s poklesem produkce pohlavních hormonů a dalšími rizikovými faktory.

Chronické zánětlivé onemocnění s dysregulací imunitních pochodů pochopitelně ovlivňuje i metabolismus kostní tkáně a zasahuje do mezibuněčných regulací. Výrazně negativní vliv na metabolismus kostní tkáně mohou mít také používané léky.

Tato kombinace vlivů vyvolává nutnost, aby i osteologie v České republice věnovala zvýšenou pozornost nemocným s HIV infekcí a postižení kostní tkáně u nich.

## Epidemiologie

**Stručná epidemiologická data o HIV onemocnění:**

Ke konci roku 2012 bylo v ČR registrováno celkem 1 469 žijících HIV pozitivních osob (občané ČR a cizinci s dlou-

hodobým pobytem v ČR – rezidenti). Tento počet systematicky narůstá (v roce 1995 celkem 186 osob, v roce 2000 394 osob, v roce 2005 610 osob a v roce 2010 1 178 osob). Jejich průměrný věk v čase mírně stoupá (v uvedených letech to bylo 33,8 roků, 34,6 roků, 37,1 roků a 38,6 roků), nyní činí 39,2 roků. Rozhodující část představují muži. Již od počátku se mezi HIV pozitivními vyskytovaly osoby vyššího věku, maxima se pohybují kolem 75 let. Přibývá osob s věkem nad 50 let, které v současnosti tvoří 14,7 % mužů a 8,4 % žen. Je pravdou, že počty nemocných (infikovaných) nepředstavují v ČR číselně významnou skupinu, nelze ji však v žádném případě přehlížet a je velký předpoklad, že těchto nemocných bude přibývat. V současné době je u nás asi 200 žijících pacientů s HIV/AIDS infekcí ve věku nad 50 let. Evidence přes veškerou snahu zdaleka není dokonalá, řada nemocných přerušuje dispenzarizaci, zmizí z evidence či odmítne další péči. *Tabulka 1* přehledně uvádí aktuální věk žijících pozitivních osob s uvedením mediánu a 25, resp. 75 kvartilu. Osoby s „odlehlou hodnotou věku“ jsou uvedeny jako jednotlivé body. Počet nových případů HIV infekce v ČR je v *grafu 1*. Ve výše uvedených číslech nejsou zachyceni cizinci s krátkodobým pobytem.

Se změnou struktury nemocných, prodlužující se délkou jejich života a stárnutím populace je předpoklad, že v USA bude v roce 2015 více než 50 % HIV pozitivních osob starších 50 let [1].

#### Epidemiologická data o výskytu osteopenie a osteoporózy u HIV/AIDS pozitivních osob:

V České republice nebyla dosud provedena studie, která by sledovala výskyt metabolických chorob kostí u HIV/AIDS nemocných osob, a vzhledem k výše uvedeným epidemio-

logickým údajům a malým počtům by pravděpodobně neměla dostatečnou vypovídající hodnotu. Naopak literární údaje ze světových databází jsou velmi četné a snížená kostní minerální hustota je považována za součást onemocnění již desetiletí. Je ale potřeba přiznat, že studie jsou značně heterogenní a výsledky velmi nejednotné. Údaje o incidenci osteopenie se pohybují od 36 % [2], přes 50–52 % [3,4] až k 78% výskytu [5]. Osteopenie se ne vzácně, ale relativně rychle u HIV nemocných může rozvinout v osteoporózu. Negrodo [3] sledovala 391 HIV pozitivních pacientů s opakovaným vyšetřením kostní minerální denzity. Ze 112 osob s původně normálním nálezem BMD během necelých sedmi let více než jedna třetina progredovala do osteopenie. Rychlost progresu byla velmi výrazně závislá na výchozí hodnotě BMD, čím nižší počáteční BMD (i v pásmu normálních hodnot), tím rychlejší progresu. Čtvrtina osteopenických pacientů během osmi let přešla do hodnot osteoporotických, s podobným rizikem – čím nižší výchozí hodnota, tím rychlejší progresu.

I údaje o výskytu osteoporózy u HIV pozitivních osob se výrazně liší, obdobně jako u osteopenie. Zcela ojedinělé jsou práce, které nenacházejí výskyt osteoporózy u HIV častější než u ostatní populace; obvyklé jsou údaje o více než trojnásobném výskytu. Rothmanová [6] uvádí prevalenci osteoporózy mezi HIV pozitivními osobami 15 %, což je 3,7× více než u osob stejného pohlaví a věku. Jiní nacházejí osteoporózu u 18 % infikovaných [1], 35 [2] či 36 % [5]. Obecně lze konstatovat, že výskyt osteoporózy stoupá s tíží klinických projevů základního onemocnění, s výskytem jiných rizikových faktorů, s horším výchozím stavem a samozřejmě s délkou choroby a věkem nemocných. I výskyt fraktur u HIV pozitivních osob je daleko vyšší než u ostatní populace a není vždy vázán na hodnoty BMD. Pro vznik

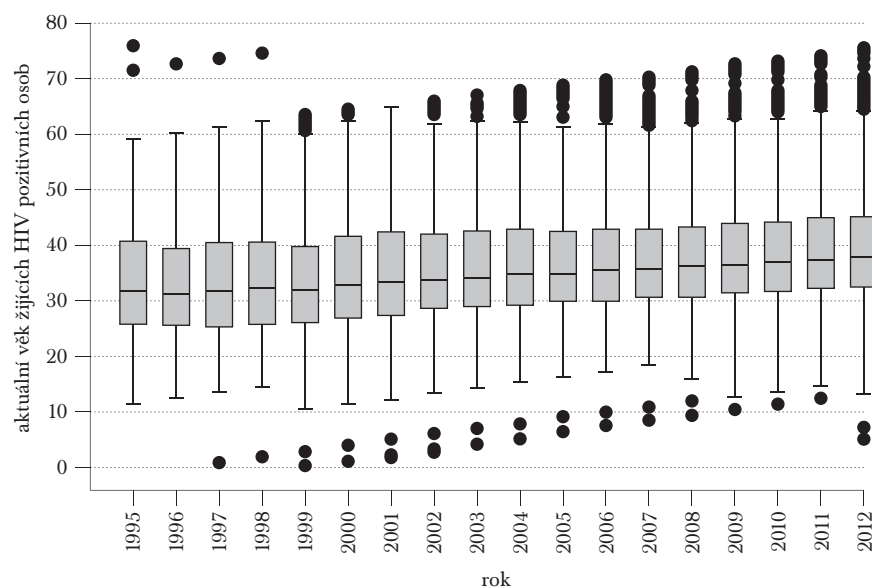
fraktur existuje u HIV pozitivních osob celá řada dalších rizikových faktorů.

Za významnou je nutné považovat skutečnost, že i děti infikované HIV mají nízkou kostní minerální hustotu. V aktuální studii, ve které holandská autoři sledovali celkem 66 dětí s průměrným věkem 6,7 roků (4,4–10,3), byl medián Z-skóre v bederní páteři  $-0,9$  ( $-1,6$  až  $-0,1$ ) a hodnota Z-skóre  $< -2,0$ , považovaná za osteopenii nebo osteoporózu se vyskytla u 8 % infikovaných dětí [7].

#### Patofyziologie

Faktory, které mohou přispívat k poklesu kostní minerální hustoty a poklesu kvality kostní tkáně s následným vznikem osteopenie, osteoporózy a fraktur při neadekvátních úrazových dějích, jsou jednak ty, které patří k obecným rizikovým faktorům, jednak specificky spojené s HIV pozitivitou či klinickým projevem AIDS. Patří k nim:

Tabulka 1  
Věk HIV/AIDS pozitivních osob v ČR



Tabulku laskavě poskytl RNDr. Marek Malý a RNDr. Vratislav Němeček, SZÚ.

- nízká tělesná hmotnost a nízká hodnota BMI. Malnutrice je u této skupiny nemocných častým jevem;
- zvýšená konzumace alkoholu a nikotinizmus ne vzácně provázejí některé podskupiny HIV pozitivních osob;
- nízká tělesná aktivita;
- hypogonadismus, ať již provázející stoupající věk či v návaznosti na malnutrici;
- chronická infekce a zánětlivé projevy. Jestliže jsme si dnes vědomi, že značná část regulačního mechanismu kostní tkáně je závislá na imunitních buňkách a na systému RANKL-RANK-OPG, je zřejmé, že infekce HIV musí ovlivnit i tyto mezibuněčné komunikace. Na experimentálním modelu transgenních potkanů s HIV-1 infekcí dokumentovala Vikulina [8] přinejmenším dva základní procesy, které narušují systém RANKL-RANK-OPG. Porušená ko-stimulace CD40/CD40L mezi B a T buňkami může vést ke vzniku zvýšené kostní resorpce. Navíc blok přechodu monocytů na makrofágy vede k většímu množství monocytů v kostní dřeni se zvýšenou produkcí M-CSF a tedy stimulací osteoklastických prekurzorů. B buňky u osob HIV pozitivních v tomto modelu vykazovaly specifický obrat ve svých funkcích: signifikantní pokles produkce OPG a zvýšenou produkci RANKL. Je pravděpodobné, že zvýšená populace aktivovaných dospělých B buněk u HIV je zodpovědná za zvýšenou produkci RANKL, zatímco klesající populace paměťových B buněk vede ke snížené produkci OPG. Souhrn těchto změn v T a B buňkách zvyšuje kostní resorpci za současného poklesu kostní novotvorby;
- zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů a interleukinů, jako jsou TNF- $\alpha$ , nebo IL-6, nebo IL-17;
- aktivované T buňky produkují speciální cytokin, zvaný SOFAT (Secreted Osteoclastogenic Factor of Activated T cells). Produkce tohoto cytokinu není závislá na kalcineurinové cestě (jako je tomu u RANKLu) a hraje roli především u lokálních zánětů [9]. Zdá se však, že negativní vliv SOFAT na zvýšenou kostní resorpci se může uplatňovat i u HIV infekce [6];
- jaterní onemocnění, případně ko-infekce hepatitidou C;
- nedostatek či deficit vitamínu D. Nedostatek vitamínu D je někdy označován za světovou epidemii a zdá se, že většina obyvatelstva je ohrožena větším či menším nedostatkem vitamínu D. Důvodů je mnoho – od nedostatečného příjmu potravou, typického například pro země našeho okruhu, přes vliv oděvu (náboženské zvyklosti), etnické rozdíly včetně barvy pleti, až po obecný odklon od slunění, většinou vyvolaný obavou z kožních nádorů. Prakticky všechny práce, které sledovaly saturaci vitamínem D u HIV pozitivních osob, konstatovaly jeho deficit, což ve světle výše uvedených skutečností není překvapující [10]. Deficit vitamínu D vede navíc k sekundární hyperparathyreóze s dalším poškozením kostní tkáně či vzniku osteomalacie;
- léčba vlastního onemocnění či přidružených chorob: mnohé léky mají nepříznivý vliv na kostní metabolismus a jejich podávání HIV pozitivním osobám zhoršuje stav kostní tkáně. Patří mezi ně léčba antiepileptiky, inhibitory protonové pumpy, ale především podávání kortikosteroidů. Glukokortikoidy-indukovaná osteoporóza je dlouho a dobře známou samostatnou entitou, a pokud nelze glu-

kokortikoidy vysadit, je její léčba velmi svízelná. U pacientů s HIV pozitivitou ne vzácně vede nejen k osteoporóze, ale i k osteonekrózám, například hlavice femuru [11].

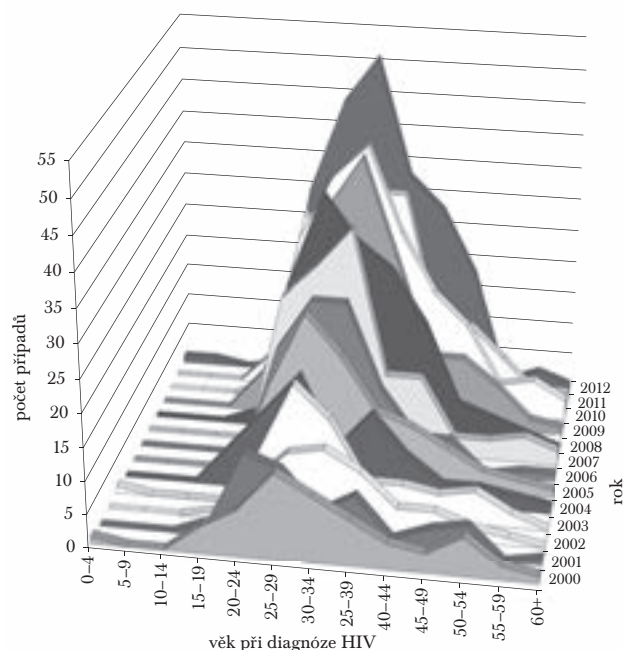
### Léčba HIV a kostní metabolismus

Rychlý vývoj léčivých přípravků neustále mění situaci nejen v léčbě HIV a AIDS nemocných, ale i ve vedlejších účincích, ke kterým nepochybně patří i negativní vliv na kostní tkáň. Od prvních léků na konci osmdesátých let (zidovudin, nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy) se situace kontinuálně mění. S vědomím určitého zjednodušení můžeme konstatovat, že základní lékové skupiny jsou:

- nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI);
- nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI);
- proteázové inhibitory (PI).

Léčba je zásadně kombinační, obvykle trojkombinací léků, což je daleko účinnější postup než monoterapie. Pro trojkombinaci je obvykle používán termín HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) a její efekt byl a je velmi výrazný. Je ale samozřejmě provázen negativními vedlejšími efekty – lipodystrofií, metabolickými poruchami včetně osteoporózy – a také vývojem rezistence. K léčbě se často přidává imunoterapie či cytostatika, objevují se léky z nových tříd, jako inhibitory integrázy, inhibitory maturace, inhibitory vstupu a další [12]. Téměř všechny tyto léky mají vliv i na

Graf 1  
Počty nových případů HIV infekce u občanů ČR a rezidentů podle roku diagnózy HIV a věku v době diagnózy



Graf laskavě poskytli RNDr. Marek Malý a RNDr. Vratislav Němeček, SZÚ.

kostní metabolismus, byť rozdílný. NRTI a PI ovlivňují kostní metabolismus rozdílným způsobem. Zidovudin (NRTI) aktivuje osteoklasty, zatímco tenofovir (rovněž NRTI) brzdí kostní mineralizaci. Proteázové inhibitory zasahují do mezibuněčných komunikací, blokují signalizaci RANKL, současně blokují diferenciaci osteoblastů, ale také snižují hydroxylaci vitamínu D [13]. Ve srovnání se zdravými osobami mají HIV pozitivní pacienti, užívající antiretrovirovou terapii obvykle již výchozí BMD nižší, a ta poklesne u většiny přípravků po nasazení terapie, především v počátečním několikaměsíčním období. Riziko zlomenin u pacientů s antiretrovirovou terapií je zvýšeno 2,4krát a u osob léčených PI asi 1,5krát. Metaanalýzy prokazují, že u žen na antiretrovirové terapii je výskyt osteopenie v bederní páteři a proximálním femuru asi ve 22 %, u neléčených HIV-pozitivních asi 14 %. U osob léčených PI je prevalence osteoporózy v bederní páteři a krčku femuru 7,3 %, u neléčených 4 % [13]. Nálezů jsou značně heterogenní, ani metaanalýzy nepřinášejí spolehlivá data, mimo jiné pro velmi rozdílné vstupní situace a velmi mnoho dalších vlivů na kostní metabolismus u HIV pozitivních osob. Některé proteázové inhibitory zasahují i do Wnt signalizace v kosti, například ritonavir zvyšuje produkci proteinů, které blokují Wnt signalizaci, a tím tlumí vznik a aktivitu osteoblastů [6]. Nelze přehlédnout ani nefrotoxicitu některých léků, což s sebou nese další ovlivnění kostního metabolismu. Patofyziologie ztráty kostní tkáně při léčbě HIV je komplexní. Většina léků vystupňuje kostní obrat, a tím i ztrátu kostní hmoty. Situace je zhoršována deficitem estrogenů, věkem pacientů a paradoxně i reaktivací imunitního systému s následným ovlivněním RANKL-RANK-OPG signalizace. Lze konstatovat, že u každého typu léčby musíme počítat s rizikem zhoršení kostního metabolismu, vliv každé lékové kombinace je ale jiný. Překvapivě pozitivní je zpráva holandských autorů [7], že kombinovaná terapie HIV pozitivních dětí může mít na vývoj kostní denzity naopak pozitivní efekt.

### Osteonekrózy

Avaskulární osteonekrózy jsou u HIV pozitivních osob nacházeny překvapivě často a mohou postihnout nejen hlavice femuru, ale i kolenní kloub či humerus [11,14]. Mezi tradiční rizikové faktory obecně patří podávání glukokortikoidů, masivní hypertriglyceridemie, chronická pankreatitida, kolagenní choroby, zvláště s přítomností antifosfolipidových protilátek a některé vzácnější choroby (např. m. Gaucher). První případ avaskulární osteonekrózy u HIV byl popsán v roce 1990 [11]; od té doby kazuistik výrazně přibýlo. Výskyt avaskulární nekrózy u HIV pozitivních osob má asi osminásobně vyšší incidenci než u zdravých a podle některých studií tento stav může postihnout až 5 % všech pacientů [14], jiní zvýšenou prevalenci nenalezli. Mezi rizikové faktory vzniku avaskulární nekrózy patří i antiretrovirová terapie, velmi častá je současná terapie glukokortikoidy a zvýšená konzumace alkoholu.

