

# OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

## REDAKČNÍ RADA

### Šéfredaktor:

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

### Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

### Užší rada:

MUDr. Jan Rosa, Praha

Doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Plzeň

### Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

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

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc, Olomouc

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

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

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

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

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

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

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

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

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

## VYDAVATEL



### Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. s r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

**Sazba:** SILVA, s. r. o.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

**Tisk:** 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

### DOPORUČENÝ POSTUP

**Doporučený postup pro sledování pacientů léčených deriváty parathormonu**

*V. Palička*

131

### PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**Diabetes mellitus 2. typu a kost**

*I. Raška*

133

**Mužská osteoporóza**

*M. Skácelová, P. Horák*

137

**Srovnání přínosu konvenčního RTG, celotělové magnetické rezonance a celotělového nízkodávkového CT v diagnostice myelomové kostní nemoci**

*J. Minařík, J. Hrbek, T. Plika, M. Heřman, J. Bačovský, M. Mysliveček, V. Ščudla*

143

**Cévní kalcifikace – epidemie 21. století**

*S. Boček*

148

### INFORMACE

**Ze světové literatury**

153

**Zápis z jednání výboru SMOS dne 18. října 2013**

157

**ECTS Exchange Grants**

158

**Obrázek na titulní straně:** xxx [foto z archivu doc. MUDr. Václava Vyskočila, Ph.D.]

# OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

## EDITORIAL BOARD

### Editor in Chief:

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

### Associate Editor:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

### Advisory Board:

MUDr. Jan Rosa, Praha

Doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Plzeň

### Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

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

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

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

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

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

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

Prof. Dr. med. Meinrad 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

### GUIDELINE

- Guidelines for the follow-up of patients treated with parathyroid hormone derivatives** **131**  
*V. Palička*

### REVIEW

- Diabetes mellitus 2. typu a kost** **133**  
*I. Raška*

- Male osteoporosis** **137**  
*M. Skácelová, P. Horák*

- Comparing the contribution of conventional radiography, whole-body MRI and whole-body low-dose CT in the diagnosis of myeloma bone disease** **143**  
*J. Minařík, J. Hrbek, T. Plika, M. Heřman, J. Bačovský, M. Mysliveček, V. Ščudla*

- Vascular calcification – a 21<sup>st</sup> century epidemic** **148**  
*S. Boček*

### INFORMATION

- News from around the world** **153**

- Report from the committee meeting of SMOS** **157**

- ECTS Exchange Grants** **158**

Cover page: xxx [file image doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.]

## Doporučený postup pro sledování pacientů léčených derivátů parathormonu

V. PALIČKA

jménem výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP,  
Centrální indikační komise a Institutu biostatistiky a analýz MU Brno  
(M. Bayer, J. Blahoš, P. Broulík, P. Horák, P. Kasalický, V. Kuba, I. Kučerová,  
Š. Kutílek, K. Němeček, J. Rosa, F. Šenk, J. Štěpán, V. Vyskočil, Z. Zbožínková)

Léčba primární postmenopauzální osteoporózy a sekundární, glukokortikoidy indukované osteoporózy osteoanabolickými přípravky může být velmi účinná a efektivní. Prokazatelně vede k nárůstu kostní minerální hustoty, zlepšení mikroarchitektury kostní tkáně a poklesu rizika i incidence osteoporotických zlomenin. Má však v České republice nastaveny limity, kterými je potřeba se řídit.

Pacienti, kteří jsou indikováni k léčbě derivátů parathormonu, musí splňovat indikační kritéria v souladu s SPC podávaných léčebných přípravků a dohodou mezi Společností pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP (SMOS) a Svazem zdravotních pojišťoven (SZP).

Přípravky jsou určeny k léčbě:

- Žen s postmenopauzální osteoporózou, které mají při posuzování BMD T-skóre v oblasti bederní páteře  $\leq -3,0$  (nižší nebo rovnou hodnotě  $-3,0$ ) a v anamnéze mají více než jednu zlomeninu obratlových těl. U těchto žen musí být současně spolehlivě dokumentovaná nejméně 2 roky trvající antiresorpční léčba osteoporózy, jejíž efekt selhal. Za selhání je považována další osteoporotická fraktura v průběhu léčby, nebo pokles BMD nejméně o 6 % v oblasti bederní páteře nebo v oblasti proximálního femuru za dva roky.
- Mužů nebo žen léčených glukokortikoidy v denní dávce odpovídající nejméně 5 mg prednisonu po dobu nejméně 6 měsíců, pokud mají T-skóre v oblasti bederní páteře  $\leq -2,5$  T-skóre.
- Mužů s osteoporózou, kteří mají T-skóre v oblasti bederní páteře  $\leq -3,0$  T-skóre a v anamnéze mají více než jednu zlomeninu obratlových těl. U těchto mužů musí být současně spolehlivě dokumentovaná nejméně 2 roky trvající antiresorpční léčba osteoporózy, jejíž efekt selhal. Za selhání je považována další osteoporotická fraktura v průběhu léčby nebo pokles BMD nejméně o 6 % v oblasti bederní páteře nebo v oblasti proximálního femuru za dva roky.

Data pacientů, kteří mají být léčeni derivátů parathormonu a splňují výše uvedená kritéria, jsou indukujícími lékaři vložena v anonymizované formě do databáze, spravované Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy Univerzity v Brně (IBA) ve spolupráci se SMOS.

### Požadované údaje pro vložení do databáze:

**Identifikace pacienta:** datum narození, iniciály jména, příjmení pacienta, zdravotní pojišťovna.

**Žádající pracoviště,** datum vložení údajů.

**Klinické údaje:** rok menopauzy, typ osteoporózy, rok zjištění osteoporózy, rok posledního rtg vyšetření, počet a lokalizace zlomenin, včetně roku jejich vzniku a mechanismu úrazu (nízkoenergetická nebo traumatická fraktura).

### Dosavadní léčba:

Typ léčby (aktivní látka a délka terapie v měsících).

V případě léčby glukokortikoidy celková doba dosavadní léčby, léčba glukokortikoidy v posledních 6 měsících včetně průměrné denní dávky (v mg prednisonu).