### Osteomalacie

Vzhledem k častějšímu deficitu vitamínu D u populace HIV pozitivních osob je očekávatelný také vyšší výskyt os-

teomalacie. Mimo nedostatek vitamínu D se na zvýšené incidenci osteomalacie ale podílejí i některé léky, především ty, které zasahují do metabolické aktivity cytochromoxidázového systému P450, zvláště těch isoforem, který pomáhá konverzi 25-OH vitamínu D na 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamín D. Tato metabolická cesta může být ovlivněna především non-nukleosidovými inhibitory reverzních transkriptáz a proteázovými inhibitory [6,14].

### Záchyt metabolických chorob kostí u HIV pozitivních a jejich léčba

Screening či pátrání po metabolické kostní chorobě a především osteoporóze u HIV pozitivních osob se v současné době doporučuje u [15]:

- osob starších 50let;
- postmenopauzálních žen;
- jedinců s frakturou po neadekvátním úrazovém ději;
- známek hypogonadismu;
- osob s pozitivní rodinnou anamnézou;
- nízkou BMI ( $\leq 19 \text{ kg/m}^2$ );
- deficitu vitamínu D;
- nízké pohybové aktivity;
- kuřáků;
- osob se zvýšeným příjmem alkoholu;
- dlouhodobého podávání steroidů.

Preferenčně by měla být denzita kostního minerálu vyšetřena u osob s výše uvedenými rizikovými faktory před nasazením antiretrovirové terapie. Je potřeba mít na paměti, že FRAX, který by byl jinak velmi vhodným screeningovým nástrojem, riziko vzniku osteoporózy u HIV pozitivních osob výrazně podhodnocuje.

Pokud je BMD v pásmu abnormálních hodnot, je potřeba vyloučit (a případně adekvátně léčit) jinou – sekundární – příčinu osteoporózy. Je-li důvodem HIV infekce, je vhodné doplnit vyšetření laterárním snímkem hrudní a bederní páteře a zahájit léčbu. Pokud je T-skóre v pásmu normálních hodnot a nejsou přítomny další rizikové faktory, doporučuje se opakovat měření BMD po 3–5 letech.

Při suspektní osteomalacii (poruchy vstřebávání potravy, absence slunění, tmavé zbarvení kůže, renální ztráty fosforu, ale i obezita, chronické renální onemocnění) je nezbytné vyšetřit hladinu 25-OH vitamínu D a koncentraci parathormonu, kalcia, fosforu a aktivitu alkalické fosfatázy v krevním séru; na suspektní osteonekrózu je třeba myslet především u osob s pokročilým stadiem onemocnění (zvláště při nízkých hodnotách CD4 a T-buněk), dlouhodobém podávání glukokortikoidů a u osob s drogovou závislostí (především při i.v. aplikacích).

Léčba osteomalacie je založena především na dostatečné suplementaci vitamínu D. Doporučují se vyšší dávky (4 000 IU/denně), především zpočátku, do dosažení dostatečných koncentrací v krevním séru (75 nmol/l a více).

V léčbě osteoporózy u HIV pozitivních osob lze použít prakticky všechny režimy, které jsou užívány u ostatních osteoporotických pacientů. Samozřejmostí je zajištění dostatečného příjmu kalcia a vitamínu D. Z lékových skupin je nejvíce zkušeností s použitím bisfosfonátů, především alendronátu v obvyklých dávkách, tedy 70 mg/týdně.

Klinických studií je však minimum a týkají se prozatím alendronátu a zoledronátu [16]. Hypoteticky bude možné prozkoumat i efekt ostatních lékových skupin, data však prozatím chybějí a je třeba mít na paměti, že ve většině případů dané lékové přípravky pro toto použití nemají oficiální registraci. U denosumabu je třeba zvláštní opatrnosti, vzhledem k potenciálnímu zásahu do imunitního systému, což se na druhé straně může ukázat i jako výhoda.

Monitorování terapie se neliší od ostatních situací, frekvence DXA kontrol je doporučována poněkud vyšší, obvykle za 1–2 roky.

*Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepcího rozvoje výzkumné organizace 00179906 a programem PRVOUK P37/11.*

## Literatura

- Waters L, Patterson B, Scourfield A, Hughes A, de Silva S, Gazzard B, Barton S, Asboe D, Pozniak A, Boffito M. A dedicated clinic for HIV-positive individuals over 50 years of age: a multidisciplinary experience. *Int J STD AIDS* 2012;23/8: 546–552.
- Tsai M-S, Hung Ch-Ch, Liu W-Ch, Chen K-L, Chen M-Y, Hsieh S-M, Sheng W-H, Sun H-Y, Shih TTF. Reduced bone mineral density among HIV-infected patients in Taiwan: prevalence and associated factors. *J Microbiol Immunol Infect* 2012, doi: 10.1016 (Ahead of print).
- Negredo E, Bonjoch A, Gómez-Mateu M, Estany C, Puig J, Perez-Alvarez N, Rosales J, di Gregorio S, del Rio L, Gómez G, Clotet B. Time of Progression to Osteopenia/Osteoporosis in Chronically HIV-Infected Patients: Screening DXA Scan. *PLoS One* 2012;7(10):e46031.
- Paccou J, Viget N, Legroux-Gérot I, Yazdanpanah Y, Cortet B. Bone loss in patients with HIV infection. *Joint Bone Spine* 2009;76(6):637–641.
- Garlassi E, Zona S, Vescini F, Domingues da Silva A, Berardi C, Orlando G, Carli F, Menozzi M, Santoro A, Mussini C, Guaraldi G. Tenofovir accelerates bone mass loss of the lumbar spine in the first years of menopause in HIV-infected women. *J Int AIDS Soc* 2012;15(6):18317.
- Rothman MS, Bessesen MT. HIV Infection and Osteoporosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Options. *Curr Osteoporosis Rep* 2012;10(4):270–277.
- Bunders MJ, Frinking O, Scherpbier HJ, van Arnhem LA, van Eck-Smit BL, Kuijpers TW, Zwinderman AH, Reiss P, Pajkrt D. Bone Mineral Density Increases in HIV-Infected Children Treated With Long-term Combination Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2013;56(4):583–586.
- Vikulina T, Fan X, Yamaguchi M, Roser-Page S, Zayzafoon M, Guidot DM, Ofotokun I, Weitzmann MN. Alterations in the immuno-skeletal interface drive bone destruction in HIV-1 transgenic rats. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107(31): 13848–13853.
- Rifas L, Weitzmann MN. A Novel T Cell Cytokine, Secreted Osteoclastogenic Factor of Activated T Cells, Induces Osteoclast Formation in a RANKL-Independent Manner. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3324–3335.
- Gedmintas L, Solomon DH: HIV and its effects on bone: a primer for rheumatologists. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(5):567–575.
- Goorney BP, Lacey H, Thurairajasingam S, Brown JDK. Avascular necrosis of the hip in a man with HIV. *Genitourin Med* 1990;66(6):451–452.
- Staňková M, Skokanová V. Historie a perspektivy antiretrovirové terapie infekce HIV/AIDS. *Remedia* 2007;17(2):175–180.
- De Carvalho EH, Gelenske T, Bandeira F, de Albuquerque MFPM. Bone mineral density in HIV-infected women taking antiretroviral therapy: a systematic review. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(2):133–142.
- Cotter AG, Powderly WG. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: Hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(3):501–515.
- Guidelines of the European AIDS Clinical Society, version 6, October 2011. [www.europeanaidsclinicalociety.org](http://www.europeanaidsclinicalociety.org).
- Cotter AG, Mallon PWG. Therapeutic Options for Low Bone Mineral Density in HIV-Infected Subjects. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9(2):148–159.

# Porovnanie rizika osteoporotických fraktúr u postmenopauzálnych žien na Slovensku a v susedných krajinách

E. NÉMETHOVÁ, Z. KILLINGER, J. PAYER

V. interná klinika, LF UK a Univerzitná nemocnica Bratislava, Ružinov, Slovensko

## SÚHRN

Némethová E., Killinger Z., Payer J.: **Porovnanie rizika osteoporotických fraktúr u postmenopauzálnych žien na Slovensku a v susedných krajinách**

V súčasnosti pozorujeme snahu o identifikáciu pacientov s vysokým rizikom osteoporotického fraktúry, nakoľko viac ako polovica týchto fraktúr vzniká u pacientov s osteopéniou. Za týmto účelom bol vyvinutý kalkulátor FRAX, ktorý vypočíta absolútne 10-ročné riziko fraktúr. FRAX sa zostavuje na základe epidemiologických dát danej krajiny. Pre krajiny s nedostupným vlastným modelom sa odporúča použiť model krajiny s podobnou epidemiologickou situáciou. Variabilita epidemiologických dát medzi krajinami však môže viesť k významným rozdielom v počte pacientov indikovaných na liečbu.

**Cieľ práce:** Porovnať podiel pacientov indikovaných na liečbu na základe rizika fraktúr počítaných slovenským FRAXom a FRAXom pre susedné krajiny.

**Súbor a metodika:** Hodnotili sme absolútne riziko fraktúr u 152 postmenopauzálnych žien stanovené slovenským FRAXom a FRAXom pre susedné krajiny a porovnali sme počet pacientov indikovaných na antiporotickú liečbu podľa kritérií NOF (National Osteoporosis Foundation) (t.j.  $\geq 20\%$  pre hlavnú osteoporotickú fraktúru, alebo  $\geq 3\%$  pre fraktúru krčka femuru).

**Výsledky:** Zistili sme štatisticky významný rozdiel medzi počtom pacientov, u ktorých bolo riziko vypočítané pomocou slovenského FRAXu v porovnaní s maďarskou, poľskou a českou verziou FRAX. Rozdiel medzi počtom pacientov spĺňajúcich kritériá NOF, u ktorých bolo 10-ročné riziko stanovované slovenskou a rakúskou verziou, nebol štatisticky významný.

**Záver:** Pri stanovení rizika fraktúr kalkulátorom FRAX a indikácii liečby na základe tohto rizika je nutné využívať kalkulátor kalibrovaný pre populáciu danej krajiny. Odlíšnosti v epidemiologickej situácii jednotlivých krajín môžu spôsobiť štatisticky významné rozdiely v počte pacientov indikovaných na liečbu.

*Kľúčové slová:* FRAX, riziko fraktúr, osteoporóza

## SUMMARY

Némethová E., Killinger Z., Payer J.: **Comparison of fracture risk in postmenopausal women in Slovakia and the neighboring countries**  
More than half of fragility fractures occur in patients with osteopenia and effort is given to identifying these high-risk patients. For this purpose, the FRAX tool was developed that calculates absolute 10-year fracture risks. The FRAX is calibrated to epidemiological data of each country. If it is not available for a specific country, the use of a surrogate country model with similar epidemiological data is recommended. Variability among several countries can lead to significant differences in patient counts in treatment initiation.

**Aim of the study:** To compare the proportion of patients indicated for antiosteoporotic treatment according to fracture risk assessed with the Slovak version of FRAX and FRAX versions for the neighboring countries.

**Patients and methods:** Fracture risk was assessed in 152 postmenopausal women with the Slovak version of FRAX and FRAX versions for the neighboring countries. The numbers of patients indicated for antiosteoporotic treatment were compared according to the National Osteoporosis Foundation criteria ( $\geq 20\%$  for major osteoporotic fracture or  $\geq 3\%$  for hip fracture).

**Results:** There was a statistically significant difference in the proportion of patients indicated for treatment according to fracture risks assessed with the Slovak FRAX and the Hungarian, Polish and Czech FRAX versions. The difference between the proportion of patients indicated for treatment according to fracture risks assessed with the Slovak and Austrian FRAX was not significant.

**Conclusion:** When assessing fracture risk with the FRAX and indicating treatment, it is necessary to use the FRAX calibrated to epidemiological data of the given country. Variability between countries can lead to statistically significant differences in patient counts indicated for antiosteoporotic treatment.

*Keywords:* FRAX, fracture risk, osteoporosis

*Osteologický bulletin 2013;18(2):44–47*

**Adresa:** MUDr. Eva Némethová, V. Interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovensko, email: lalcikova@gmail.com

Došlo do redakcie: 19. 2. 2013

Prijato k tisku: 28. 7. 2013

## Úvod

Počet osteoporotických zlomenín v Európe a USA je v súčasnosti najvyšší na svete a incidencia týchto fraktúr každoročne stúpa [1]. Na Slovensku sa pozoruje dlhodobý nárast počtu prípadov fraktúr proximálneho femuru, v roku 2007 sa zaznamenalo 5 890 prípadov u pacientov vo veku nad 50 rokov (13,6/10 000 obyvateľov). Prevalencia vertebrálnych fraktúr v Európskej populácii sa sledovala v rámci štúdie EVOS a priemerne sa zistila prevalencia 9,6–16,3 % u žien [2]. Vysoké riziko fraktúr sa preukázalo u pacientov s hodnotou kostnej hustoty v pásme osteopénie [3]. Viac ako polovica fraktúr vzniká hlavne u týchto pacientov, ktorí však nespĺňajú platné kritériá zahájenia antiporotickej liečby (t.j. T-skóre  $\leq -2,5$  v oblasti lumbálnej chrbtice, krčka femuru alebo prekonaná fraktúra). V súčasnosti pozorujeme snahu o identifikáciu vysokorizikových pacientov na základe ich rizikového profilu. Vypracovalo sa viacero kalkulátorov, z ktorých najkomplexnejší je nástroj FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) vyvinutý WHO.

Jeho pomocou je možné určiť na základe 12 nezávislých rizikových faktorov absolútne 10-ročné riziko hlavnej osteoporotickej fraktúry (fraktúra krčka femuru, vertebrálna fraktúra s klinickým prejavom, fraktúra proximálnej časti humeru, fraktúra predlaktia) a fraktúry krčka femuru [4].

Algoritmus FRAX-u je založený na metaanalýze primárnych dát z 12 prospektívnych populačných kohortových štúdií z celého sveta, z rôznych geografických oblastí a bol validovaný na 11 nezávislých kohortách s podobnou geografickou distribúciou. Veľkou výhodou FRAXu oproti iným podobným kalkulátorom je, že zahŕňa aj mortalitné dáta. Výsledné riziko fraktúry teda zahŕňa aj pravdepodobnosť pacienta fraktúry sa dožiť a tiež umožňuje aj zhodnotenie dopadu fajčenia alebo nízkeho BMI na riziko fraktúry, ale aj riziko smrti.

FRAX má však aj viaceré nevýhody, napr. nezahŕňa pády ani možnosť zadania hodnoty kostnej hustoty v oblasti lumbálnej chrbtice, a môže podhodnotiť, resp. nadhodnotiť riziko, ak je rozdiel T-skóre krčka femuru a lumbálnej chrbtice viac ako 1 smerodajná odchýlka. Nemôžeme ho použiť už u liečených pacientov či na monitoring liečby.

Veľkou výhodou FRAXu voči ostatným systémom je, že sa zostavuje špecificky vzhľadom na epidemiológiu osteoporózy a fraktúr danej krajiny. Od januára 2012 je k dispozícii aj kalkulátor pre Slovensko [5]. Ak pre niektorú krajinu nie je FRAX dostupný, odporúča sa používať kalkulátor krajiny s podobnou epidemiologickou situáciou [6]. Hodnoty rizika získané za použitia dát z inej krajiny však nemusia dostatočne správne odrážať situáciu v danej krajine. Pokiaľ by sme na základe vypočítanej hodnoty rizika frak-

túry plánovali indikovať liečbu, podiel liečených pacientov by mohol byť ovplyvnený použitím kalkulátora inej krajiny.

Interpretácia stanoveného rizika a jeho zohľadnenie pri indikácii antiresorbčnej liečby je však stále diskutovanou otázkou. National Osteoporosis Foundation (NOF) stanovila na základe analýzy efektivity nákladov intervenčný prah pre USA 20 % pre hlavnú osteoporotickú fraktúru a 3 % pre fraktúru krčka femuru [7].

## Ciele práce

Porovnať podiel pacientov, ktorí by boli indikovaní na antiporotickej liečbu na základe intervenčného prahu odporúčaného NOF, počítané pomocou FRAX kalkulátora pre slovenskú populáciu a populáciu susediacich krajín.

Tabuľka 1  
Charakteristika súboru (n = 152)

Vek	66,4 ± 8,7 rokov
BMI	27,45 ± 4,95 kg/m <sup>2</sup>
BMD krčiek femuru	0,631 ± 0,09 g/cm <sup>2</sup>
T-skóre krčiek femuru	-1,89 ± 0,75

Tabuľka 2  
Rizikový profil pacientov podľa FRAXu (%)

Rizikový faktor	Podiel pacientov s prítomným rizikovým faktorom
Prekonaná fraktúra (anamnesticky)	60,5 %
Fraktúra bedra u rodičov	1,30 %
Fajčenie	4,60 %
Užívanie glukokortikoidov (súčasná alebo predošlé užívanie perorálnej formy glukokortikoidov v dĺžke viac ako 3 mesiace, minimálne v dávke 5 mg prednisonu alebo ekvivalentnej dávke iného glukokortikoidu)	6,6 %
Reumatoidná artritída	9,20 %
Sekundárna osteoporóza	19,7 %
Alkohol (užívanie 3 a viac jednotiek alkoholu denne, 1 jednotka = 8 g alkoholu)	0 %

Tabuľka 3  
Hodnoty mediánu rizika fraktúr pre jednotlivé krajiny

	Slovensko	Česko	Rakúsko	Poľsko	Maďarsko	Nemecko
Hlavná osteoporotická fraktúra	13	11	14	6,9	10	9,8
Fraktúra krčka femuru	3,5	2,7	3,7	1,8	2,5	2,6

## Súbor a metodika

Do nášho súboru sme zahrnuli 152 postmenopauzálnych žien, ktoré boli po prvý krát odoslané na denzitometrické meranie kostnej hustoty do Osteocentra V. Internej kliniky na základe indikačných kritérií ISCD (International Society

for Clinical Densitometry) [8]. Pacientky neužívali antiporotickú liečbu. Priemerný vek súboru bol 66,4 rokov. Základnú charakteristiku súboru uvádza *tabuľka 1 a tabuľka 2*.

Všetky pacientky absolvovali denzitometrické meranie kostnej hustoty v oblasti krčka femuru. Hodnoty 10-ročného rizika sme stanovovali pomocou kalkulátora FRAX s použitím databáz pre Slovensko, Česko, Rakúsko, Maďarsko a Poľsko.

Z vypočítaných hodnôt sme stanovili počet pacientov, ktorí spĺňali indikačné kritériá na antiporotickú liečbu navrhované NOF (National Osteoporosis Foundation), a to riziko viac ako 20 % pre hlavnú osteoporotickú fraktúru a viac ako 3 % pre fraktúru krčka femuru. Počty pacientov indikovaných na antiporotickú liečbu podľa uvedenej hranice sme porovnali použitím štatistického testu Turkey-HSD.

## Výsledky

Priemerné hodnoty absolútneho 10-ročného rizika hlavnej osteoporotickkej fraktúry uvádza *graf 1* a fraktúry krčka femuru *graf 2*. Medián rizika fraktúr pre jednotlivé krajiny uvádza *tabuľka 3*.

Počty pacientov spĺňajúcich kritériá NOF pre liečbu pri použití rizika fraktúr kalkulovaného podľa jednotlivých krajín uvádza *graf 3*.

Pri porovnaní percentuálneho podielu pacientov spĺňajúcich kritériá NOF pre indikáciu liečby (t.j. 20 % pre hlavnú osteoporotickú fraktúru, alebo 3 % pre fraktúru krčka femuru) sme zistili štatisticky významný rozdiel medzi počtom pacientov, u ktorých bolo riziko vypočítané pomocou slovenského FRAXu v porovnaní s maďarskou, poľskou a českou verziou FRAX (*tabuľka 4*). Rozdiel medzi počtom pacientov spĺňajúcich kritériá NOF, u ktorých bolo 10-ročné riziko stanovované slovenskou a rakúskou verziou, nebol štatisticky signifikantný.

## Diskusia

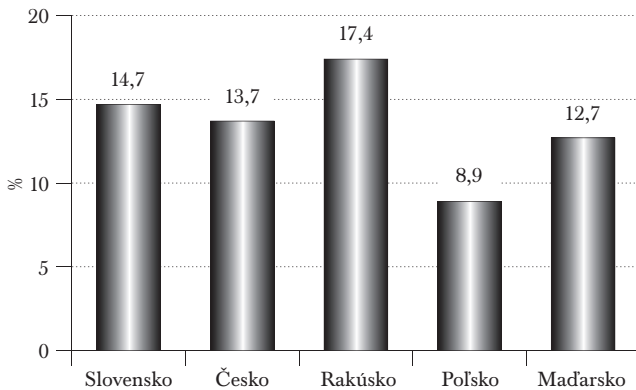
V súčasnosti pozorujeme snahu o komplexné posúdenie rizika osteoporotickkej zlomeniny. Za týmto účelom bol vyvinutý kalkulátor FRAX, ktorý stanovuje absolútne 10-ročné riziko fraktúr a zohľadňuje aj epidemiologickú situáciu jednotlivých krajín. Dá sa preto predpokladať rozdiel v riziku pacientov pre jednotlivých pacientov v závislosti od databázy tej ktorej krajiny.

Nie všetky krajiny majú však dostupný kalkulátor FRAX kalibrovaný na ich epidemiologickú situáciu. Rozdiely medzi jednotlivými krajinami môžu viesť k významne odlišným hodnotám rizika fraktúr pri použití FRAXu kalibrovaného pre inú krajinu.

Pri porovnávaní modelu pre USA a Veľkú Britániu a tiež odporúčaní oboch krajín na rovnakom súbore postmenopauzálnych žien sa zistil až 27% rozdiel počtu pacientov indikovaných na liečbu [9]. Tento rozdiel je daný jednak odlišnými epidemiologickými údajmi, ako aj vyšším rizikom fraktúr bedra v americkej populácii [10], na druhej strane je značný rozdiel aj medzi indikačnými kritériami terapie v oboch krajinách. V USA je antiporotická liečba indikovaná u pacientov s BMD v pásme osteoporózy alebo s pred-

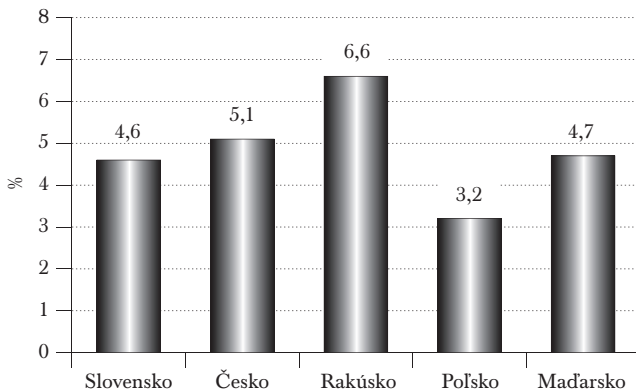
Graf 1

Priemerné hodnoty rizika hlavnej osteoporotickkej fraktúry pre jednotlivé krajiny



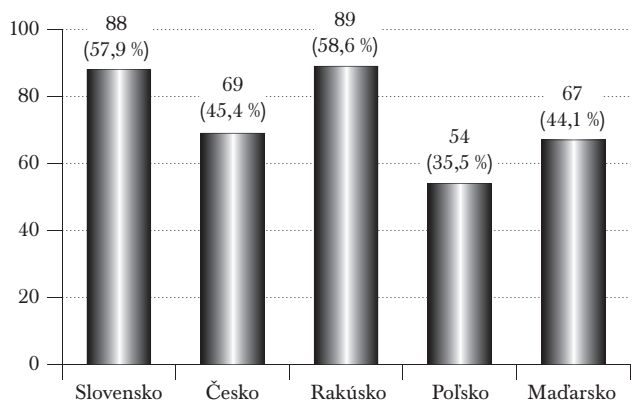
Graf 2

Priemerné hodnoty rizika fraktúry krčka femuru pre jednotlivé krajiny



Graf 3

Počet pacientov spĺňajúcich kritériá liečby odporúčané NOF



šlou fraktúrou, ako aj u pacientov spĺňajúcich kritériá NOF (t.j. riziko hlavnej osteoporotickej fraktúry  $\geq 20\%$ , alebo riziko fraktúry krčka femuru  $\geq 3\%$ ). Vo Veľkej Británii je indikačný prah odvodený od rizika hlavnej osteoporotickej fraktúry ekvivalentného riziku pacienta s predošlou fraktúrou v rôznych vekových skupinách.

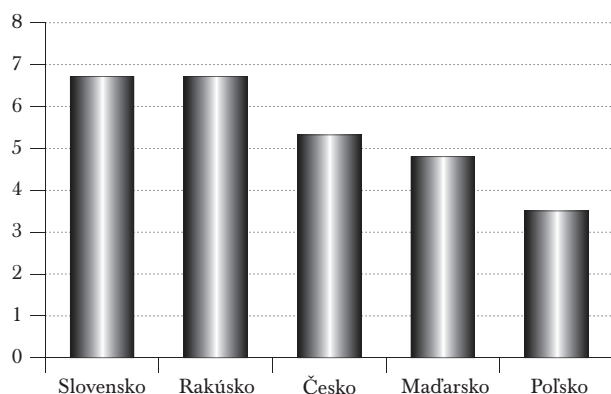
V našom súbore sme zistili rozdiely medzi podielom pacientov indikovaných na liečbu pri zohľadnení rizika fraktúr počítaného podľa rôznych národných FRAX modelov. Pri porovnávaní priemerného rizika hlavnej osteoporotickej fraktúry, ako aj fraktúry krčka femuru medzi jednotlivými krajinami sme pozorovali najmenšie rozdiely medzi Slovenskom a Českom, Slovenskom a Maďarskom (graf 1 a 2). Tieto môžu byť spôsobené historickou a geografickou blízkosťou krajín. Napriek tomu pri zhodnotení podielu pacientov vhodných na liečbu za použitia prahu odporúčaného NOF sme zistili štatisticky významné rozdiely medzi Slovenskom a Maďarskom, Českom a Poľskom.

Každý pacient z nášho súboru s rizikom hlavnej osteoporotickej fraktúry nad  $20\%$  mal riziko fraktúry krčka femuru nad  $3\%$ . Z toho vyplýva, že odlišné počty pacientov indikovaných na liečbu podľa jednotlivých FRAX modelov sú v našom súbore podmienené odlišnosťou rizika fraktúry krčka femuru medzi krajinami. Zistili sme štatisticky nevýznamný rozdiel medzi rakúskym a slovenským modelom FRAX v identifikácii vysokorizikových pacientov. Táto podobnosť je podmienená podobnou epidemiológiou fraktúr bedra v oboch krajinách.

Tabuľka 4  
Podiel pacientov spĺňajúcich kritériá NOF pre indikáciu liečby pri prepočte podľa jednotlivých krajín

Slovensko	Česko	Maďarsko	Rakúsko	Poľsko
57,20 %	45,40 %	44,10 %	58,60 %	35,50 %
	$p < 0,005$	$p < 0,005$	$p > 0,05$	$p < 0,005$

Graf 4  
10-ročné riziko fraktúr bedra u žien po 65 roku života s T-skóre  $-2,5$  SD a prekonanou fraktúrou (modifikované podľa Kanis JA et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int 2012)



Naše výsledky korelujú so zistenými rozdielmi medzi 10-ročným rizikom fraktúry bedra u 65 ročných žien s T-skóre  $-2,5$  SD v oblasti krčka femuru v jednotlivých krajinách publikovanými Kanisom a kol. [4] (graf 4), podobné dáta pochádzajú aj od českých autorov Štěpán J. a kol [11].

Variabilita epidemiologických dát medzi krajinami a významné rozdiely medzi hodnotami rizika fraktúr pri použití FRAXu pre rôzne krajiny potvrdzuje význam použitia FRAXu pre populáciu každej krajiny. Bez vlastného modelu je výrazne obmedzená možnosť presného stanovenia rizika fraktúr a rozdiely aj medzi krajinami, ktoré sú si historicky príbuzné, zdieľajú rovnaké geografické pásmo či dokonca štátne hranice, môže byť značný. Ešte aj tak zdanlivo príbuzné krajiny ako Slovensko a Česko, ktoré spájajú dlhé a významné obdobia spoločnej histórie, sa môžu výrazne odlišovať v epidemiológii rizika osteoporotických fraktúr. Štatisticky signifikantné rozdiely v počte pacientov indikovaných na liečbu podľa FRAXu môžu existovať teda aj v susedných krajinách, čo môže byť podmienené odlišnosťou epidemiologických dát, ako aj metodickým bias pri ich zbere pre potreby konštrukcie národného FRAX modelu.

## Záver

Pri stanovení rizika fraktúr kalkulátorom FRAX a indikácii liečby na základe tohto rizika je nutné využívať kalkulátor kalibrovaný pre populáciu danej krajiny. Odlišnosti v epidemiologickej situácii jednotlivých krajín môžu spôsobiť štatisticky významné rozdiely v počte pacientov indikovaných na liečbu.

Dôležitým faktorom, ktorý je potrebné v každej krajine zohľadniť, je pochopiteľne ekonomická situácia a "ochota platiť" za antiporotickú liečbu. Použitie intervenčného prahu odporúčaného NOF pre krajiny s odlišnou ekonomickou situáciou ako v USA, by mohlo byť ekonomicky neúnosné.

## Literatúra

- Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2008;22(5):671–685.
- Payer J, Killinger Z a kol. Osteoporóza. Bratislava, Herba 2012; s 264.
- Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture risk incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 2004;34:195–202.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int (in press) DOI 10.1007/s00198-012-2074-y.
- Masaryk P. Hodnotenie rizika osteoporotických zlomenín v primárnej starostlivosti. Rheumatologia 2012;26(3):127–133.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Development and use of FRAX in osteoporosis. Osteoporosis Int (2010) 21;suppl2: 407–413.
- National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington DC, National Osteoporosis Foundation 2010; p 38.
- Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, Kalkwarf HJ, Langman CB, Plotkin H, Rauch F, Zemel BS, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Silverman S. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. Bone 2008;43(6): 1115–1121.
- Bolland MJ, Grey A. Disparate outcomes from applying UK and US osteoporosis treatment guidelines. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1856–1860.
- Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgstrom F, Strom O, McCloskey E. FRAX and its application to clinical practice. Bone 2009;44:734–743.
- Štěpán J, Vaculík J, Pavelka K et al. Hip Fracture Incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a Basis of the Country-Specific FRAX Model: Calcific Tissue Int 2012;90(5):365–372.

## Vliv jaterní regenerace na metabolismus kostí dospělých samic potkanů kmene Wistar

K. DOUBKOVÁ<sup>1</sup>, I. GRADOŠOVÁ<sup>1</sup>, K. ŠVEJKOVSKÁ<sup>1</sup>, P. ŽIVNÝ<sup>1</sup>,  
H. ŽIVNÁ<sup>2</sup>, E. ČERMÁKOVÁ<sup>3</sup>, V. PALIČKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN, Univerzita Karlova, Hradec Králové,

<sup>2</sup>Vivárium a Radioizotopové laboratoře, LF, Univerzita Karlova, Hradec Králové,

<sup>3</sup>Oddělení výpočetní techniky, LF, Univerzita Karlova, Hradec Králové

### SOUHRN

Doubková K., Gradošová I., Švejkovská K., Živný P., Živná H., Čermáková E., Palička V.: **Vliv jaterní regenerace na metabolismus kostí dospělých samic potkanů kmene Wistar**

**Cíl práce:** Cílem této práce bylo zjistit, zda regenerace jater (po provedení 70% hepatektomie) ovlivňuje metabolismus kostní tkáně u zdravých dospělých samic potkanů kmene Wistar.

**Materiál a metody:** Potkani byli rozděleni do 5 skupin po 8 zvířatech. První skupinu (KO) tvořila kontrolní zvířata bez břišní operace. Zvířatům ve druhé (24LAP) a třetí (24PH) skupině byla provedena laparotomie, resp. 70% hepatektomie a byla vykřvena 24h po zákroku. Zvířatům ve čtvrté (72LAP) a páté skupině (72PH) byla provedena laparotomie, resp. 70% hepatektomie a byla vykřvena 72h po zákroku. V získaném séru byly metodou ELISA stanoveny koncentrace markerů kostní tvorby: aminoterminální propeptid prokolagenu typu I (PINP) a osteokalcin (OC), dále marker kostní resorpce: karboxylterminální telopeptid kolagenu I (CTx).

**Výsledky:** Ve skupinách 24PH a 72PH byla v porovnání s kontrolou naměřena nesignifikantně snížená hladina PINP, u skupiny 72PH byla ve srovnání se skupinou 72LAP signifikantně zvýšená hladina CTx. Laparotomie neměla na koncentraci markerů u žádné ze sledovaných skupin vliv.

**Závěr:** Výsledky tohoto experimentu naznačují, že po provedení 70% hepatektomie dochází ke zvýšené resorpci kostní tkáně. Změny hodnot markerů kostní tvorby jsou nesignifikantní.

*Klíčová slova: jaterní regenerace, parciální hepatektomie, kostní markery*

### SUMMARY

Doubková K., Gradošová I., Švejkovská K., Živný P., Živná H., Čermáková E., Palička V.: **Effect of liver regeneration on bone metabolism in adult male Wistar rats**

**Objective:** The study aimed at determining whether liver regeneration (after 70% partial hepatectomy) influences bone metabolism in healthy adult male Wistar rats.

**Material and methods:** Rats were distributed into 5 groups of 8 animals each. The first group were controls with no abdominal surgery. Animals in the second (24LAP) and third (24PH) groups underwent laparotomy and 70% partial hepatectomy, respectively, and were sacrificed 24 hours after the procedure. Animals in groups four (72LAP) and five (72PH) underwent laparotomy and 70% partial hepatectomy, respectively, and sacrificed 72 hours after the procedure. ELISA was used to determine the bone formation markers pro-collagen type I N-terminal propeptide (PINP) and osteocalcin and the bone resorption marker C-terminal telopeptide of type I collagen (CTx) in the obtained serum.

**Results:** The 24PH and 72PH groups had nonsignificantly decreased PINP levels as compared with controls; the 72PH group had a significantly increased CTx level as compared with 72LAP group. Laparotomy had no effect on marker concentration in any of the groups.

**Conclusion:** The results suggest increased bone resorption following 70% partial hepatectomy. Changes in bone formation markers are not significant.