**Vyšetření kostní minerální hustoty (BMD):** typ přístroje, datum posledního vyšetření. Hodnota BMD v  $\text{g/cm}^2$  a v hodnotě T-skóre pro krček femuru, oblast proximálního femuru a bederní páteř (L<sub>1</sub> – L<sub>4</sub>). U všech těchto lokalit také datum a hodnoty předchozího vyšetření (systém automaticky vypočítá trend poklesu v procentech). Předchozí vyšetření BMD není vyžadováno u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou, kde může být léčba derivátů parathormonu první nasazovanou terapií.

### Laboratorní vyšetření:

Povinná:

- S-Ca – koncentrace vápníku v séru (mmol/l)
- S-PTH – koncentrace parathormonu v séru (pmol/l)
- S-ALP – aktivita alkalické fosfatázy v séru (ukat/l)
- S-25-OH-vitamin D – koncentrace 25-OH-vitaminu D v séru (nmol/l)
- S-βCTx – koncentrace C-terminálního telopeptidu kolagenu I v séru (ug/l)
- S-P1NP – koncentrace N-terminálního prokolagenu I v séru (ug/l)

Doporučená další vyšetření:

- U-Ca – koncentrace vápníku v moči (mmol/l)
- U-Ca – odpad vápníku močí – sbíraná moč (mmol/d)

- S-B-ALP – aktivita kostní isoformy alkalické fosfatázy v séru (ukat/l) – poznámka: je možno uvádět i hmotnostní koncentraci
- S-NTx – koncentrace N-terminálního telopeptidu kolagenu I v séru (nmol/l)
- S-OC – koncentrace osteokalcinu v séru (ug/l)

Do konce listopadu 2013 byla takto vložená data posuzována Centrální indikační komisí, která vydávala souhlasné či zamítavé stanovisko k zahájení léčby. Od prosince 2013 byla Centrální indikační komise zrušena a rozhodnutí o zahájení léčby je plně v odpovědnosti ordinujícího lékaře.

Zdravotní pojišťovny však limitují možnost předepisování tohoto typu léčby na vybraná pracoviště, která mají pro léčbu deriváty parathormonu uzavřenu s plátcí zdravotní péče smlouvu. Jde o tato pracoviště:

- Ústřední vojenská nemocnice (Vojenská fakultní nemocnice) Praha, Osteocentrum,
- Všeobecná fakultní nemocnice Praha, III. interní klinika, Osteocentrum,
- Revmatologický ústav Praha, Osteocentrum,
- MEDISCAN Praha, Osteocentrum,
- Fakultní nemocnice Plzeň, II. interní klinika, Osteocentrum,
- Fakultní nemocnice Hradec Králové, ÚKBD, Osteocentrum,
- Krajská nemocnice Pardubice, Osteocentrum,
- Nemocnice České Budějovice, interní oddělení, Osteocentrum,
- Fakultní nemocnice Olomouc, III. interní klinika, Osteocentrum,
- Fakultní nemocnice Brno Bohunice, Interní hematologická a onkologická klinika, Osteocentrum,
- Fakultní nemocnice Ostrava, Interní klinika, Osteocentrum,
- Mediekos Labor Zlín, Osteocentrum.

Tato Osteocentra pokrývají potřebný rozsah a je možné s nimi konzultovat i pacienty z jiných pracovišť a podle možností je u nich také léčit.

#### **Kontrolní vyšetření:**

Během léčby musí být pacient systematicky klinicky i komplementárně vyšetřován a vybrané údaje musí být zaznamenávány do databáze.

#### **Po 6 měsících léčby:**

Klinické vyšetření, evidence případných nových zlomenin, vyšetření sérové koncentrace vápníku a P1NP. Další vyšetření podle klinického stavu.

#### **Po 12 měsících léčby:**

Klinické vyšetření, evidence případných nových zlomenin, změření BMD v proximálním femuru a bederní páteři, sérové koncentrace vápníku, P1NP a 25-OH vitamínu D. Další vyšetření podle klinického stavu.

#### **Po 18 měsících léčby:**

Kontrola není povinná, pouze v tom případě, že by léčba končila, nebo dle klinického stavu pacienta.

#### **Po 24 měsících léčby, respektive při ukončení léčby derivátem parathormonu vždy:**

Klinické vyšetření, evidence případných nových zlomenin, zjištěných pomocí DXA nebo rtg, případně ze zpráv jiných ošetřujících lékařů, sérové koncentrace vápníku, PTH, ALP, 25-OH vitamínu D, CTx a P1NP. Další vyšetření podle klinického stavu.

#### **24 měsíců po ukončení léčby:**

Kontrola z hlediska medikace deriváty parathormonu je vhodná, není ale povinná.

**Po skončení léčby** deriváty parathormonu je nezbytné v léčbě osteoporózy pokračovat, obvykle antiresorpčními přípravky.

#### **Závěr**

Tento doporučený postup je platný v současné situaci, kdy je v ČR nastavena centrální regulace léčby deriváty parathormonu a z iniciativy plátců zdravotní péče je limitován počet pacientů, kterým je léčba hrazena, a kdy deriváty parathormonu jsou zařazeny mezi tzv. centrové léky ze všemi důsledky z toho vyplývajícími. Jednání o dalším způsobu léčby deriváty PTH a její regulace v současné době probíhají a nelze vyloučit, že z organizačního pohledu dojde ke změnám. Doporučený postup však není jen organizačním pokynem, ale je nepochybně klinickým doporučením co, kdy a v jakých intervalech by u pacientů v této léčbě mělo být sledováno jako nepodkročitelné minimum. Z tohoto pohledu je vhodné jej publikovat a v praxi aplikovat i v případě organizačních změn.

Adresa:

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Osteocentrum

Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK

v Hradci Králové

e-mail: palička@lfhk.cuni.cz

# Diabetes mellitus 2. typu a kost

I. RAŠKA, jr.

3. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

## SOUHRN

**Raška I.: Diabetes mellitus 2. typu a kost**

Diabetes mellitus (DM) a osteoporotické zlomeniny patří k významným příčinám mortality a morbidit starších pacientů. Nedávno publikované studie potvrdily zvýšené riziko zlomenin proximálního femuru i obratlových těl u diabetiků 1. i 2. typu oproti zdravé populaci. Etiopatogenetické souvislosti mezi těmito chronickými onemocněními nejsou dostatečně objasněny. K zvýšené fragilitě kosti u pacientů s DM přispívá více faktorů, jako např. produkty pokročilé glykace (AGEs, advanced glycation endproducts), poruchy renálních funkcí, změny koncentrace inzulinu, ale také léčba některými antidiabetiky. Článek podává přehled rizikových faktorů rozvoje poruchy kostního metabolismu u pacientů s DM 2. typu.