*Keywords: liver regeneration, partial hepatectomy, bone markers*

*Osteologický bulletin 2013;18(2):48–52*

**Adresa:** Ing. Kristýna Doubková, Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: doubkova.kristyna@gmail.com

Došlo do redakce: 26. 11. 2012

Přijato k tisku: 28. 6. 2013

## Úvod

Játra hrají významnou úlohu v mnoha metabolických pochodech organismu. Jsou odpovědná za metabolismus, syntézu, ukládání i opětovnou redistribuci cukrů, tuků, bílkovin i některých vitamínů. Produkují velké množství sérových proteinů včetně mnoha enzymů a kofaktorů [1]. V reakci na poškození či parciální hepatektomii (PH) disponují játra velkou regenerační schopností. Jasně to ukázali již v roce 1931 Higgins a Anderson na potkanech. Poté, co jim chirurgicky odstranili dvě třetiny jater, sledovali, jak rychle se odejmutá tkáň obnoví. Celý regenerační proces trval přibližně jeden týden [2]. Obnova jater probíhá dvěma různými způsoby. Prvním je klasický vývoj z kmenových a progenitorových buněk, kdy jsou hepatocyty i jiné typy jaterních buněk vytvářeny z buněk kostní dřeně [3,4]. Druhý je potom spíše hyperplastický proces, během něhož dochází k replikaci téměř všech zbylých zralých a funkčních buněk [5]. Parciální hepatektomie či poškození jater spouští několik signálních cest. Díky nim, přibližně 95 % jaterních buněk, které byly předtím v klidovém stavu (fázi G0), přechází přes fázi G1 do S-fáze buněčného cyklu. To vede ke zvýšené syntéze DNA a následnému dělení buněk. U potkanů se podíl nově vzniklé DNA začíná zvyšovat asi 12 hodin po parciální hepatektomii. Vrchol syntézy nastává přibližně 24 hodin po PH. (U neparenchymálních buněk je to o něco později.) Většina tkáně je obnovena do 3 dnů po zákroku, celá jaterní hmota potom do pěti až sedmi dnů [6] (obr. 1).

Kost je metabolicky velmi aktivní orgán podléhající neustálé přestavbě. Starší kostní tkáň je aktivitou osteoklastů odbourávána a resorbována, aktivované osteoblasty syntetizují kostní matrix, která je následně mineralizována [7]. Na

různé podněty reaguje kostní metabolismus velmi pružně a rychle. Například na změny sérových koncentrací PTH či vápníku odpovídá v řádu minut a hodin [8,9].

Pro monitorování kostního metabolismu jsou využívány především ukazatele obratu organické složky kosti, jako je aminoterminální propeptid prokolagenu typu I (PINP), osteokalcin (OC) a C terminální telepeptid kolagenu I (CTx).

Aminoterminální propeptid prokolagenu typu I vzniká odštěpením N-terminální části prokolagenu během přeměny prokolagenu na kolagen. Ač není zcela specifický pro kost, přesto se ve studiích na potkanech ukázal jako vhodný marker k posouzení kostní novotvorby. Jeho koncentrace v séru dobře koreluje s expresí genů, spojených s tvorbou kosti a následnou změnou kostní hustoty [10,11,12,13].

Osteokalcin je druhý nejhojnější protein kostní matrix. Některé studie jej považují nejen za marker kostní tvorby, ale také resorpce. Jelikož je vázán v kostní matrix, může být uvolňován do cirkulace i během odbourávání kosti [14].

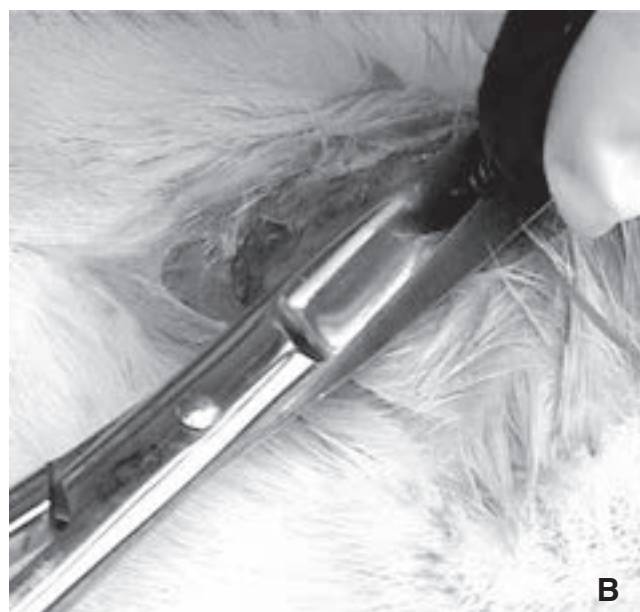
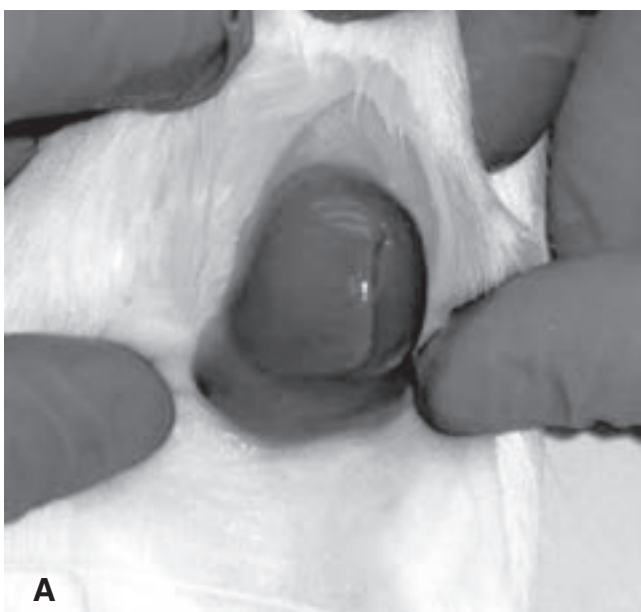
C-terminální telepeptid kolagenu I je krátký aminokyselinový řetězec, pocházející z nehelikálního konce molekuly kolagenu. Během degradace kolagenu je uvolňován z kostní hmoty, a je tedy možné považovat jej za marker kostní resorpce [15,16].

Kostní tkáň je ovlivňována mnoha faktory, mezi které patří již zmíněné změny v sérových koncentracích vápníku a PTH, podávání glukokortikoidů [17] a dalších typů léků [18,19], dále např. imobilizace či malabsorpce [20,21]. Cílem této práce bylo zjistit, do jaké míry je kost ovlivněna také masivní regenerací jater po provedení 70% hepatektomie. Účast na regeneraci poškozených tkání, např. svalů, mozku a především jater, byla totiž dosud v literatuře připi-

Obr. 1

Provedení parciální hepatektomie u potkana kmene Wistar.

Po provedení laparotomie se tlakem vybaví jaterní laloky (A), provede se podvaz, odstranění laloků nad podvazem (B), sešítí operační rány po vrstvách



sována pouze buňkám kostní dřevě [22,23,24]. Tímto experimentem byla otevřena otázka, zda se těchto regeneračních procesů neúčastní také jiné složky kostní tkáně.

## Materiál a metody

Protokol pokusu byl schválen Odbornou komisí na ochranu zvířat proti týrání LF UK v Hradci Králové. K pokusu byli použiti dospělí samci potkanů kmene Wistar (Biotest, s. r. o., Konárovice, ČR). Chováni byli ve viváriu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové (LF UK HK), umístěni po 4 v plastových klecích za standardních podmínek (12 hodin světlo a 12 hodin tma, teplota  $22 \pm 2$  °C, vlhkost vzduchu 30–70 %). Krmeni byli standardně laboratorní dietou (ST-1, VELAS, a. s., Lysá nad Labem, ČR) a pitnou vodou *ad libitum*.

Potkani byli rozděleni do pěti skupin po osmi zvířatech. První skupinu (KO) tvořila kontrolní zvířata bez břišní operace. Zvířatům ve druhé skupině (24LAP) byla provedena laparotomie a byla usmrcena 24h po zákroku. Ve třetí skupině (24PH) byla zvířatům provedena 70% hepatektomie a byla usmrcena 24h po zákroku. Zvířatům ve čtvrté (72LAP) a páté skupině (72PH) byla provedena laparotomie, resp. 70% hepatektomie a byla usmrcena 72h po zákroku. Usmrcení bylo provedeno odběrem krve z bifurkace břišní aorty. Operační zákroky i usmrcení všech potkanů proběhlo v éterové anestezii.

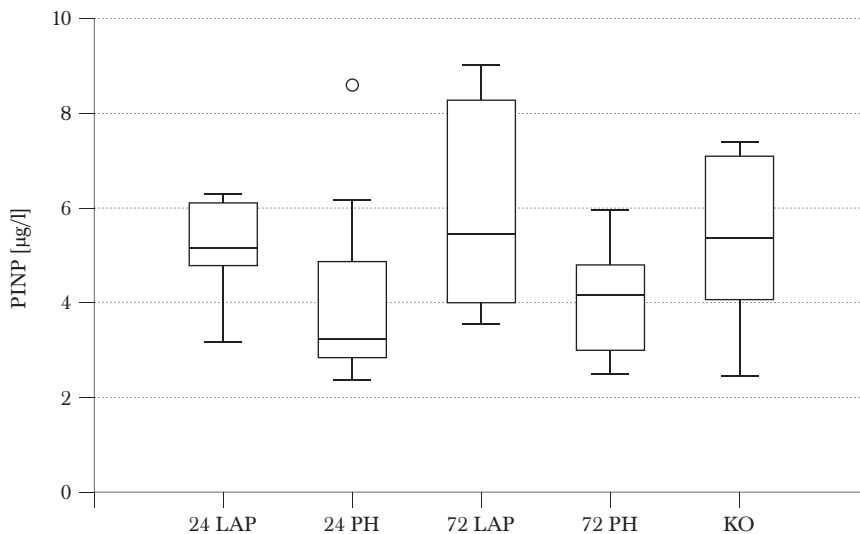
Z odebrané krve bylo získáno krevní sérum. V něm byly metodou ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) stanoveny koncentrace markerů kostního obratu: aminoterminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP,  $\mu\text{g/l}$ , Immunodiagnostic Systems Ltd.) a MID-osteokalcinu (OC,  $\mu\text{g/l}$ , Immunodiagnostic Systems Ltd.) jako ukazatelů kostní tvorby a karboxyterminálního oktapeptidu kolagenu I (CTx,  $\mu\text{g/l}$ , Immunodiagnostic Systems Ltd.) jako markeru kostní resorpce.

Statistická analýza naměřených hodnot kostních markerů byla provedena pomocí programu NCSS 2007 (Number Cruncher Statistical System, Kaysville, Utah, USA) Kruskal Wallisovou neparametrickou ANOVOU a následným mnohonásobným porovnáním s použitím Bonferroniho korekce. Výsledky byly vyjádřeny jako medián, 25. a 75. percentil. Hodnota  $p < 0,05$  byla považována za statisticky významnou.

Graf 1

Porovnání sérové koncentrace markeru kostní tvorby aminoterminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP) mezi jednotlivými skupinami zvířat.

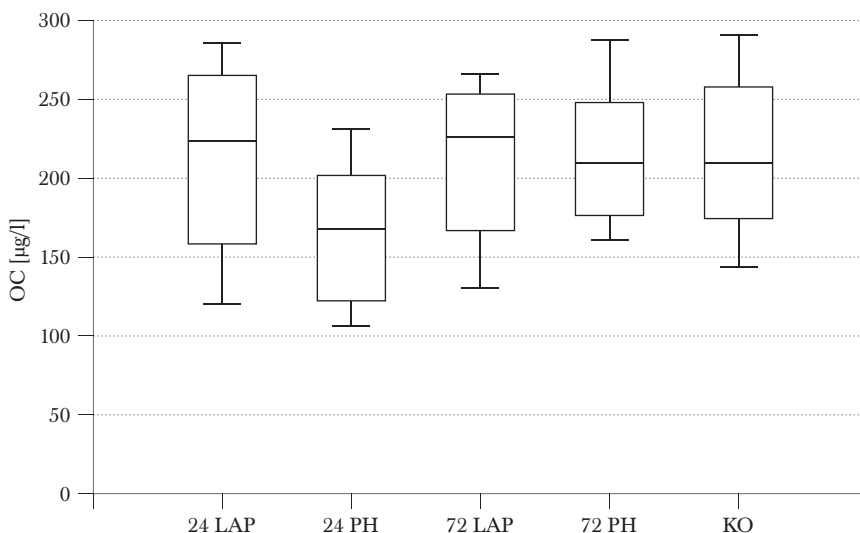
24LAP – skupina po laparotomii, PINP měřen 24h po zákroku;  
24PH – skupina po parciální hepatektomii, PINP měřen 24h po zákroku;  
72LAP – skupina po laparotomii, PINP měřen 72h po zákroku;  
72PH – skupina po parciální hepatektomii, PINP měřen 72h po zákroku;  
KO – kontrolní skupina bez břišní operace



Graf 2

Porovnání sérové koncentrace markeru kostního obratu osteokalcinu (OC) mezi jednotlivými skupinami zvířat.

24LAP – skupina po laparotomii, PINP měřen 24h po zákroku;  
24PH – skupina po parciální hepatektomii, PINP měřen 24h po zákroku;  
72LAP – skupina po laparotomii, PINP měřen 72h po zákroku;  
72PH – skupina po parciální hepatektomii, PINP měřen 72h po zákroku;  
KO – kontrolní skupina bez břišní operace



## Výsledky

Při porovnání hladin PINP ve skupinách po chirurgickém zákroku a v kontrolní skupině se koncentrace tohoto markeru statisticky významně nelišila. Nicméně jak skupina 24PH, tak i skupina 72PH vykazovala nesignifikantní pokles hladin PINP ve srovnání s kontrolní skupinou (KO) a skupinami po laparotomii (24LAP a 72LAP) (graf 1).

Také koncentrace OC byla ve skupině 24PH nesignifikantně snížena vůči skupině KO. Skupina 72PH se ve srovnání s kontrolní skupinou a skupinou 72LAP takřka nezměnila. Ani u dalších měřených skupin nebyla zjištěna signifikantní změna hladin OC (graf 2).

Ve skupině 72PH byla vůči skupině 72LAP statisticky významně zvýšena koncentrace CTx. Při srovnání skupiny 72PH s kontrolní skupinou se hladina CTx zvýšila nesignifikantně. Ve skupinách KO, 24LAP a 24PH se koncentrace markeru téměř nelišila (graf 3).

## Diskuze

Cílem této práce bylo stanovit, do jaké míry je kost ovlivněna masivní jaterní regenerací. Na zdravých potkanech kmene Wistar byla provedena 70% hepatektomie nebo laparotomie. Laparotomie nezměnila hladinu žádného ze sledovaných markerů kostního obratu. U potkanů po parciální hepatektomii, těžkém operačním traumatu s nutností významné regenerace, byly změny v koncentraci kostních markerů nalezeny, avšak většinou pouze nesignifikantní.

Hladina markeru kostní tvorby PINP byla nesignifikantně snížena po 24 i 72 hodinách. Zdá se tedy, že po parciální hepatektomii je tvorba nové kostní tkáně modifikována tak,

aby nebránila, či lépe podpořila jaterní regeneraci. Tvorba prokolagenu v osteoblastech může být částečně utlumena. Zároveň je ale možné, že prokolagen nutný pro tvorbu kosti je spotřebován při regeneraci jater.

Koncentrace CTx, markeru kostní resorpce, byla zvýšena, ale až ve skupině usmrčené po 72 hodinách. Potkan je schopen velice rychle (za tři dny) obnovit většinu své jaterní tkáně [6]. Je tedy možné, že pro nedostatek jiného stavebního materiálu dojde také k resorpci kostní hmoty.

Osteokalcin, který je většinou považován za marker kostní tvorby, byl shodně s PINP nesignifikantně snížen po 24 hodinách. Avšak ve skupině usmrčené po 72 hodinách jeho hladina opět odpovídala kontrolní skupině. Podle Ivaska et al. je OC markerem nejen kostní tvorby, ale i resorpce. Je totiž vázán na hydroxyapatit kostní matrix, a může tedy být uvolňován do cirkulace také během odbourávání kosti. Pokud je kostní tkáň 72 hodinách po PH odbourávána, jak ukazují zvýšené koncentrace CTx, mohlo by to vést také k opětovnému zvýšení OC.

## Závěr

Samcům potkanů kmene Wistar byla provedena laparotomie či 70% hepatektomie a následně (po 24 a 72 hodinách) stanoveny markery kostního obratu. Laparotomie neměla na koncentraci markerů žádný vliv. U potkanů po parciální hepatektomii byla naměřena nesignifikantně snížená hladina markeru kostní tvorby PINP a po 72 hodinách ve srovnání se skupinou 72LAP signifikantně zvýšená hladina markeru kostní resorpce CTx.

Výsledky získané v tomto experimentu naznačují, že po provedení 70% hepatektomie dochází ke zvýšené resorpci kostní tkáně. K potvrzení našich výsledků bude nutno další studium této problematiky.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906.*

## Literatura

- Zakim D, Boyer TD. Hepatology: A textbook of liver disease. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Saunders 2003; pp 31–48.
- Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. Arch Pathol 1931;12:186–202.
- Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. Science 1999;284:1168–1170.
- Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. Nat Med 2000;6:1229–1234.
- Taub R. Liver regeneration: From myth to mechanism. Nature 2004;5:836–847.
- Grisham JW. A morphologic study of deoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in regenerating rat liver: autoradiography with thymidine-H. Cancer Res 1962;22:842–849.
- Palička V, Živný P, Friedecký B. Patobiochemie kostního metabolismu a možnosti sledování metabolického obratu kostní tkáně. Prakt Gyn 2003;2:6–7.

Graf 3

Porovnání sérové koncentrace markeru kostní resorpce karboxyterminálního telopeptidu kolagenu I (CTx) mezi jednotlivými skupinami zvířat.

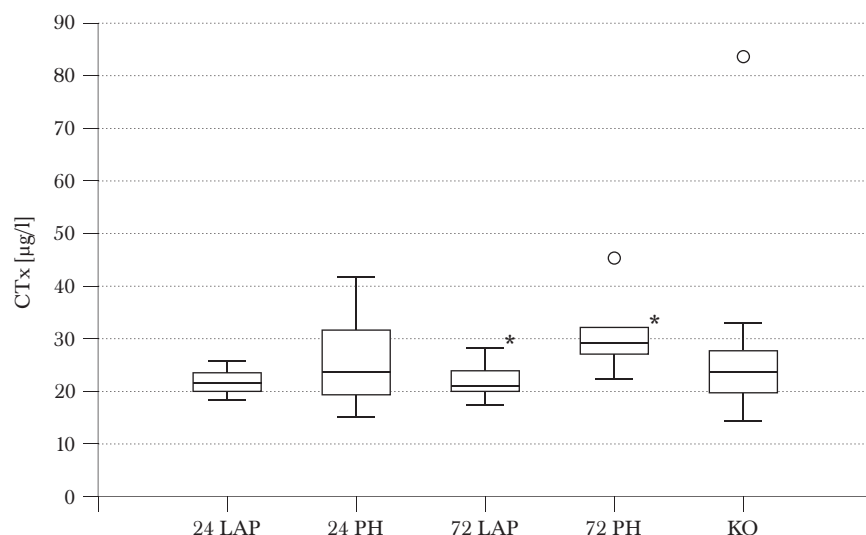
24LAP – skupina po laparotomii, PINP měřen 24h po zákroku;

24PH – skupina po parciální hepatektomii, PINP měřen 24h po zákroku;

72LAP – skupina po laparotomii, PINP měřen 72h po zákroku;

72PH – skupina po parciální hepatektomii, PINP měřen 72h po zákroku;

KO – kontrolní skupina bez břišní operace; \*p < 0,05



8. Zikan V, Stepan J. Marker of bone resorption in acute response to exogenous or endogenous parathyroid hormone. *Biomarker Insights* 2008;3:19–24.
9. Zikan V, Stepan J. Plasma type I collagen cross linked C telopeptide: a sensitive marker of acute effects of salmon calcitonin on bone resorption. *Clin Chim Acta* 2002;316:63–69.
10. Hale LV, Galvin RJ, Risteli J, Ma YL, Harvey AK, Yang X, Cain RL, Zeng Q, Frolik CA, Sato M, Schmidt AL, Geiser AG. PINP: A serum biomarker of bone formation in the rat. *Bone* 2007;40:1103–1109.
11. Merry AH, Harwood R, Wooley DE, Grant ME, Jackson DS. Identification and partial characterisation of the non collagenous amino- and carboxy terminal extension peptides of cartilage procollagen. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 71:83–90.
12. Rissanen JP, Suominen MI, Peng Z, Morko J, Rasi S, Risteli J, Halleen JM. Short term changes in serum PINP predict long term changes in trabecular bone in the rat ovariectomy model. *Calcif Tissue Int* 2008;82(2):155–161.
13. Seidel MJ. Biochemical markers of bone turnover part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005;26(4):97–122.
14. Ivaska KK, Hentunen TA, Vääräniemi J, Ylipahkala H, Pettersson K, Väänänen KK. Release of intact and fragmented osteocalcin molecules from bone matrix during bone resorption in vitro. *J Biol Chem* 2004;279(18):18361–18369.
15. Hassager C, Jensen LT, Podenphant J, Thomsen K, Christiansen C. The carboxy terminal pyridinoline cross linked telopeptide of type I collagen in serum as a marker of bone resorption: The effect of nandrolone decanoate and hormone replacement therapy. *Calcif Tissue Int* 1994;54:30–33.
16. Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross linked carboxy terminal telopeptide of type I collagen: A new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem* 1993;39:635–640.
17. den Uyl D, Bultink IE, Lems WF. Glucocorticoid induced osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;5, Suppl 68:93–98.
18. Gradošová I, Švejková K, Živná H, Živný P, Čermáková E, Tichý A, Palička V. Vliv metoprololu na kostní tkáň u dospělých samic potkanů kmene Wistar. *Osteologický bulletin* 2011;1:3–7.
19. Zikan V, Stepan J. Marked reduction of bone turnover by alendronate attenuates the acute response of bone resorption marker to endogenous parathyroid hormone. *Bone* 2009;44:634–638.
20. Liu Ch, Baylink DJ, Wergedal JE. Immobilization and its effect on bone repletion in calcium deficient rats fed a high calcium diet. *Metab Bone Dis Relat Res* 1978;1(3):269–276.
21. Sanchez MI, Mohaidle A, Baistrocchi A, Matoso D, Vazquez H, Gonzalez A, Mazure R, Maffei E, Ferrari G, Smecuol E, Crivelli A, de Paula JA, Gomez JC, Pedreira S, Maurino E, Bai JC. Risk of fracture in celiac disease: gender, dietary compliance, or both? *World J Gastroenterol* 2011;17(25):3035–3042.
22. Hideaki F, Tetsuro H, Shoshiro O, Kentaro Y, Hisaya A, Takahisa F, Masaya N, Yoshio Y. Contribution of bone marrow cells to liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *Journal of hepatology* 2002;36:653–659.
23. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A et al. Muscle regeneration by bone marrow derived myogenic progenitors. *Science* 1998;279:1528–1530.
24. Ono K, Takii T, Onozaki K, Ikawa M, Okabe M, Sawada M. Migration of exogenous immature hematopoietic cells into adult mouse brain parenchyma under GFP expressing bone marrow chimera. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;262(3):610–614.

# Rizikové faktory osteoporózy a význam FRAXu pre lekárov prvého kontaktu

S. TOMKOVÁ<sup>1</sup>, B. SUCHÁ<sup>1</sup>, P. JACKULIAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Osteocentrum, Nemocnica Košice-Šaca, a. s., 1. súkromná nemocnica,  
<sup>2</sup>V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitetnej nemocnice, Bratislava

## SÚHRN

Tomková S., Suchá B., Jackuliak P.: **Rizikové faktory osteoporózy a význam FRAXu pre lekárov prvého kontaktu**

Osteoporóza je ochorenie, ktoré je možné spoľahlivo diagnostikovať, liečiť a ktorému je možné predchádzať. Zlepšenie diagnostikovania a liečby osteoporózy by malo byť dôležitou prioritou pre lekárov prvého kontaktu. Táto práca sa zaoberá prieskumom všeobecných vedomostí lekárov prvého kontaktu o osteoporóze a ich informovanosti o indikáciách na denzitometrické vyšetrenie. V rámci všeobecných vedomostí sa dotazníkom zisťovali vedomosti o rizikových faktoroch, liekoch a ochoreniach asociovaných s osteoporózou a vedomosti o prevalencii a mortalite osteoporózy. Výsledky vyhodnotenia ukázali pomerne nedostatočné všeobecné vedomosti v tejto oblasti. Štatisticky nevýznamné boli rozdiely vo vedomostiach v závislosti od pohlavia, dĺžky praxe a veľkosti obce, v ktorej pôsobia. Zistila sa nedostatočná informovanosť o indikáciách na denzitometrické vyšetrenie a nedostatočné využívanie dotazníkov na včasnú identifikáciu pacienta s rizikovými faktormi osteoporózy. Prieskum poukazuje na potrebu kontinuálneho vzdelávania lekárov v tejto oblasti. Poukazuje taktiež na možnosť využívania dotazníka FRAX na zisťovanie 10ročného individuálneho rizika zlomenín u daného pacienta.

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

## SUMMARY

Tomková S., Suchá B., Jackuliak P.: **Risk factors for osteoporosis and the importance of FRAX for primary care physicians**

Osteoporosis is a disease that may be reliably diagnosed, treated and prevented. Improved diagnosis and treatment of osteoporosis should be an important priority of primary care physicians. The article is concerned with a survey of primary care physicians' general knowledge of osteoporosis and their awareness of densitometry indications. The general knowledge was ascertained using a questionnaire on risk factors, drugs and diseases associated with osteoporosis as well as the prevalence and mortality of the condition. The results showed relatively poor general knowledge. There were statistically insignificant differences in knowledge depending on gender, length of practice and size of the settlement. There was inadequate awareness of densitometry indications and insufficient use of questionnaires for early identification of patients with risk factors for osteoporosis. The survey pointed to a need for continuing education of physicians in this area. It also suggested that the FRAX questionnaire may be used to determine the 10-year risk for fractures in a particular patient.

*Keywords: osteoporosis, risk factors for osteoporosis, primary care physician, education in osteoporosis, FRAX*

*Osteologický bulletin 2013;18(2):53–59*

**Adresa:** MUDr. Soňa Tomková, PhD., Osteocentrum, Nemocnica Košice-Šaca, a. s., Lúčna 57, 040 15 Košice-Šaca, Slovensko, e-mail: tomkovas@yahoo.com,

Došlo do redakcie: 16. 2. 2013

Prijato k tisku: 27. 6. 2013

## Úvod

Následkom predlžovania dĺžky života dochádza u ľudí k vyššej pravdepodobnosti výskytu osteoporózy a jej komplikácií – zlomenín, a tým aj potrebe včasného diagnostikovania ochorenia. Osteoporózu je možné v súčasnej dobe spoľahlivo, rýchlo a precízne diagnostikovať a následne adekvátne liečiť. Ide o ochorenie, ktorému je možné aj predchádzať. Prevencia a diagnostika ochorenia je pritom finančne menej náročná, ako náklady spoločnosti vynakladané v súvislosti s osteoporotickými zlomeninami [1]. Aj napriek tomu však môže vzniknúť u pacienta bez povšim-

nutia, čo vedie k závažným funkčným, psychickým a sociálnym následkom, vrátane zvýšenej morbidity a mortality po fraktúre z osteoporózy. Podľa štatistických údajov International Osteoporosis Foundation (IOF) celosvetovo jedna z troch žien a jeden z piatich mužov vo veku nad 50 rokov je postihnutých osteoporotickými zlomeninami, ktoré znamenajú následky nielen pre samotného pacienta, ale zároveň finančné náklady na zdravotnú a ošetrovateľskú starostlivosť, ktoré prevyšujú náklady mnohých ďalších civilizačných ochorení, ako sú kardiovaskulárne ochorenia, infarkt myokardu a rakovina prsníka [2,3]. V súčasnej dobe

sa do popredia dostáva novo vyvinutý nástroj – dotazník FRAX, ktorý umožňuje vypočítať pravdepodobnosť vzniku osteoporotickej zlomeniny do desiatich rokov [4]. Cieľom práce bolo zistiť, aké sú všeobecné vedomosti lekárov prvého kontaktu o osteoporóze a aká je informovanosť lekárov prvého kontaktu o indikáciách na denzitometrické vyšetrenie.

### Materiál a metodika

Prieskum bol uskutočnený dobrovoľnou dotazníkovou metódou u lekárov prvého kontaktu v rámci celej Slovenskej republiky. Do prieskumu boli zaradení náhodne vybraní praktickí lekári, ktorí boli ochotní spolupracovať. Návratnosť zo 152 vydaných dotazníkov bola 105 úplne vyplnených dotazníkov.

Tabuľka 1

Dotazník informovanosti o osteoporóze lekárov prvého kontaktu

<b>Ste lekár so špecializáciou:</b> a) praktický lekár b) gynekológ c) iné (uvedte)	<b>Poznáte indikácie na denzitometrické vyšetrenie?</b> a) áno b) nie
<b>Uvedte prosím Vaše pohlavie</b> a) muž b) žena	<b>Aké indikácie denzitometrie sú uvedené vo vestníku MZSR z roku 2006?</b> Uvedte prosím aspoň 2.
<b>Uvedte počet rokov, koľko vykonávate svoju lekársku prax.</b>	<b>Aké preventívne opatrenia vykonávate pri predchádzaní osteoporózy u svojich pacientov?</b>
<b>Uvedte prosím v akej obci vykonávate svoju lekársku prax.</b> a) krajské mesto b) okresné mesto c) vidiek	<b>Akou formou zisťujete možný výskyt rizík osteoporózy u svojich pacientov?</b> a) využívam častejšie dotazník b) využívam častejšie rozhovor c) využívam aj dotazník, aj rozhovor
<b>Máte v starostlivosti pacientov, ktorí majú diagnostikovanú osteoporózu?</b> a) áno, viac ako 20 b) áno, menej ako 20 c) nie	<b>Aké dotazníky rizikových faktorov osteoporózy využívate vo svojej praxi?</b> a) dotazníky IOF b) vlastné dotazníky c) nepoužívam žiadne dotazníky
<b>Aké rizikové faktory by Vás upozornili na to, že by sa mohlo jednať o osteoporózu?</b> Uvedte prosím aspoň 2.	<b>Máte informácie o nástroji FRAX a o tom, aký má význam pre lekára prvého kontaktu?</b> a) áno, mám informácie a využívam ho b) áno, mám informácie, ale nevyžívam ho c) nie, nemám o tom informácie
<b>Zisťujete pri pravidelných prehliadkach výšku a váhu pacienta, prípadne BMI?</b> a) áno b) nie	<b>Akú prevalenciu má podľa Vás osteoporóza?</b> a) podobnú ako prevalencia karcinómu krčka maternice a infarktu myokardu b) úplne inú ako prevalencia karcinómu krčka maternice a infarktu myokardu c) neviem sa vyjadriť
<b>Pri akých ochoreniach, resp. diagnózach by ste odoslali pacienta na denzitometrické vyšetrenie?</b> Uvedte prosím aspoň 2.	<b>Aké je podľa Vás riziko úmrtia na zlomeninu krčka stehrovej kosti?</b> a) vo vyššom veku nižšie ako na karcinóm prsníka b) vo vyššom veku vyššie ako na karcinóm prsníka c) neviem sa vyjadriť
<b>Dlhodobé užívanie akých liekov je najčastejšie asociované s rizikom osteoporózy?</b> Uvedte prosím aspoň 2.	<b>Odkiaľ získavate najčastejšie informácie o osteoporóze?</b> (médiá, odborné periodiká, odborné kongresy ...)

## Dotazník informovanosti o osteoporóze lékařů prvního kontaktu

Dotazník bol zostavený spôsobom, aby mohol čo najlepšie odhaliť informovanosť lekárov prvého kontaktu o osteoporóze. Dotazník bol vytvorený na základe literárnych zdrojov a informácií International Osteoporosis Foundation (IOF), ako aj z Odborného usmernenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z roku 2006 [5,6]. Pozostával z 18 položiek, ktoré boli zamerané na všeobecné vedomosti lekárov o osteoporóze (rizikové faktory osteoporózy, rizikové ochorenia, rizikové lieky, prevalencia, mortalita), informovanosť o indikáciách denzitometrie (aspoň 2 správne indikácie na denzitometrické vyšetrenie podľa vestníka MZSR z roku 2006), metódy zisťovania rizikových faktorov osteoporózy (dotazník, rozhovor, FRAX). Zámerom položiek dotazníka bolo nielen zistiť informácie od respondentov, ale zároveň im poskytnúť príležitosť, sa nad otázkami hlbšie zamyslieť a uvedomiť si prípadné rezervy, resp. vzbudiť záujem o ďalšie informácie a vzdelávanie (tabuľka 1). Niektoré položky dotazníka boli cielene vytvorené s možnosťou doplnenia aspoň dvoch údajov, aby sa predišlo napovedaniu a mechanickému zaškrťovaniu správnych odpovedí bez zamyslenia sa nad danou otázkou. Zároveň to napomohlo objektívnejšie zhodnotiť, na čo prvé myslia respondenti v súvislosti s pacientom, u ktorého sú prítomné rizikové faktory osteoporózy.

### Všeobecná informovanosť lekárov prvého kontaktu o osteoporóze

V rámci zisťovania všeobecných vedomostí o osteoporóze sme zisťovali:

- Vedomosti o rizikových faktoroch osteoporózy.
- Vedomosti o ochoreniach a liekoch asociovaných so vznikom osteoporózy.
- Vedomosti o prevalencii osteoporózy.
- Vedomosti o mortalite osteoporózy.

Tieto vedomosti lekárov sme ďalej porovnávali podľa ich pohlavia, dĺžky praxe v odbore, veľkosti obce, v ktorej pôsobia.

### Informovanosť lekárov prvého kontaktu o indikáciách na denzitometrické vyšetrenie podľa Odborného usmernenia MZ SR 2006

Zisťovali sme, či lekári poznajú uvedený vestník, kde sú presne vymenované indikačné kritériá na odoslanie pacienta na osteologické, resp. denzitometrické vyšetrenie.

### Najčastejší zdroj získavania informácií lekárov

Zistením najčastejšieho zdroja informácií sme chceli získať prehľad o aktuálnom stave vo vzdelávaní lekárov prvého kontaktu o osteoporóze.

### Dotazníky, ktoré lekári prvého kontaktu používajú pri zisťovaní rizikových faktorov osteoporózy

Zisťovali sme, akými metódami zisťujú rizikové faktory lekári prvého kontaktu najčastejšie:

- prostredníctvom dotazníka alebo rozhovorom,
- aké dotazníky používajú lekári vo svojej praxi,
- aká je informovanosť a záujem o FRAX.

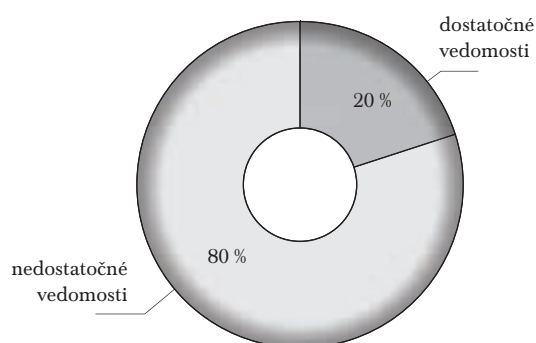
K respondentom, ktorí majú dostatočné vedomosti o osteoporóze sme zaradili tých, ktorí v rámci všeobecných vedomostí získali počet 7 bodov.