*Klíčová slova: diabetes mellitus, osteoporóza, AGEs, kvalita kosti*

## SUMMARY

**Raška I.: Type 2 diabetes mellitus and bone**

Diabetes mellitus and osteoporotic fractures are important causes of morbidity and mortality in elderly patients. Recently published studies have confirmed an increased risk of hip fractures and vertebral fractures in type 1 and also type 2 diabetes when compared to the healthy population. The etiopathogenic link between these chronic diseases is poorly understood. Increased bone fragility in patients with diabetes mellitus is caused by many factors such as advanced glycation end products, abnormal renal function, changes in insulin levels or the influence of some antidiabetic drugs. This article gives an overview of risk factors for developing bone metabolism disorders in patients with type 2 diabetes.

*Keywords: diabetes mellitus, osteoporosis, advanced glycation end products, bone quality*

*Osteologický bulletin 2013;18(4):133–136*

**Adresa:** MUDr. Ivan Raška, jr., 3. interní klinika, VFN a 1. LF UK v Praze, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, e-mail: ivan.raska@vfn.cz

Došlo do redakce: 27. 6. 2013

Přijato k tisku: 10. 12. 2013

## Úvod

Diabetes mellitus je chronické onemocnění, které vzniká v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulinu vedoucího k hyperglykemii. Incidence DM celosvětově narůstá. Nejčastější typ DM je diabetes mellitus 2. typu, který je charakterizován jako chronické zvýšení glykemie nad normální hodnoty při kombinaci inzulinové rezistence a relativně snížené inzulinové sekrece. DM vede k poškození více orgánů. Známé jsou makrovaskulární komplikace, které vznikají důsledkem urychleného rozvoje aterosklerózy a mikrovaskulární komplikace, mezi které patří diabetická retinopatie, nefropatie a neuropatie.

Většina studií se zaměřením na densitu kostního minerálu (bone mineral density, BMD) u diabetiků prokázala normální nebo zvýšené hodnoty BMD ve srovnání se zdravou populací [1]. Vestergaard a spol. poukázal na diskrepanci mezi denzitometrickým nálezem a rizikem zlomeniny u pacientů s DM [2]. Studie hodnotící riziko zlomenin potvrdily, že také diabetici 2. typu mají zvýšené riziko zlomenin proximálního femuru i obratlových těl oproti zdravé popula-

ci [3,4]. Mechanickou odolnost kosti neurčuje pouze BMD, ale také mikroarchitektura a geometrie kosti, aktivita kostních buněk, akumulace mikropoškození, heterogenita mineralizace či kvalita proteinů organické kostní matrix. Měření kostní denzity neposkytuje informaci o rozložení kortikální a trabekulární kosti. Výsledky měření kosti pomocí periferní kvantitativní počítačové tomografie prokazují sníženou tloušťku kortikální kosti v oblasti tibie a radia, která vede k nižší odolnosti kosti vůči zatížení v ohybu [5].

Riziko zlomeniny u diabetiků 2. typu je multifaktoriální. Důležitou roli hraje porucha kvality kosti, způsobená akumulací produktů pozdní glykace, ale také zvýšené riziko pádu v souvislosti s diabetickou polyneuropatií, poruchami vizu, cerebrovaskulárním onemocněním a epizodami hypoglykemie [6]. Kostní metabolismus může být ovlivněn rovněž renálním postižením či sníženou fyzickou aktivitou spojenou s komplikacemi DM (syndrom diabetické nohy, svalová slabost).

Přehled rizikových faktorů vedoucích k zvýšenému riziku zlomeniny u pacientů s DM je uveden na *obrázku 1*.

**Porucha kvality kosti**

**Akumulace produktů pokročilé glykace**

U diabetiků se v organické kostní matrix zvýšeně tvoří a akumulují pokročilé produkty glykace, které významně narušují jak strukturu, tak funkci proteinů kostní matrix [7] a zasahují do procesu kostní remodelace [8,9]. AGEs jsou tvořeny neenzymatickou reakcí mezi aldehydovou skupinou sacharidů a amino skupinami bílkovin, lipidů a nukleových kyselin. AGEs se podílejí na vytváření příčných vazeb mezi kolagenními vlákny [10]. Tyto vazby tvoří hlavní post-translační modifikaci kolagenu a ovlivňují jeho biologické a biomechanické vlastnosti. Lze je rozdělit na enzymatické dvoj- a trojmocné vazby a neenzymatické příčné vazby, které jsou indukované glykací a oxidací. Různé typy příčných vazeb vykazují rozdíly v procesu mineralizace a náchylnosti kosti k mikropoškození. Markerem AGEs je pentosidin, jehož koncentrace v kortikální a trabekulární kosti je negativně asociována s pevností kosti [11]. Zvýšené koncentrace pentosidinu v séru a v moči predikovaly zvýšené riziko zlomenin obratlů u postmenopauzálních žen s DM 2. typu [12]. Patologické účinky AGEs jsou potlačovány solubilním receptorem pro AGEs (sRAGE) a nízké sérové hodnoty sRAGE byly u diabetiků 2. typu spojeny se zvýšeným vý-

skytem obratlových zlomenin [13]. Gaens a spol. prokázali, že polymorfismus genu pro RAGE ovlivňuje hladinu sRAGE [14].

Vedle makrofágů a kostních buněk mohou být RAGE přímo aktivovány také na endotelových buňkách, kde dochází k indukci syntézy řady cytoadhezivních molekul a nadměrné tvorbě reaktivních forem kyslíku, jelikož glykované proteiny snáze podléhají oxidačním změnám. Vliv oxidačního stresu a změny v expresi cytoadhezivních molekul jsou u diabetiků ve vztahu k patogenezi cévních změn v posledních letech intenzivně studovány. [15,16]. Vlivu oxidačního stresu a endoteliální dysfunkce na kostní metabolismus ale zatím nebylo věnováno více pozornosti, byť je zřejmé, že poruchy mikrocirkulace kostní tkáně významně zasahují do procesu kostní remodelace [17].