## Výsledky

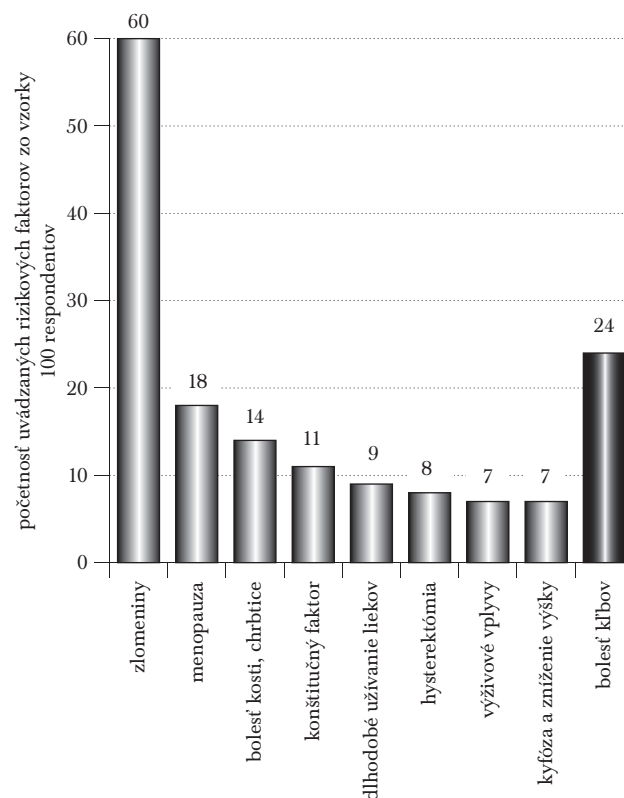
### Všeobecné vedomosti sme hodnotili nasledovným spôsobom (graf 1):

- respondenti mohli získať 2 body, ak vo vedomostiach o rizikových faktoroch osteoporózy uviedli aspoň 2 správne rizikové faktory podľa odborného usmernenia vestníka MZ SR z roku 2006 (t.j. v položke dotazníka č. 6),

Graf 1  
Všeobecné vedomosti respondentov o osteoporóze



Graf 2  
Najčastejšie rizikové faktory uvádzané lekármi



- mohli získať 2 body, ak vo vedomostiach o ochoreniach asociovaných s osteoporózou, uviedli aspoň 2 správne možnosti podľa odborného usmernenia vestníka MZ SR z roku 2006, (položka dotazníka č. 8),
- respondenti mohli získať 2 body, ak vo vedomostiach o skupinách liekov najčastejšie asociovaných s osteoporózou uviedli aspoň 2 správne možnosti podľa odborného usmernenia vestníka MZ SR z roku 2006 (položka dotazníka č. 9),
- respondenti získali 1 bod, ak uviedli aspoň jednu správnu odpoveď na položky č. 16 a č. 17. V položke č. 16 týkajúcej sa vedomosti o prevalencii osteoporózy, mali uviesť správnu odpoveď (a), t.j. osteoporóza má porovnateľnú prevalenciu ako rakovina krčka maternice a infarkt myokardu. V položke č. 17 týkajúcej sa vedomosti o mortalite

osteoporózy mali uviesť správnu odpoveď (b), t.j. vo vyššom veku (nad 50 r.) je vyššie riziko úmrtnosti na osteoporotickú zlomeninu krčka stehennej kosti. ako riziko úmrtnosti na rakovinu prsníka. Týmto dvom položkám sme prikladali nižšiu váhu, nakoľko sa týkali len prehľadu o závažnosti ochorenia.

Výsledky ukazujú, že iba 20 % respondentov preukázalo dostatočné všeobecné vedomosti o osteoporóze aj napriek tomu, že hranica hodnotiaceho kritéria bola postavená nízko. Z celkového počtu rizikových faktorov osteoporózy popisovaných v odbornej literatúre bolo potrebné uviesť iba 2 správne rizikové faktory. Zo všetkých diagnóz a skupín liekov (t.j. približne 13 diagnóz a 5 skupín liekov) bolo postačujúce uviesť iba 2 správne diagnózy a 2 skupiny liekov. Z nasledovného je zrejmé, že lekári prvého kontaktu nemajú osteoporózu natoľko v povedomí. Nedostatočná všeobecná vedomosť o osteoporóze môže mať za následok neskoré diagnostikovanie ochorenia, a tým vyššie riziko výskytu závažných komplikácií v súvislosti s osteoporózou (osteoporotické zlomeniny).

Zo vzorky 100 respondentov uvádzalo 60 respondentov zlomeniny ako najčastejší rizikový faktor osteoporózy (graf 2). Na tento rizikový faktor vo svojej praxi lekári prvého kontaktu myslia v spojitosti s osteoporózou najčastejšie. Z hľadiska včasného diagnostikovania ochorenia je dôležité, aby lekári prvého kontaktu mali dostatočné vedomosti aj o ďalších rizikových príznakoch osteoporózy, najmä z hľadiska včasného rozpoznania ochorenia. Zlomeniny sú už závažným prejavom samotnej osteoporózy a výsledkom neskorého diagnostikovania ochorenia. Až 24 respondentov uviedlo ako rizikový faktor osteoporózy bolesť kĺbov, čo je klinický prejav úplne iného ochorenia.

Respondenti ako prvotný zdroj o osteoporóze uvádzali najčastejšie odborné konferencie (40 %) a príspevky v odborných periodikách (42 %). Informácie z internetu zatiaľ získava iba 11 % respondentov, nakoľko tento spôsob získavania údajov nie je v strednej generácii lekárov natoľko zaužívaný (graf 3).

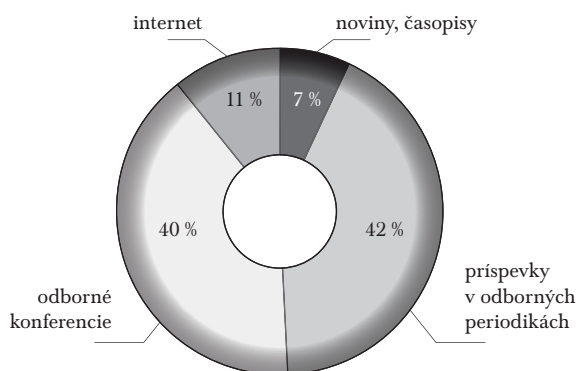
Výsledky ukazujú, že 75 % lekárov prvého kontaktu uviedlo, že pozná indikácie na denzitometrické vyšetrenie (graf 4). V skutočnosti však iba 23 % z nich uviedlo aspoň 2 správne indikácie podľa Odborného usmernenia MZ SR z roku 2006. Mohlo by to byť spôsobené tým, že lekári prvého kontaktu sa spoliehajú viac na lekárov špecialistov v rámci včasnej diagnostiky osteoporózy.

Výsledky ukazujú, že až 88 % respondentov vo svojej praxi nepoužíva dotazníky, aj keď z časového hľadiska to nie je náročné, pretože dotazník si pacient vie vyplniť sám počas čakania na vyšetrenie v čakárni (graf 5). Konkrétne dotazníky vydané Medzinárodnou organizáciou pre osteoporózu (IOF) vo svojej praxi využíva iba 6 % respondentov.

Len niekoľko respondentov (7 %) uviedlo, že už nejaké informácie o FRAX má, ale zatiaľ to vo svojej praxi nevyužíva (graf 6). Môže to mať súvislosť s tým, že FRAX je pomerne nový nástroj, ktorý postupne nachádza svoje miesto v klinickej praxi odborných lekárov. Pozitívny je fakt, že väčšina lekárov prejavila záujem dozvedieť sa viac informácií o FRAX.

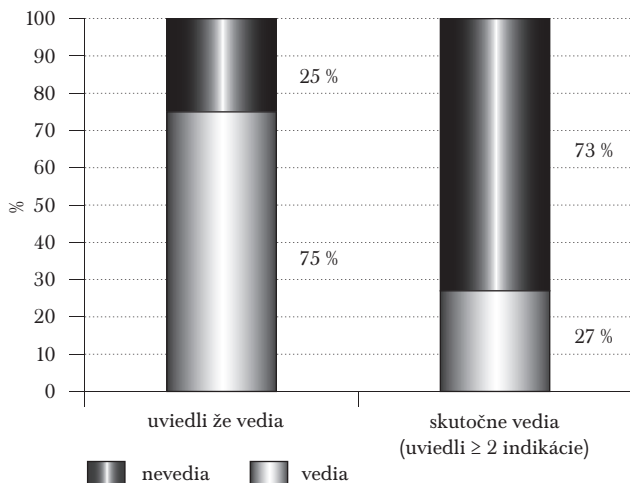
Graf 3

Najčastejší zdroj získavania informácií o osteoporóze lekárov prvého kontaktu



Graf 4

Informovanosť lekárov prvého kontaktu o indikáciách na denzitometrické vyšetrenie



## Diskusia

Hodnotenie rizika osteoporózy a cieľné vyhľadávanie rizikových skupín pacientov je kruciálne pri komplexnom a včasnom manažmente pacientov s osteoporózou. Dôležitú úlohu práve v tomto bode zohrávajú praktickí lekári. Z klinickej praxe je ale známe, že vedomosti o riziku osteoporózy sú stále nedostatočné. Jedným z problémov je aj nezáujem praktických lekárov o problematiku osteoporózy. Svedčí o tom aj neochota spolupracovať pri tomto prieskume v rámci vzdelávacej aktivity v problematike osteoporózy. Návratnosť zo 152 vydaných dotazníkov bola len 69% (105 úplne vyplnených dotazníkov). Súčasťou dotazníka bohužiaľ neboli údaje o lekárovi (vek, pohlavie, dĺžka praxe, pôsobisko ambulancie, veľkosť spádového územia, vekový priemer pacientov a pod.) Je to bohužiaľ aj limitácia nášho dotazníkového prieskumu pri analýze problematických skupín praktických lekárov.

Celkové hodnotenie všeobecných vedomostí lekárov prvého kontaktu o osteoporóze v našom prieskume ukázalo, že iba 20 % respondentov preukázalo dostatočné vedomosti ohľadom osteoporózy. Potrebné je pritom poukázať na to, že hodnotiace kritéria prieskumu boli nastavené pomerne nízko vzhľadom na možný počet odpovedí. Od respondentov sme požadovali uviesť aspoň 2 rizikové faktory osteoporózy. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva SR pre diagnostiku a liečbu osteoporózy uvádza približne 12 indikácií na denzitometriu, ktoré sú zároveň aj rizikovými faktormi osteoporózy [5]. Odborná literatúra a International Osteoporosis Foundation (IOF) popisuje ešte viac rizikových faktorov, delených podľa ich významnosti a častosti výskytu [7,8]. Od respondentov sme ďalej požadovali uviesť aspoň 2 diagnózy a aspoň 2 skupiny liekov asociované s osteoporózou. Vestník MZ SR pre diagnostiku a liečbu osteoporózy uvádza približne 13 diagnóz a 5 skupín liekov asociovaných s osteoporózou. Ak si k zisteným nedostatočným vedomostiam pridáme fakt, že až 88 % respondentov uviedlo, že pri zisťovaní rizikových faktorov nepoužíva žiadne dotazníky, ale rizikové faktory vyhodnocuje rozhovorom, alebo z anamnézy, môžeme konštatovať, že nedostatočná všeobecná vedomosť o osteoporóze má za následok neskoré diagnostikovanie ochorenia, a tým následne vyššie riziko výskytu závažných komplikácií – zlomenín v súvislosti s osteoporózou. Vestník MZ SR pre diagnostiku a liečbu osteoporózy uvádza, že je v kompetencii praktického lekára, aby ochorenie rozpoznal a odoslal rizikového pacienta včas na osteologické vyšetrenie.

Najčastejším zdrojom získavania informácií o osteoporóze sú pre lekárov prvého kontaktu príspevky v odborných periodikách (42 %) a odborné konferencie (40 %). Získavanie informácií určených pre odbornú verejnosť prostredníctvom internetu zatiaľ nepatrí medzi časté formy získavania nových poznatkov najmä u lekárov strednej a staršej generácie. Preto je vhodné túto skutočnosť zohľadniť pri zostavovaní odborných programov konferencií pre lekárov prvého kontaktu a prezentovať závažnosť osteoporózy aj na interdisciplinárnych podujatiach [8].

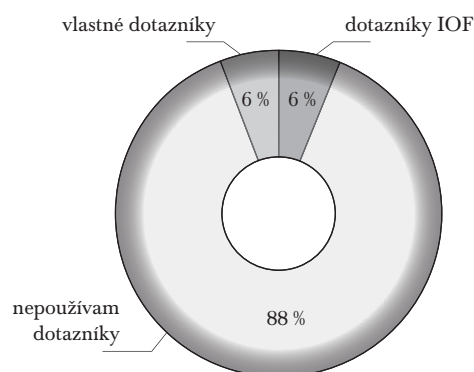
Pri hodnotení informovanosti respondentov o indikáciách na denzitometrické vyšetrenie sme zistili, že zo 75 % respondentov, ktorí uviedli, že poznajú indikácie na denzitometrické vyšetrenie, iba 27 % skutočne vedelo konkrétne

uviesť aspoň 2 správne indikácie. Z toho ďalších 10 % respondentov v kolónke určenej na uvedenie indikácií spomenulo, že indikácie na denzitometrické vyšetrenie nepozná a pacienta ani na takéto vyšetrenie neodosiela, ponecháva to na lekára špecialistu. Na základe uvedeného môžeme usúdiť, že k lekárovi špecialistovi sa následkom takého konania môžu dostať pacienti, ktorí nemusia mať rizikové faktory osteoporózy, resp. tí pacienti, u ktorých sa rizikové príznaky objavili, sa na denzitometrické vyšetrenie nedostanú, ochorenie sa nediagnostikuje včas a ani sa u nich včas nezahájí osteoporotická liečba. Z toho dôvodu je dôležité, aby lekár prvého kontaktu mal dostatočnú vedomosť na základe akých rizikových faktorov osteoporózy, resp. indikácií na denzitometrické vyšetrenie odosiela pacienta k lekárovi špecialistovi.

Medzi najčastejšie uvádzané rizikové faktory respondentmi v našom prieskume sa zaradili zlomeniny, ktoré sú naozaj dôležitým rizikovým faktorom následnej zlomeniny u daného pacienta. Po výskyte prvej zlomeniny je vysoká

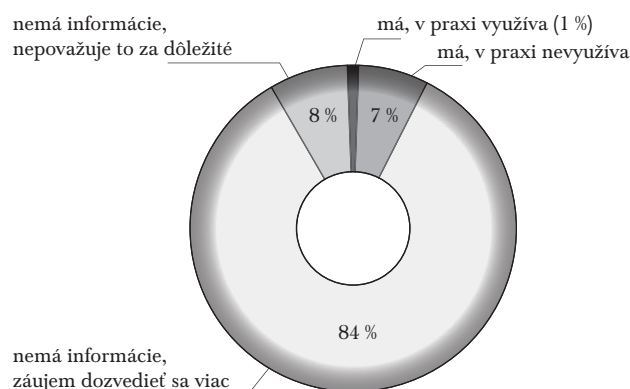
Graf 5

Zisťovanie rizikových faktorov prostredníctvom dotazníkov



Graf 6

Informácie o nástroji FRAX lekára prvého kontaktu



pravdepodobnosť výskytu ďalšej zlomeniny do 1. roka [9,10]. Pre prevenciu je veľmi dôležité, aby obzvlášť lekári prvého kontaktu, ktorí prichádzajú do kontaktu s pacientmi s osteoporózou, poznali všetky rizikové faktory tohto ochorenia. Dôležité je taktiež, aby vedeli, že osteoporóza je ťažko rozpoznateľné ochorenie a môže prebiehať aj niekoľko rokov bez výskytu akýchkoľvek varovných prejavov [10]. K rizikovým faktorom, ktoré môžu spôsobiť osteoporózu určite nepatrí bolesť kĺbov (uvedené respondentmi v 23 %). Zahraničné štúdie poukazujú, že k zámene medzi osteoporózou a osteoartrózou často dochádza nielen u laickej verejnosti [11,12].

Z dôvodu, aby sa predišlo zbytočnému vyšetrovaniu, je dôležité, aby lekári prvého kontaktu mali dostatočné vedomosti o rizikových príznakoch osteoporózy. Nedostatočné vedomosti o osteoporóze popisujú zahraničné štúdie aj v iných európskych a mimoeurópskych krajinách [13]. Nedostatočné vedomosti a neskorá diagnostika osteoporózy je globálny problém. Mnohé medzinárodné organizácie zaoberajúce sa osteoporózou vyvíjajú iniciatívu a podporujú edukačné programy nielen medzi laickou ale i odbornou verejnosťou. Od roku 2000 aj na Slovensku prebieha celosvetovo vyhlásená kampaň „Dekáda kostí a kĺbov“, v rámci ktorej všetky snahy smerovali k prevencii a informovanosti lekárov.

Rozšírenie používania dotazníkov rizik daného ochorenia považujeme za rýchlu a účinnú cestu odhalenia rizikových jedincov. Vyhodnotením metódy zisťovania rizikových príznakov osteoporózy sme zistili, že lekári najčastejšie uvádzali rozhovor s pacientom, čo je oveľa viac časovo náročné. Iba 12 % lekárov využíva vo svojej praxi dotazník, z toho 6 % dotazník IOF a 6 % vlastný dotazník. Z hľadiska rýchlosti a presnosti vyhodnotenia vedomostí o rizikových faktoroch osteoporózy si myslíme, že rozhovor by mal byť jednoznačne doplnený dotazníkom od pacienta (na tento účel by mohol byť využitý napr. dotazník vydaný International Osteoporosis Foundation), ktorý si vyplní pacient napr. v čakárni u lekára a odovzdá mu ho na posúdenie. Na základe pacientovho dotazníka a zdravotnej dokumentácie má lekár lepšiu príležitosť rýchlejšie zhodnotiť stav pacienta a odoslať ho na ďalšie vyšetrenie. Preto je potrebné, aby sa v rámci edukácie lekárov viac apelovalo na používanie dotazníkov v praxi.