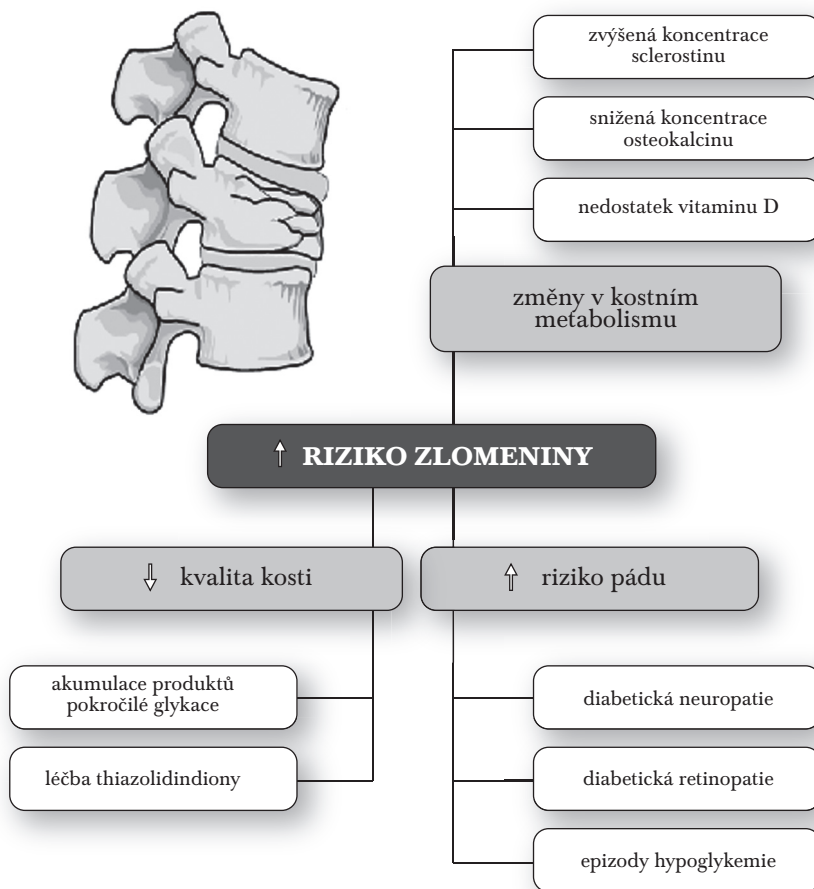
**Změny kostního metabolismu u diabetes mellitus 2. typu**

**Vitamín D**

Průřezové studie ukazují asociaci mezi nedostatkem vitamínu D a DM [18–22]. Omezením některých studií je použití nepřímých metod stanovení inzulínové senzitivity a rezistence (HOMA-IR, HOMA-β), které se mohou lišit v závislosti na tělesné hmotnosti a etnickém původu. V studii NHANES byla zjištěna negativní asociace mezi sérovou koncentrací 25-hydroxyvitaminu D s prevalencí DM u non-hispánských bělochů a mexických Američanů. Zajímavé však bylo, že tato negativní asociace nebyla pozorována u non-hispánských černochů. Mezi těmito etniky je diskutován rozdíl v citlivosti organismu na působení vitamínu D i parathormonu [20]. Na možný vliv nedostatku vitamínu D lze soudit také ze zjištění, že glukózová tolerance u pacientů s DM 2. typu má sezónní variabilitu a vykazuje horší hodnoty v zimě [22–25]. Jedním z faktorů uplatňujícím se v patogenezi DM a prevalenci hypovitaminózy D je také obezita [22]. Je diskutováno více potencionálních mechanismů, kterými vitamín D zasahuje do regulace glukózové homeostázy. Práce, které poukazují na přímý efekt vitamínu D na buňky pankreatu potvrzují přítomnost receptoru pro vitamín D na buňkách pankreatu [26], či porušenou sekreci inzulínu u myši s chybějícím receptorem pro vitamín D [27]. Deficit vitamínu D narušil inzulínovou sekreci z pankreatických buněk myši in vitro a in vivo [28]. Po suplementaci vitamínu D se sekrece inzulínu upravila [28–31].

Vzhledem k tomu, že kalcium působí jako nitrobuňčný mediátor sekrece

Obrázek 1  
Riziko zlomeniny u pacientů s diabetes mellitus 2. typu



inzulínu [32], diskutuje se také o možném nepřímém efektu vitamínu D na sekreci inzulínu ovlivněním koncentrace extracelulárního kalcia, které zajišťuje influx kalcia přes membrány buněk a také adekvátní pool kalcia intracelulárně [33]. Změny v koncentraci kalcia mohou také vést k cytokin-indukované apoptóze buněk [34].

### Osteokalcin

Osteokalcin je produktem diferencovaných osteoblastů, je secernován a ukládán do extracelulární matrix kosti. Vitamin K dependentní posttranslační karboxylace osteokalcinu zvyšuje afinitu kalciových iontů ke krystalům hydroxyapatitu v kosti [35]. Naopak dekarboxylovaný osteokalcin je více náchylný k uvolnění do systémového oběhu, kde účinkuje jako hormon, který zasahuje do energetického metabolismu, a tím spojuje kost s dalšími regulátory glukózové homeostázy [36–38].

V experimentu na myších modelech došlo po vyřazení genu pro osteokalcin k snížení glukózové tolerance a inzulínové sekrece oproti kontrolní skupině. Podání rekombinantního dekarboxylovaného osteokalcinu upravilo glukózovou toleranci a zvýšilo sekreci inzulínu [36]. Studie hodnotící koncentraci celkového osteokalcinu u korejských postmenopauzálních žen s diabetes mellitus 2. typu prokázala signifikantní redukci koncentrace osteokalcinu u diabetiček ve srovnání se zdravou kontrolou [39]. V další švédské studii osteokalcin negativně asocioval s hodnotami glykémie nalačno, koncentracemi inzulínu nalačno a HOMA indexem u starších mužů [40]. Práce zabývající se změnami dekarboxylovaného osteokalcinu ukazují rovněž negativní asociaci dekarboxylovaného osteokalcinu s inzulínovou rezistencí a glykemickým indexem [41,42].

### Sclerostin

Sclerostin je produkt osteocytů, který působí jako Wnt (Wingless/Int-1) antagonist a inhibuje osteoblastickou aktivitu. Osteocyty slouží jako citlivé mechanosenzory kosti. U diabetiků 2. typu byl popsán nízký kostní obrát a nižší aktivita osteoblastů. Byla zjištěna asociace mezi sclerostinem a nižším kostním obrátem u pacientů s DM 2. typu. Cirkulující sclerostin se zvyšuje u diabetiků 2. typu nezávisle na pohlaví a věku [43]. Podání protilátky proti sclerostinu v experimentu na myších modelech s DM 2. typu vedlo k zlepšení kostní hmoty, pevnosti kosti a regeneraci kostního defektu [44]. Zajímavé budou výsledky léčby protilátkou proti sclerostinu u pacientů s diabetes mellitus.

### Antidiabetika a kost

Epidemiologické studie prokazují nižší výskyt zlomenin u diabetiků 2. typu léčených metforminem [45]. Bylo zjištěno, že metformin kromě přímého stimulačního účinku na osteoblasty brání up-regulaci RAGE na osteoblastech a endotelových buňkách, a tím omezuje nepříznivý vliv AGEs na osteoblasty a endotelální buňky [46]. Naopak léčba thiazolidindiony zvyšuje incidenci zlomenin obratlových těl [47]. Thiazolidindiony (TZD) působí jako agonisté PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor type  $\gamma$ ) receptoru. Ve studiích především s rosiglitazemem, který byl již stažen z našeho trhu, bylo prokázáno, že TZD zasahují do procesu diferenciac mezenchymálních kmenových buněk ve pro-

spěch zvýšené adipogeneze na úkor osteoblastogeneze [48,49,50]. Mechanismy účinků antidiabetik na kostní metabolismus zatím nebyly kompletně objasněny.

### Závěr

Narůstající poznatky o zvýšeném riziku zlomenin u pacientů s diabetes mellitus 2. typu poukazují na důležitost vyšetření kostního metabolismu diabetiků, a to zejména u rizikových skupin (postmenopauzální ženy, pacienti s anamnézou nízkozátěžové zlomeniny). Je vhodné důkladnější sledování pacientů léčených thiazolidindiony. Pro zhodnocení chronického působení diabetu na skelet a hodnocení vlivu jednotlivých antidiabetik na kostní metabolismus jsou zapotřebí longitudinální studie, které zatím chybí. Prospektivní studie hodnotící účinky léčby diabetes mellitus na skelet jsou velmi potřebné, jelikož tento přístup může přispět k objasnění mechanismu působení jednotlivých antidiabetik na skelet, k nalezení vhodné preventivní strategie a k snížení rizika zlomeniny u diabetiků.

*Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 11335-6/2010.*

### Literatura

- Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, Obrant KJ. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2005;16:1506–1512.
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18:427–444.
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1013–1019.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2009;84:45–55.
- Petit MA, Paudel ML, Taylor BC, Hughes JM, Strotmeyer ES, Schwartz AV, Cauley JA, Zmuda JM, Hoffman AR, Ensrud KE. Osteoporotic Fractures in Men (MrOs) Study Group. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Bone Miner Res* 2010;25:285–291.
- Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002;25:1749–1754.
- Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010;21:195–214.
- Valcourt U, Merle B, Gineyts E, Viguier-Carrin S, Delmas PD, Garnero P. Non-enzymatic glycation of bone collagen modifies osteoclastic activity and differentiation. *J Biol Chem* 2007;282:5691–5703.
- Sanguineti R, Storace D, Monacelli F, Federici A, Odetti P. Pentosidine effects on human osteoblasts in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1126:166–172.
- Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001;28:195–201.
- Paula FJ, Rosen CJ. Obesity, diabetes mellitus and last but not least, osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:150–157.
- Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Feingold KR, Resnick HE, Tylavsky FA, Black DM, Cummings SR, Harris TB, Bauer DC. Health, Aging, and Body Composition Study. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2380–2386.
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Sugimoto T. Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2263–2268.
- Gaens KH, Ferreira I, van der Kallen CJ, van Greevenbroek MM, Blaak EE, Feskens EJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, 't Hart LM, de Groot PG, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Association of polymorphism in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene with circulating RAGE levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5174–5180.

15. Yamagishi S. Advanced Glycation End Products and Receptor–Oxidative Stress System in Diabetic Vascular Complications. *Ther Apher Dial* 2009;13:534–539.
16. Skřha J, Prázný M, Hilgertová J, Kvasnicka J, Kalousová M, Zima T. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:1107–1114.
17. Eriksen EF, Eghbali-Fatourehchi GZ, Khosla S. Remodeling and vascular spaces in bone. *J Bone Miner Res* 2007;22:1–6.
18. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40:344–347.
19. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820–825.
20. Scragg R, Sowers M, Bell C. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813–2818.
21. Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:738–741.
22. Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* 2006;29:2244–2246.
23. Campbell IT, Jarrett RJ, Keen H. Diurnal and seasonal variation in oral glucose tolerance: studies in the Antarctic. *Diabetologia* 1975;11:139–145.
24. Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch JG, Kelsay JL, Reiser S. Seasonal variation in plasma glucose and hormone levels in adult men and women. *Am J Clin Nutr* 1984;40:1352–1356.
25. Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T. Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:1503.
26. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 1994;267:356–360.
27. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003;17:509–511.
28. Billaudel B, Barakat L, Faure-Dussert A. Vitamin D3 deficiency and alterations of glucose metabolism in rat endocrine pancreas. *Diabetes Metab* 1998;24:344–350.
29. Bournal PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol* 1999;160:87–95.
30. Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1984;73:759–766.
31. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209:823–825.
32. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia* 1967;3:47–49.
33. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, Rhoten WB, Meyer M, Fleischer N, Sharp GW, Christakos S. Calbindin-D(28k) controls [Ca(2+)](i) and insulin release. Evidence obtained from calbindin-d(28k) knockout mice and beta cell lines. *J Biol Chem* 1999;274:34343–34349.
34. Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, Muharram G, Kerr Conte J, Pattou F. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis* 2006;11:151–159.
35. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 1989;69:990–1047.
36. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007;130:456–469.
37. Hinoi E, Gao N, Jung DY, Yadav V, Yoshizawa T, Myers MG Jr, Chua SC Jr, Kim JK, Kaestner KH, Karsenty G. The sympathetic tone mediates leptin's inhibition of insulin secretion by modulating osteocalcin bioactivity. *J Cell Biol* 2008;183:1235–1242.
38. Lee NK, Karsenty G. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:351.
39. Im JA, Yu BP, Jeon JY, Kim SH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chim Acta* 2008;396:66–69.
40. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, Karlsson MK, Tivesten A, Smith U, Mellström D. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res* 2009;24:785–791.
41. Iki M, Tamaki J, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Serum undercarboxylated osteocalcin levels are inversely associated with glycemic status and insulin resistance in an elderly Japanese male population: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Osteoporos Int* 2012;23:761–770.
42. Bulló M, Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM, Salas-Salvadó J. Total and undercarboxylated osteocalcin predict changes in insulin sensitivity and cell function in elderly men at high cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2012;95:249–255.
43. García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Salcedo JA, Muñoz-Torres M. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:234–241.
44. Hamann C, Rauner M, Höhna Y, Bernhardt R, Mettelsiefen J, Goettsch C, Günther KP, Stolina M, Han CY, Asuncion FJ, Ominsky MS, Hofbauer LC. Sclerostin antibody treatment improves bone mass, bone strength, and bone defect regeneration in rats with type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2013;28:627–638.
45. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292–1299.
46. Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C, Gangoi MV, Arnol V, Bruzzone L, Cortizo AM. Metformin reverts deleterious effects of advanced glycation end-products (AGEs) on osteoblastic cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:333–340.
47. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med* 2009;169:1395–1402.
48. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int* 2008;19:129–137.
49. Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, Deledda C, Baglioni S, Giuliani C, Saccardi R, Mazzanti B, Dal Pozzo S, Mannucci E, Peri A, Serio M. Rosiglitazone stimulates adipogenesis and decreases osteoblastogenesis in human mesenchymal stem cells. *J Endocrinol Invest* 2007;30:26–30.
50. Beck GR Jr, Khazai NB, Bouloux GF, Camalier CE, Lin Y, Garneys LM, Siqueira J, Peng L, Pasquel F, Umpierrez D, Smiley D, Umpierrez GE. The effects of thiazolidinediones on human bone marrow stromal cell differentiation in vitro and in thiazolidinedione-treated patients with type 2 diabetes. *Transl Res* 2011;161(3):145–155.