Novinkou, ktorá sa dostáva do popredia vo viacerých európskych a neeurópskych krajinách, je nástroj FRAX. Tento elektronický dotazník dostupný voľne na internete je určený nielen pre lekárov špecialistov, ale i pre lekárov prvého kontaktu. Veľkou výhodou je, že je štruktúrovaný, t.j. má v popise rizikové faktory osteoporózy a môže spracovať buď nameranú hodnotu BMD, alebo vypočítanú hodnotu BMI. Tým je vhodný aj pre lekárov prvého kontaktu, ktorí v ambulancii spravidla nemajú prístroje na meranie hustoty kostí [14]. Takmer každý praktický lekár (99 %) v našom prieskume uviedol, že u svojich pacientov pravidelne zisťuje BMI. FRAX na základe zadaných údajov vypočíta pravdepodobnosť výskytu osteoporotickej fraktúry do 10 rokov konkrétne u zadaného pacienta. Na základe výsledkov FRAXu sa lekár môže rozhodnúť pre ďalší postup.

Snahou ako i zámerom našej práce bolo dať FRAX do pozornosti lekárom prvého kontaktu. Preto sme zisťovali, aká

je informovanosť a záujem lekárov o FRAX. Táto položka dotazníka vzbudila u respondentov okamžitý záujem, až 85 % lekárov prvého kontaktu uviedlo, že o nástroji FRAX zatiaľ informácie nemá, ale má sa záujem dozvedieť viac. Aj napriek tomu, že FRAX je nový nástroj, 8 % z našich respondentov uviedlo, že už má o tomto nástroji informácie a len 1 lekár sa vyjadril, že tento nástroj vo svojej praxi používa. Cieľom WHO a iných organizácií je dostať FRAX do povedomia a celosvetovo používať nielen v praxi špecialistu, ale i praktického lekára. Na základe záujmu našich respondentov, ale predpokladáme, že by bolo potrebné pripraviť vzdelávací program zameraný na FRAX v rámci konferencie pre praktických lekárov.

Výhodou FRAXu je, že jeho výpočet je založený na štatistickom spracovaní epidemiologických štúdií z jednotlivých krajín, takže zodpovedá skutočnosti [2]. Od 1. januára 2012 je dostupná aj slovenská verzia (dostupná na stránke: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>). Jedným z možných problémov je nevôľa staršej generácie s prácou na internete, resp. priama dostupnosť internetu na ambulancii lekára. Výhodou by mohla byť rýchlejšia komunikácia medzi praktickým lekárom a špecialistom, pokiaľ by praktický lekár aj špecialista používali FRAX, takže by pracovali s rovnakými výsledkami.

Samozrejme treba objektívne uznať, že výpovedná schopnosť FRAXu bez použitia BMD (bez predchádzajúcej denzitometrie) môže byť niekedy zavádzajúca. Nástroj FRAX počíta iba s hodnotením BMD v oblasti krčka femuru a neumožňuje vložiť dáta o kostnej denzite lumbálnej chrbtice. V rizikových faktoroch nie je zohľadnený typ podávaných kortikoidov, vrátane kumulatívnej dávky kortikoidov. Taktiež nezohľadňuje dôležitý rizikový faktor – riziko pádov [4].

## Záver

Osteoporóza sa v priebehu posledných niekoľkých desiatok rokov stala závažným verejno-zdravotným problémom. Nevyhnutná je hlavne prevencia zlomenín, to znamená včasné zachytenie rizikových pacientov. Dôležité postavenie majú práve lekári primárneho kontaktu. Bohužiaľ len 20–25 % respondentov podľa nášho prieskumu preukázalo dostačujúce vedomosti o osteoporóze, indikáciách na denzitometrické vyšetrenie a ďalšiu diagnostiku. Málo lekárov využíva aj dotazníky rizika osteoporózy vydané IOF.

Dôležité je ale uvedomiť si, že nedostatočná všeobecná vedomosť o osteoporóze môže mať za následok neskoré diagnostikovanie ochorenia, a tým vyššie riziko výskytu závažných komplikácií v súvislosti s osteoporózou (osteoporotické zlomeniny).

Metódou, ktorá sa dostáva do popredia aj v iných krajinách, je nástroj FRAX určený na odhad rizika fraktúry u konkrétneho jedinca v nasledujúcich 10 rokoch jeho života. Presadením používania tohto nástroja v praxi by sa lekárom prvého kontaktu mohla výrazne uľahčiť identifikácia pacientov, u ktorých sa osteoporóza ešte nevyvinula. Zároveň používanie FRAXu by mohlo viesť k rýchlejšej a efektívnejšej spolupráci s lekárom špecialistom, pretože by všetci lekári pracovali s rovnakými výsledkami. Z toho dôvodu je potrebné, aby sa FRAX aj napriek istým momentálnym nevýhodám čo najskôr dostal do povedomia odbor-

nej veřejnosti a v rámci edukačných aktivít sa vykonal aj praktický nácvik zručností jeho využitia.

Hlavným prínosom akýchkoľvek dotazníkov a nástrojov pre prax je včasná diagnostika osteoporózy. Zanedbateľné však nie je ani hľadisko hospodárnosti, aby sa na denzitometrické vyšetrenie dostali naozaj rizikovní, to znamená indikovaní pacienti.

## Literatúra

1. Payer J, Killinger Z a kol. Osteoporóza. Bratislava, Herba 2012; s 264.
2. Cooper C, Mitchell P, Kanis JA. Breaking the fragility fracture cycle. *Osteoporosis Int* 2011;22(7):2049–2050.
3. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, Jönsson B. Osteoporosis: Burden, health care provision and opportunities in the European Union. *Archives of Osteoporosis* 2011. [DOI 10.1007/s11657-011-0060-1]
4. Kanis JA, McCloskey EV et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporosis Int* 2008;19(10):1395–1408.
5. Odborné usmernenie MZ SR pre diagnostiku a liečbu osteoporózy. *Vestník MZ SR* 2006;54:9–16.
6. De Laet C, Odén A, Johansson H, Johnell O, Jönsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporosis Int* 2005;16:313–18.
7. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2006;17(12):1726–1733.
8. Gehlbach SH, Fournier M, Bigelow C. Recognition of Osteoporosis by Primary Care Physicians. *Am J Public Health* 2002;92(2):271–273.
9. Marsh D, Akesson K, Beaton DE et al. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporosis Int* 2011;22(7):2051–2065.
10. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporosis Int* 2005;16:229–238.
11. The North American Menopause Society. 2006. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *The Journal of The North American Menopause Society* 2006;13(3):340–367.
12. NIH: National Institutes of Health. 2006. Osteoporosis and Arthritis: Two Common but Different Conditions. 2006. Dostupné na: <[http://www.niams.nih.gov/Health\\_Info/Bone/Osteoporosis/Conditions\\_Behaviors/osteoporosis\\_arthritis.pdf](http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Osteoporosis/Conditions_Behaviors/osteoporosis_arthritis.pdf)>
13. Werner P. Knowledge about osteoporosis: assessment, correlates and outcomes. *Osteoporosis Int* 2005;16(2):115–127.
14. Weiss TW, Siris ES, Barrett-Connor et al. Osteoporosis practice patterns in 2006 among primary care physicians participating in the NORA study. *Osteoporosis Int* 2007;18:1473–1480.

## Ze světové literatury

**J Biol Chem.** 2012 Aug;287(33):27723–27730.

**Cathepsin S cannibalism of cathepsin K as a mechanism to reduce type I collagen degradation.**

**Barry ZT, Platt MO.**

Katepsiny S a K jsou u savců účinné proteázy secernované do extracelulární tekutiny. Bylo prokázáno, že při chorobách, jako je ateroskleróza nebo osteoporóza, se účastní na degradaci elastinu i kolagenu. Jejich vazebné vlastnosti a kinetiku popsaly studie, jež se zabývaly hydrolýzou elastinu či kolagenu působením jednotlivých katepsinů. Nicméně vzájemné aktivity mezi katepsinem K a S příliš známy nejsou. Autoři využili dostupných laboratorních metod k ozřejmení tohoto vztahu a objevili „kanibalismus“ katepsinů, nový mechanismus, kterým katepsiny degradují sebe navzájem jako substrát. Převažuje přitom degradace katepsinu K katepsinem S. Důsledkem těchto proteolytických interakcí je omezení celkové hydrolýzy elastinu a kolagenu I. typu oproti předpokládaným hodnotám na počítačovém modelu. Kromě toho, pokud katepsin S ničí vysoce kolagenolytický katepsin K, zůstává větší množství kolagenu I. typu hydrolýzy uchráněno. Degradace elastinu však probíhá, protože silnou elastinolytickou schopnost mají oba enzymy. Tyto nálezy poskytují zcela nový pohled na kombinaci proteolytických aktivit katepsinů vůči substrátu a vůči sobě navzájem. Představují také kinetický model, který lze využít k přesnějším předpovědím a popisu celého systému.

**Am J Clin Nutr.** 2012 Sep;96(3):672–679.

**High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.**

**Alvarez JA, Law J, Coakley KE, Zughair SM, Hao L, Shahid Salles K, Wasse H, Gutiérrez OM, Ziegler TR, Tangpricha V.**

Deficit vitamínu D přispívá k rozvoji sekundární hyperparatyreózy, která se objevuje v časných fázích chronického onemocnění ledvin (CKD). Autoři zkoumali, zda vyšší dávky cholecalciferolu, podávané per os během roku nemocným v počátečním stupni CKD, dokáží udržet optimální saturaci organismu vitamínem D (plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitaminu D [25-OHD]  $\geq 30$  ng/ml) a snížit koncentraci parathormonu (PTH). Druhotným cílem práce bylo sledovat vliv suplementace cholecalciferolem na krevní tlak a plazmatickou koncentraci růstového faktoru fibroblastů 23 (FGF23).

Design: Studie byla organizována jako dvojitě zaslepená, s náhodným výběrem a placebem kontrolovaná. Zúčastnilo se jí 54 jedinců s časnou fází CKD (stupeň 2–3). Tito dostávali perorálně cholecalciferol (aktivní skupina; dávka 50 000 IU týdně po dobu 12 týdnů, poté 50 000 IU ob týden po 40 týdnů) nebo placebo po dobu jednoho roku.

Výsledky: Do dvanácti týdnů nastoupala plazmatická koncentrace 25-OHD pouze u aktivní skupiny (z počátečních hodnot  $26,7 \pm 6,8$  na  $42,8 \pm 16,9$  ng/ml;  $P < 0,05$ ) a zůstala významně zvýšená i po roce (změna ve skupině v čase

$P < 0,001$ ). PTH pokleslo také jen v aktivní skupině (z počáteční hodnoty  $89,1 \pm 49,3$  na  $70,1 \pm 24,8$  pg/ml;  $P = 0,01$ ) ve dvanáctém týdnu, ale po roce už rozdíl od počátečních hodnot významný nebyl ( $75,4 \pm 29,5$  pg/ml,  $P = 0,16$ ; změna ve skupině v čase  $P = 0,09$ ). Rozdíly byly více patrné u nemocných se sekundární hyperparatyreózou (změna v čase  $P = 0,004$ ). Hodnoty krevního tlaku ani FGF23 změn v žádné skupině nedoznaly.

Závěr: Uvedené schéma perorální suplementace cholecalciferolem je pro nemocné v časně fázi CKD bezpečné a schopné udržet plazmatické koncentrace 25-OHD. Navíc dochází k poklesu PTH, zejména u pacientů se sekundární hyperparatyreózou.

**Menopause.** 2012 Sep;19(9):974–979.

**Moderate alcohol intake lowers biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women.**

**Marrone JA, Maddalozzo GF, Branscum AJ, Hardin K, Cialdella-Kam L, Philbrick KA, Breggia AC, Rosen CJ, Turner RT, Iwaniec UT.**

Epidemiologické studie nasvědčují tomu, že střídavá konzumace alkoholu je u postmenopauzálních žen spojena s vyšším množstvím kostní hmoty. Nicméně mechanismus na buněčné úrovni, který je zodpovědný za domnělý pozitivní vliv alkoholu na kostní tkáň, není znám. Hlavní příčinou postmenopauzálních ztrát kostní hmoty je zvýšený kostní obrát v kombinaci s nerovnováhou mezi kostní resorpcí a formací. Tato práce byla věnována ověření hypotézy, že střídavá konzumace alkoholu po menopauze snižuje kostní obrát.

Metodika: U 40 zdravých postmenopauzálních žen ve věku  $56,3 \pm 0,5$  roku, jež konzumovaly denně  $19 \pm 1$  g alkoholu, byla vyšetřena denzita kostního minerálu metodou dvouenergií rtg denzitometrie. Dále u nich byly zjištěny plazmatické koncentrace ukazatelů kostní formace (osteokalcin) a resorpce (C-terminální telopeptid, CTx), a to na začátku a pak po 14 dnech abstinence. Poté ženy znovu požívaly alkohol a podstoupily další vyšetření následující ráno.

Výsledky: Denzita kostního minerálu v trochanteru a celkově v oblasti kyčle pozitivně korelovala s mírou konzumace alkoholu. Sérová koncentrace osteokalcinu i CTx při abstinenci významně stoupá ( $4,1 \pm 1,6$  %;  $P = 0,01$  a  $5,8 \pm 2,6$  %;  $P = 0,02$  vůči počáteční hodnotě, podle pořadí). V porovnání s předchozím dnem osteokalcin a CTx po opětovné konzumaci alkoholu klesá ( $-3,4 \pm 1,4$  %;  $P = 0,01$  a  $-3,5 \pm 2,1$ ;  $P = 0,05$  podle pořadí), a to na hladiny, které se neliší od počátečních ( $P > 0,05$ ).

Závěr: Abstinence vede ke vzestupu laboratorních ukazatelů kostního obrátu, zatímco opětovné požití alkoholu je snižuje. Tyto výsledky osvětlují buněčný mechanismus nálezů zvýšené denzity kostního minerálu u postmenopauzálních žen, které střídavě konzumují alkohol. Přesněji řečeno, inhibiční vliv alkoholu na kostní obrát zmírňuje nepříznivé následky jeho vzestupu v souvislosti s menopauzou.

**J Pediatr Orthop.** 2012 Sep;32(6):579–586.

**Is bone mineral mass truly decreased in teenagers with a first episode of forearm fracture? A prospective longitudinal study.**

**Ceroni D, Martin X, Delhumeau-Cartier C, Rizzoli R, Kaelin A, Farpour-Lambert N.**

Zlomeniny předloktí nejsou u dětí vzácností a většinou se léčí znehybněním sádrovou dlahou. Cílem této práce bylo zjistit, zda fraktury předloktí u adolescentů mají podklad ve změně obsahu (BMC) nebo denzity (BMD) kostního minerálu v době úrazu. Druhotně chtěli autoři určit, jakou měrou dochází ke ztrátě kostního minerálu na různých místech skeletu v souvislosti s pohybovým omezením při tomto úrazu.

Metodika: Studie se zúčastnilo 50 adolescentů ve věku  $12,8 \pm 1,8$  roku, kteří utrpěli zlomeninu předloktí s následnou sádrovou fixací, a 50 zdravých jedinců ve věku  $13,0 \pm 1,8$  roku. S využitím dvouenergiové rtg absorpciometrie byla účastníkům vyšetřena BMD a BMC na různých místech skeletu (bederní páteř, předloktí, celá horní končetina, celotělové měření). U zraněných se toto vyšetření provádělo v době diagnózy fraktury a po sejmutí sádrové fixace.

Výsledky: V době, kdy došlo ke zlomenině, se BMD/BMC Z-skóre v oblasti bederní páteře a plošná denzita na předloktí u zraněných nijak nelišily od nálezů u zdravých dorostenců. V době sejmutí sádrové dlahy měli adolescenti s frakturou významně nižší BMD radiální i ulnární diafýzy ( $-5,6\%$  a  $-3,8\%$ ), taktéž na celé zraněné horní končetině ( $5,6\%$ ) v porovnání s končetinou zdravou. Významné poklesy BMC byly zastíženy v oblasti diafýzy radia ( $-6,4\%$ ), ultradistální ulny ( $-10,2\%$ ), v celé horní končetině a na celé ulně ( $-8,2\%$  a  $-4,9\%$ , podle pořadí).

Závěr: Nálezy ukazují, že v době úrazu BMC ani BMD (celotělová, bederní páteř, předloktí) sníženy nejsou, jednalo se o adolescenta s první zlomeninou. Zdá se také, že fraktury předloktí nemají vztah k osteopenii dospívajících. Navíc znehybnění končetiny sádrovou dlahou vede k významné ztrátě kostního minerálu, což může vysvětlit zvýšené riziko opakované zlomeniny. Konečně, vytvořený svalek může při vyšetření po sejmutí sádry interferovat se stanovením kostního minerálu, a vést tak k mylnému podhodnocení nálezu.

**Pancreas.** 2012 Oct;41(7):1119–1124.

**Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis.**

**Duggan SN, O'Sullivan M, Hamilton S, Feehan SM, Ridgway PF, Conlon KC.**

Vlivem malabsorpce kalcia a vitamínu D, dietních omezení, z důvodu bolesti a při současné expozici alkoholu a nikotinu mohou být nemocní s chronickou pankreatitidou ve zvýšeném riziku osteoporózy. Autoři proto z tohoto pohledu porovnali pacienty s chronickou pankreatitidou a kontrolní skupinu.