# Mužská osteoporóza

M. SKÁCELOVÁ, P. HORÁK

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

## SOUHRN

Skácelová M., Horák P.: **Mužská osteoporóza**

Osteoporóza u mužů je onemocněním se vzrůstající incidencí, s poměrně vysokou mortalitou spojenou s frakturami. Relativně často je sekundární etiologie, zejména se na jejím vzniku podílí deficit pohlavních hormonů (testosteron, estradiol) či jiné choroby nebo užívání léků. Sekundární etiologie by vždy měla být před zahájením léčby jednoznačně vyloučena. V prevenci a léčbě hraje významnou roli úprava faktorů životního stylu (pohybová aktivita, kouření, alkohol apod.) a dostatečná suplementace kalcia a vitamínu D. V léčbě osteoporózy u mužů se v současné době používají bisfosfonáty, které při pravidelném podávání zvyšují BMD v oblasti bederní páteře a proximálního femuru a přispívají k redukci rizika osteoporotických zlomenin. V současné době je k léčbě schválen alendronát, risendronát a kyselina zoledronová. Z dalších preparátů, které prokázaly účinnost v léčbě osteoporózy u mužů, se v současné době používá stroncium ranelát a teriparatid.

*Klíčová slova: osteoporóza, testosteron, bisfosfonáty, stroncium ranelát, teriparatid*

## SUMMARY

Skácelová M., Horák P.: **Male osteoporosis**

Male osteoporosis is a condition with an increasing incidence and relatively high mortality associated with fractures. A secondary etiology is quite common, mostly contributed to by deficiency of sex hormones (testosterone, estradiol), other diseases and medication use. Prior to treatment initiation, a secondary etiology should be clearly ruled out. A significant role in the prevention and treatment is played by modification of lifestyle factors (physical activity, smoking, alcohol consumption, etc.) and sufficient calcium and vitamin D supplementation. In the treatment of male osteoporosis, bisphosphonates are currently used. If taken regularly, they increase BMD of the lumbar spine and proximal femur and aid in reducing the risk of osteoporotic fractures. Drugs currently approved for use are alendronate, risendronate and zoledronic acid. Other drugs known to be effective in the treatment of male osteoporosis are strontium ranelate and teriparatide.

*Keywords: osteoporosis, testosterone, bisphosphonates, strontium ranelate, teriparatide*

*Osteologický bulletin 2013;18(4):137–142*

**Adresa:** MUDr. Martina Skácelová, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: skacemar@seznam.cz

Došlo do redakce: 14. 10. 2013

Přijato k tisku: 27. 11. 2013

## Incidence a etiologie osteoporózy u mužů

Osteoporóza u mužů byla dlouhou řadu let podceňována, stává se však závažným medicínským problémem. Jedná se o onemocnění poměrně časté, na rozdíl od postmenopauzální osteoporózy však mnohem méně diagnostikované. V Evropě trpí v současné době osteoporózou asi 6 % mužů a 21 % žen ve věku od 50 do 85 let. Alarmující je fakt, že pouze asi 4,5 % mužů po zlomenině krčku je dále vyšetřeno a léčeno pro osteoporózu [1]. Předpokládá se, že každý osmý muž ve věku nad 50 let utrpí v průběhu života osteoporotickou zlomeninu v typických lokalizacích (krček femuru, obratel, distální předloktí); z celkového počtu osteoporotických zlomenin tvoří celých 39 % zlomeniny u mužů [1,2]. Výskyt zlomenin u mužů kopíruje exponenciální křivku u ženské populace s mírným posunem doprava. Význam-

ným socioekonomickým problémem je daleko vyšší mortalita spojená s frakturami u mužů (31–35 %) než u žen (17–22 %) [3].

**Genetické faktory** hrají významnou roli v patogenezi kostní fragility a osteoporózy u obou pohlaví. Dědičnost kostního fenotypu činí asi 50–80 %, zbývajících 20–50 % je důsledkem faktorů zevního prostředí a životního stylu [4]. Rovněž tak celá řada skeletálních (geometrie krčku femuru, kostní obrat) i extraskeletálních (BMI, svalová síla) rizikových faktorů osteoporózy je do značné míry ovlivněna geneticky. Genetické faktory mohou ovlivnit růst skeletu i dosažení celkového PBM (peak bone mass) v rané dospělosti. Vztah ke kostní denzitě má celá řada genů, z nejdůležitějších je možno jmenovat inaktivační mutace genu pro aromatazu (CYP19A1), mutace genů pro estrogeny a andro-

genní receptory, geny pro LRP5 a LRP6 (lipoprotein receptor-related protein 5 a 6), které kódují signalizaci Wingles proteinů. Mutace v genech pro kolagen typu 1 (COLIA1, COLIA2) jsou významně asociovány se zvýšenou kostní fragilitou a rizikem zlomeniny. Důležitou roli hrají i mutace v genu pro receptory vitamínu D (VDR), dále pak geny pro RANKL a osteoprotegerin. Z dalších kandidátních genů lze jmenovat např. mutace v genu pro SOSTDC1 (sklerostinová doména proteinu 1), geny pro IL-6, parathormon a další. Tento výčet není konečný, znalost genetického pozadí však může napomoci k identifikaci jedinců disponovaných k vyššímu riziku osteoporotických zlomenin, predikci léčebné odpovědi (estrogeny, SERM, vitamín D, bisfosfonáty) i k predikci rizika komplikací léčby (např. riziko osteonekrózy čelisti při léčbě bisfosfonáty) [4–7].

V **patogenezi** osteoporózy u mužů se uplatňuje věkem podmíněný úbytek kostní hmoty, po dosažení PBM dochází u muže v průběhu života k cca 30% úbytku trabekulární kosti a asi 20% u kortikální kosti [8,9]. Tento proces může být významně ovlivněn hladinami pohlavních hormonů, zejména testosteronu a estradiolu. Ukazuje se, že hladiny estradiolu mají těsnější vztah k hodnotám BMD než hladiny testosteronu a mají lepší prediktivní hodnotu pro riziko zlomenin [10]. Hladiny testosteronu a estradiolu mají velmi špatnou korelaci, muži s nízkou hladinou aromatázy mohou mít velmi nízké hladiny estradiolu při nesnížených hladinách testosteronu, proto se doporučuje u mužů kromě hladiny volného testosteronu vyšetřovat i hladiny estradiolu. Nezávislým rizikovým faktorem mohou být i hladiny SHBG

(sex hormone-binding globulin) [10]. Kromě věkem podmíněného úbytku pohlavních hormonů (ADAM syndrom – Androgen decline in aging male) se na úbytku kostní hmoty může významnou měrou podílet jak primární, tak i nejrozličnější typy sekundárních hypogonadismů (např. po traumatech, infekcích, u pacientů s mentální anorexií apod.). V patogenezi mužské osteoporózy hrají rovněž roli kalcitropní hormony – parathormon, hormony štítné žlázy, kortizol, růstový hormon a v neposlední řadě nízké hladiny vitamínu D.

Závažným faktorem rozvoje mužské osteoporózy léčebných pro karcinom prostaty je androgen – deprivace terapie. Na vzniku osteoporózy se mohou podílet i další léky, zejména dlouhodobá terapie glukokortikoidy, dále antiepileptika, některá imunopresiva a antikoagulantia. Rovněž tak chronická onemocnění, ať již endokrinopatie, chronická onemocnění gastrointestinálního traktu, hematologické malignity, chronická zánětlivá a autoimunní onemocnění apod., mohou ve svém důsledku vést k rozvoji osteoporózy. Důležitý je i životní styl nemocného, zejména zvýšený příjem alkoholu, ale také kouření, nízké BMI a nízká fyzická aktivita jsou významnými rizikovými faktory osteoporózy u mužů.

Proti rozvoji osteoporózy působí u mužů některé faktory protektivně, jako je dosažení o 20–40 % vyšší PBM ve srovnání s ženami, dále větší periostální formace zejména na páteři, mohutnější svalová hmota a nižší věkem podmíněná ztráta kostní tkáně. U mužů dochází na rozdíl od postmenopauzální osteoporózy ke ztenčování trabekul [8,9].

### Diagnostika mužské osteoporózy:

Osteoporózu u mužů můžeme rozdělit **na primární a sekundární** (tab. 1). Klinický obraz bývá do první osteoporotické zlomeniny většinou nevýrazný, pacienti nemají žádné větší obtíže. Mohou trpět bolestí zad, postupně dochází ke snížení tělesné výšky a vzniku deformit páteře, po frakturách může dojít k celkovému zhoršení hybnosti a omezení sebeobsluhy. Objevují se bolesti při delším stání nebo sezení, poruchy chůze, někdy i dechové potíže v důsledku snížených exkurzí hrudního koše. Nejzávažnější manifestací osteoporózy jsou nízkotraumatické zlomeniny.

Diagnostická a terapeutická doporučení pro mužskou osteoporózu vycházejí stejně jako u žen z **denzity kostního minerálu** (BMD – bone mineral density), stanovené denzitometrií (DXA – Dual Energy X-ray Absorptiometry), kdy je osteoporóza definovaná pomocí T skóre  $\leq -2,5$  SD pod hodnotou mladých dospělých. U mužů mladších 50 let se kostní denzita hodnotí pomocí Z skóre, přičemž hodnoty nižší než  $-2$  SD se definují jako „snížená kostní denzita pod očekáváním pro danou věkovou skupinu“. Stejně jako u žen má i u mužů hodnota BMD omezenou hodnotu pro určení individuálního rizika zlomenin. Individuální riziko zlomeniny je ovlivněno dalšími rizikovými faktory. Při posouzení rizika zlomeniny u mužů je třeba zhodnotit rovněž neskeletální faktory, proto se doporučuje i posouzení absolutního rizika fraktury pomocí algoritmu FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) [9–13]. Měl být proveden radiogram páteře ve dvou projekcích, v případě potřeby pak cílené snímky na další oblasti skeletu.

Tabulka 1

Rozdělení a možné příčiny osteoporózy u mužů  
(Štěpán J.: Osteoporóza a metabolická onemocnění skeletu. Revmatologie, Maxdorf 2012)

#### Primární osteoporóza

- Idiopatická
- Věkem podmíněná

#### Sekundární osteoporóza

- Alkoholismus, nikotinismus
- Glukokortikoidy
- Hypogonadismus – primární, sekundární, ADAM syndrom
- Hyperparatyreóza
- Hypertyreóza
- GIT onemocnění
- Hyperkalciurie
- CHOPN
- Postransplantační stav
- Systémová onemocnění – revmatoidní artritida, mnohočetný myelom, mastocytóza
- Léky

**Laboratorní vyšetření** je nezbytnou součástí vyšetřovacího protokolu u muže s osteoporózou. Zahrnuje v sobě jednak základní vstupní testy, které by měly být provedeny v rámci základní diagnostiky u všech pacientů (tab. 2), v případě podezření na sekundární etiologii osteoporózy by pak měla být elektivně doplněna další vyšetření (tab. 2). Zcela výjimečně se v indikovaných případech k diferenciální diagnostice jednotlivých metabolických onemocnění skeletu provádí kostní biopsie po předchozím značení tetracyklinem.