Metodika: Průřezové studie se zúčastnilo 62 nemocných průměrného věku 47,9 let (ze 72,6 % mužů) a 66 jim odpovídajících zdravých jedinců. Hodnotila se socioekonomická data, kouření a denzitometrické nálezy.

Výsledky: Osteoporózu mělo 34 % nemocných v porovnání s 10,2 % výskytem u kontrolní skupiny. Pacienti s chronickou pankreatitidou měli nižší T-skóre na pravém krčku

femuru než kontrolní jedinci ( $p = 0,005$ ). Nemocní v nejvyšším tercilu ve vztahu k nikotinismu měli nejhorší T-skóre na bederních obratlích a v celé kyčli. Nejmladší pacienti měli T-skóre nejvyšší ( $p = 0,003$ ), bez rozdílu pohlaví.

Závěry: U nemocných s chronickou pankreatitidou byla osteoporóza zastížena 3× častěji než v kontrolní skupině a celkem 7× častěji než se uvádělo dříve. Autoři proto navrhuji, aby se denzita kostního minerálu u nemocných s chronickou pankreatitidou vyšetřovala rutinně.

**Osteoporos Int.** 2012 Oct;23(10):2551–2557.

**A population-based 2-year follow-up study on the relationship between bisphosphonates and the risk of stroke.**

**Kang JH, Keller JJ, Lin HC.**

Autoři využili velkou populační kohortovou studii k posouzení účinku terapie bisfosfonáty na výskyt cévní mozkové příhody (CMP).

Úvod: Podle animálních modelů mají bisfosfonáty příznivý vliv na kardiovaskulární aparát. U lidí v této oblasti není mnoho informací.

Metodika: Zařazeno bylo 2 148 nemocných, kteří užívali bisfosfonáty pro osteoporotickou zlomeninu. Jako kontrolní skupina posloužilo náhodně vybraných 6 444 subjektů s frakturou obratle nebo zlomeninou v oblasti kyčle, kteří věkem a pohlavím korespondovali s léčenou skupinou. Každý účastník studie byl sledován po dva roky. K určení vlivu terapie bisfosfonáty na riziko CMP bylo užito Coxova modelu.

Výsledky: Během doby sledování došlo k CMP u 184 (8,6 %) pacientů léčených bisfosfonáty a u 696 (10,8 %) jedinců z kontrolní skupiny. Po korekci na demografické proměnné a komorbidity vyšlo najevo, že nemocní léčení bisfosfonáty mají vůči kontrolní skupině nižší pravděpodobnost, že u nich dojde k CMP (HR = 0,79 %; 95% interval spolehlivosti CI = 0,66–0,99). Během dvouletého sledování dosahuje korigované riziko subarachnoidálního a/nebo intracerebrálního krvácení u pacienta na bisfosfonátech 0,53 (95% CI = 0,33–0,92) a riziko ischemické CMP 0,81 (95% CI = 0,65–0,96), obojí vůči kontrolní skupině.

Závěry: Terapie bisfosfonáty je během dvouletého sledování spojena s nižším rizikem centrální mozkové příhody.

**N Engl J Med.** 2012 Nov;367(18):1714–1723.

**Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis.**

**Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, Rizzoli R, Lipschitz S, Dimai HP, Witvrouw R, Eriksen E, Brixen K, Russo L, Claessens F, Papanastasiou P, Antunez O, Su G, Bucci-Rechtweg C, Hruska J, Incera E, Vanderschueren D, Orwoll E.**

Do popředí zájmu se dostávají i zlomeniny u mužů. Ovšem o účinnosti jednotlivých způsobů léčby osteoporózy zatím nemáme dostatek údajů. Autoři se rozhodli studovat vliv kyseliny zoledronové na riziko fraktur u mužů s osteoporózou.

Metodika: Jednalo se o multicentrickou, dvojité zaslepenou a placebem kontrolovanou studii, v níž bylo 1 199 mužů s primární nebo s hypogonadismem spojenou osteoporózou ve věku 50–85 let náhodně přiděleno k terapii i.v. infuzí

kyseliny zoledronové (v dávce 5 mg) nebo placebem. Infuzní léčbu účastníci absolvovali na začátku studie a po dvanácti měsících. Všichni současně dostávali suplementaci kalcie a vitamínem D. Za hlavní výstup studie sloužilo zjištění nových morfometrických fraktur obratlů během intervalu 24 měsíců.

Výsledky: Během dvou let se nové morfometrické zlomeniny obratlů objevily v aktivně léčené skupině v 1,6 % případů; v placebové skupině u 4,9 % případů. To znamená u léčené skupiny pokles rizika o 67 % (relativní riziko 0,33; 95% interval spolehlivosti 0,16–0,70;  $p = 0,002$ ). Muži léčení kyselinou zoledronovou také v porovnání s placebovou skupinou utrpěli méně středně a více závažných fraktur obratlů ( $p = 0,03$ ) a měli menší ztrátu tělesné výšky ( $p = 0,002$ ). Méně účastníků z aktivní skupiny také mělo klinicky manifestní vertebrální a nevertebrální zlomeniny, ovšem tento rozdíl vzhledem k celkově malému počtu fraktur nedosáhl statistické významnosti. Jedinci léčení kyselinou zoledronovou měli vyšší hodnoty denzity kostního minerálu a nižší ukazatele kostního obratu ( $p < 0,05$  pro obě porovnání). Výsledky byly podobné u mužů s nízkou sérovou koncentrací celkového testosteronu. Z hlediska výskytu úmrtí ani vážnějších vedlejších účinků se aktivně léčená skupina od placebové významně nelišila (2,6 % vs. 2,9 % a 25,3 % vs. 25,2 %, podle pořadí).

Závěry: U mužů s osteoporózou je terapie kyselinou zoledronovou spojena s významným poklesem rizika zlomenin obratlů.

#### **Osteoporos Int. 2012 Dec;23(12):2885–2891.**

**Effects of morning vs. evening teriparatide injection on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis.**

**Michalska D, Luchavova M, Zikan V, Raska I Jr, Kubena AA, Stepan JJ.**

Autoři zkoumali, zda se ranní či večerní podávání teriparatidu (TPTD) postmenopauzálním ženám nějak liší v účinku na denzitu kostního minerálu (BMD) a na laboratorní ukazatele kostního obratu (BTMs).

Metodika: Studie se zúčastnilo padesát žen s potvrzenou osteoporózou. Tyto byly náhodně rozděleny do skupin s aplikací 20 ug TPTD ráno nebo večer. Léčba byla takto realizována po dobu 12 měsíců. Na počátku studie, po šesti měsících a po roce podstoupily účastnice vyšetření BMD a stanovení plazmatické koncentrace C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu, N-terminálního propeptidu prokolagenu I. typu (PINP) a isoenzymu 5b tartarát rezistentní kyselý fosfatázy (TRAP 5b).

Výsledky: Po dvanácti měsících byl patrný nárůst BMD v bederní páteři ( $p < 0,001$ ) s významnějším vzestupem po ranní aplikaci TPTD v porovnání s podáváním večerním (9,1 % vs. 4,8 % podle pořadí,  $p < 0,05$ ). Na distálnímu radiu BMD významně pokleslo ( $p < 0,001$ ), a to bez vlivu na časování léčby. BMD proximálního femuru se významně nezměnilo. Po šesti měsících terapie stoupaly BTMs oproti počátečním hodnotám ( $p < 0,001$ ). Vzestup byl více zřetelný po ranním podávání TPTD, a to u PINP (+358 % vs. +215 %, podle pořadí) a TRAP 5b (+70 % vs. +37 %, podle pořadí (obojí s  $p < 0,05$ )).

Závěr: Ranní aplikace TPTD po dobu dvanácti měsíců vedla k vyššímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře než podávání léku večer. Načasování dávky TPTD tedy může být důležité pro účinnost terapie.

#### **J Bone Miner Res. 2012 Dec;27(12):2592–2602.**

**High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women: The center of excellence for osteoporosis research study.**

**Ardawi MS, Rouzi AA, Al-Sibiani SA, Al-Senani NS, Qari MH, Mousa SA.**

Sklerostin ovlivňuje kostní formaci potlačením signální cesty Wnt. Nízké koncentrace cirkulujícího sklerostinu vedou k vzestupu množství kostní hmoty. Autoři předpokládali, že postmenopauzální ženy s vyšší plazmatickou hladinou sklerostinu mají také vyšší riziko osteoporotických zlomenin. Zorganizovali proto populační studii, v níž sledovali vztah mezi cirkulujícím sklerostinem, ukazateli kostního obratu a rizikem osteoporotických fraktur. Projektu se zúčastnilo 707 postmenopauzálních žen, sledovaných  $5,2 \pm 1,3$  roku. K analýze rizika zlomeniny po korekci na věk, body mass index a ostatní smíšené rizikové faktory bylo užito regresního Coxova modelu. Vyšší hladiny sklerostinu byly jednoznačně spojeny se zvýšeným rizikem fraktury. Po korekci na věk a další průvodní faktory stoupalo u postmenopauzálních žen relativní riziko zlomeniny více než sedminásobně s každým přírůstkem koncentrace sklerostinu o jednu směrodatnou odchylku. Ženy v nejvyšším kvartilu hladin sklerostinu tak měly až patnáctinásobně vyšší riziko fraktury. Porovnání vyšetření sklerostinu po roce a průměru ze dvou či tří ročních měření přineslo výsledky podobné. V nejvyšším kvartilu zodpovídala výše koncentrace sklerostinu za 56,6% rizika. Prediktivní hodnotu pro osteoporotické zlomeniny ještě měly pouze vysoké koncentrace biochemických ukazatelů kostní resorpce (crosslinky C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu v plazmě –pCTx a v moči –uCTx) a N-telopeptidy kolagenu I. typu v moči (uNTx), ovšem v mnohem menším měřítku než plazmatický sklerostin. Vztah mezi hladinami sklerostinu a rizikem fraktury nezávisí na denzitě kostního minerálu ani na jiných rizikových faktorech.

Závěr: U postmenopauzálních žen jsou vysoké plazmatické koncentrace sklerostinu významným a nezávislým rizikovým faktorem pro vznik osteoporotické zlomeniny.

#### **J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2012 Dec;17(4):382–386.**

**Effect of rosuvastatin monotherapy and in combination with fenofibrate or omega-3 fatty acids on serum vitamin D levels.**

**Makariou SE, Liberopoulos EN, Agouridis AP, Challa A, Elisaf M.**

Podle současných poznatků patří nízká plazmatická koncentrace 25-hydroxyvitaminu D (25-OH-D) mezi rizikové faktory vzniku kardiovaskulárního onemocnění (CVD). Zdá se, že koncentraci 25-OH-D zvyšují statiny. Cílem studie bylo zjistit, jak u nemocných se smíšenou dyslipidemií ovlivní koncentraci 25-OH-D kombinace léčba běžnou dávkou rosuvastatinu s fenofibrátem či omega-3 mastnými ky-

selinami v porovnání s monoterapií vyšší dávkou rosuvastatinu.

Metodika: 60 nemocných se smíšenou dyslipidemií (LDL cholesterol nad 160 mg/dl = 4,14 mmol/l a triglyceridy nad 200 mg/dl = 2,26 mmol/l) bylo náhodně rozděleno k podávání rosuvastatinu v denní dávce 40 mg (n = 22), rosuvastatinu v denní dávce 10 mg spolu s fenofibrátem 200 mg (n = 21) nebo rosuvastatinu 10 mg spolu s omega-3 mastnými kyselinami v dávce 2 g (n = 17). Léčba trvala tři měsíce. Primárním výstupem byly změny plazmatické koncentrace 25-OH-D.

Výsledky: Monoterapie rosuvastatinem způsobila vzestup 25-OH-D o 53 % (ze 14,6 [1,0–38,0] na 17,8 [5,3–49,6] ng/ml., p = ,000). Podávání rosuvastatinu s fenofibrátem a rosuvastatinu s omega-3 mastnými kyselinami bylo spojeno se zvýšením 25-OH-D o 64 % (ze 14,1 [1,0–48,0] na 18,4 [6,7–52,4] ng/ml, p = ,001) a o 61 % (z 10,4 [6,6–38,4] na 14,0 [9,6–37,6] ng/ml., p = ,04), podle pořadí. Všechny tyto změny byly navzájem srovnatelné.

Závěr: Monoterapie vysokou dávkou rosuvastatinu i léčba běžnou dávkou rosuvastatinu v kombinaci s fenofibrátem či omega-3 mastnými kyselinami jsou spojeny s významným a podobným zvýšením plazmatické koncentrace 25-OH-D. To se může podílet na prevenci vzniku CVD.

**Osteoporos Int. 2013 Jan;24(1):349–354.**

**The impact of dietary calcium intake and vitamin D status on the effects of zoledronate.**

**Bourke S, Bolland MJ, Grey A, Horne AM, Wattie DJ, Wong S, Gamble GD, Reid IR.**

Suplementace kalciumem a vitamínem D bývá podávána současně s terapií bisfosfonáty. Není však zcela jasné, zda je takové opatření pro dosažení účinku nebo k omezení nežádoucích účinků bisfosfonátů nezbytné. Autoři zkoumali, jestli počáteční příjem vápníku nebo stav saturace organismu vitamínem D nějak ovlivní účinek zoledronátu během roku na denzitu kostního minerálu (BMD) nebo kostní obrat, případně na riziko vzniku reakce akutní fáze.

Metodika: Data byla sloučena ze dvou studií se zoledronátem u postmenopauzálních žen, které neměly deficit vitamínu D a u nichž se kalcium ani vitamín D rutinně nepodávaly. Kohorta vyšetřovaných žen (zoledronát n = 154; placebo n = 68) byla rozdělena na podskupiny podle počátečního příjmu vápníku (< 800 vs. ≥ 800 mg/den) a saturace vitamínem D (25-hydroxyvitamin D /25OHD/ < 50 vs. ≥ 50 nmol/l a < 75 nmol/l vs. ≥ 75 nmol/l). Ženy, které měly počáteční příjem kalcia ≥ 800 mg/den; 25OHD ≥ 50 nmol/l nebo ≥ 75 nmol/l, bylo ve skupině se zoledronátem 52, 86 a 36 %; v placebové skupině 64, 94 a 46 %, v tomto pořadí.

Mezi počátečním příjmem vápníku či saturací vitamínem D a parametry sledovanými při terapii zoledronátem (BMD bederní páteře, BMD oblasti kyčle, laboratorní markery PINP a -CTX, riziko reakce akutní fáze) nebyly pozorovány žádné významné interakce.

Závěr: Počáteční příjem kalcia a saturace organismu vitamínem D nemá vliv na účinky zoledronátu. Pokud tedy není léčený jedinec ve vysloveném deficitu vitamínu D, nemusí být při terapii zoledronátem suplementace vápníku a vitamínu D nezbytná.

**Bone. 2013 Jan;52(1):360–365.**

**Teriparatide improves bone quality and healing of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy.**

**Chiang CY, Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Iuliano-Burns S, Hardidge A, Seeman E.**

Látky, potlačující kostní remodelaci (např. bisfosfonáty), snižují ztrátu kostní hmoty a zpomalují postup degradace kostní struktury. Jelikož však remodelace slouží k odstranění poškozené kostní tkáně, její prolongované potlačení může mít negativní vliv na kvalitu kostní hmoty, vedoucí k nahromadění mikrofraktur a atypických zlomenin femuru. Cílem této práce bylo zjistit, zda u nemocných s atypickou frakturou stehenní kosti při léčbě bisfosfonáty může podávání teriparatidu zlepšit její hojení a kvalitu kostní tkáně. Této prospektivní studii se zúčastnilo 14 pacientů, u nichž během dvou let postupně došlo k atypické zlomenině femuru. Všem byla nabídnuta terapie teriparatidem, nebyla-li v jejich případě kontraindikována. Za kontrolní skupinu posloužily osoby téhož věku a pohlaví bez antiresorpční léčby a bez fraktury. Účastníci podstoupili vyšetření periferní mikrocomputerovou tomografií s vysokým rozlišením (HRpQCT) na distálním radiu a distální tibii k určení mineralizace kortikální kosti za pomoci nového softwaru (StrAx1.0, StrAxCorp, Australia). Vyšetření bylo provedeno na začátku studie a po šesti měsících terapie teriparatidem. Každodenní podávání 20 ug teriparatidu subkutánně po dobu šesti měsíců vedlo u 5 ze 14 nemocných ke vzestupu ukazatelů kostní remodelace 2–3x (p = 0,01) a také k hojení zlomeniny. Na distálním radiu se zvýšila proporce méně hustě mineralizované kosti na 29,5 % (p = 0,01) a poměr starší, více sytější mineralizované kosti klesl na 16,2 % (p = 0,03). Podobné změny autoři pozorovali i na distální tibii. Zbýlých 9 pacientů bylo léčeno konzervativně nebo chirurgicky. Sedmi z nich se fraktura hojila špatně s pokračujícími bolestmi, u jednoho došlo k atypické fraktuře na druhé končetině a u jedné osoby došlo ke zhojení zlomeniny po roce.

Závěr: Teriparatid může být užitečný při hojení atypické zlomeniny a obnovení kvality kostní tkáně.

## **PIO – A valuable information tool for clinicians and researchers in your country!**

---

We inform your members and clinicians/researchers in your country about **Progress in Osteoporosis (PIO)**.

This regular online review journal, edited by Ego Seeman, provides critical reviews of the most important literature in the field of osteoporosis published in the previous few months. It includes **free download of figures** as PowerPoint slides!

To access PIO, one must be **registered as a free member** on the IOF website. Using your username/password, the journal can then be accessed at <http://www.iofbonehealth.org/progress-in-osteoporosis>.