### Léčba mužské osteoporózy

Cílem péče o pacienta s osteoporózou je včasná a správná diagnostika osteoporózy, individuální přístup při hodnocení poměru mezi benefitem a rizikem plánované léčby, jejímž cílem je snížení rizika zlomeniny, dále zlepšení funkčních schopností nemocného a léčba bolesti.

**Nefarmakologická terapie** představuje základ všech preventivních i terapeutických postupů. Doplnuje farmakologickou terapii a má významnou roli při minimalizaci rizika zlomenin. Základem nefarmakologické terapie osteoporózy jsou dietní opatření, pravidelné cvičení s prevencí pádu a zanechání kouření. Dalším důležitým faktorem u rizikových skupin je revize a případná redukce podávání léčiv podporujících kostní úbytek, zejména glukokortikoidů. Dietní opatření v sobě zahrnují dostatečný energetický příjem (prevence malnutrice) a příjem proteinů, eventuálně speciální diety, jako např. bezlepková dieta u pacientů s celiakií. Důležité je i omezení příjmu fosfátů, adekvátní příjem vitamínů a minerálů, omezení solí a sacharidů v dietě. Zcela zásadní význam má jak v prevenci, tak i v léčbě osteoporózy dostatečný přísun vápníku a vitamínu D. Bez dostatečného příjmu vápníku nelze očekávat plný efekt jakékoliv antiresorpční či osteoformační terapie, protože do kostí není co zabudovávat.

Význam **vitamínu D** v rozvoji osteoporózy byl dlouhou dobu podceňován, až v posledním desetiletí se objevila celá řada prací, které poukázaly na velmi častou přítomnost lehkého až středního deficitu vitamínu D narůstající s věkem populace, a to v různých etnických skupinách a v různých geografických oblastech, a potvrdily jeho zásadní roli v rozvoji osteoporózy [14–18]. Nedostatek vitamínu D s obrazem senilní hyperparathyreózy se zvýšeným kostním obrátem byl prokázán nejen u starších žen žijících doma zejména během zimního období [19], ale i u mladších populací mužů i žen žijících v severních oblastech. Deficit vitamínu D lze v zimních měsících prokázat u cca 36 % mužů [20,21]. Účinky vitamínu D nelze omezovat jen na účinky na kostní tkáň a metabolismus vápníku, důležitou roli hraje i v metabolismu svalové a tukové tkáně či endotelu, při správné funkci imunitního systému či při obraně organismu proti nádorovým chorobám. Jeho nedostatek je úzce spojený se sarkopenií, s poruchou svalové síly a koordinace a s větším rizikem pádu. Doporučená denní dávka se liší podle věku a přítomných komorbidit. Pro děti ve věku 1 až 18 a pro dospělé až do 70 let je doporučena denní dávka vitamínu D 600 IU (15 µg), pro osoby od 71 let pak 800–1 000 IU denně (20 µg). Vyšší dávky vitamínu D vyžadují pacienti s cystickou fibrózou (až 1 000 IU denně) či s malabsorpčními

syndromy. U nemocných s chronickými chorobami jater či ledvin je potřeba podávat aktivní metabolity.

Deficit androgenů je jednou z častých příčin sekundární osteoporózy u mužů, jeho příznaky mohou být poměrně nevýrazné a zahrnují sníženou svalovou hmotu, pokles libida, erektilní dysfunkci, oligo- či azoospermii, návaly a postižení kognitivních funkcí. Dále může dojít i ke sníženému růstu vousů a vlasů, gynekomastii a testikulární atrofii. Závažným projevem je pak rozvoj osteoporózy a zlomenin. U mužů s androgenním deficitem je třeba zvážit poměr prospěchu a rizik **substituce testosteronu**. Studie s použitím testosteronu u mužů s osteoporózou jsou poměrně limitované a žádná z nich neměla jako primární cíl snížení rizika zlomenin. U mužů s hypogonadismem měla substituce testosteronu srovnatelný efekt na kost jako bisfosfonáty, se zlepšením markerů kostního obratu a BMD. Vliv substituce testosteronu na kortikální i trabekulární kost je nejvyšší, pokud je aplikován u adolescentů s androgenním deficitem. Podávání testosteronu zlepšuje kostní mikroarchitekturu, přičemž vliv na spongiózní kost je vyšší než na kost kortikální. Podávání testosteronu androgen-deficientním mužům ve věku nad 65 let vedlo v průběhu 3 let ke zvýšení BMD v oblasti páteře o 10,2 % ve srovnání s 1,3 % nárůstem po podávání placeba. Substituce androgenů je indikována u mladých mužů s těžkým hormonálním deficitem, např. při panhipopituitarismu. Vliv substituce testosteronu u mužů s normálním hormonálním statutem či s věkem podmíněným úbytkem androgenů je nejasný, z možných nežádoucích účinků je nutno myslet zejména na zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod a hyperplazie prostaty. Rovněž je

Tabulka 2  
Laboratorní vyšetření u pacientů s osteoporózou

#### Vstupní laboratorní vyšetření u muže s osteoporózou:

- Sedimentace erytrocytů
- Základní biochemické vyšetření (včetně ALP)
- Krevní obraz
- Kalcium, fosfor
- 25-hydroxyvitamin D
- Kalciurie
- Markery kostního obratu – beta CTX, P1NP (ALP<sub>k</sub>)

#### Doplňková laboratorní vyšetření (při podezření na sekundární etiologii osteoporózy):

- TSH
- PTH
- Kortizol, testosteron, estradiol (podle kliniky event. další hormony)
- Screening celiakie
- Elektroforéza sérových bílkovin, volné lehké řetězce
- Genetické testy (COLIA1 – osteogenesis imperfecta)

nutné brát v potaz i zvýšené riziko karcinomu prostaty [22–25].

**Bisfosfonáty** prokázaly svou účinnost na snížení rizika zlomenin v celé řadě studií u postmenopauzálních žen. Studie, které proběhly u mužů, jsou podstatně menší, navíc jako primární cíl ve většině případů nebylo použito sledování snížení rizika zlomenin, spíše byly zástupně sledovány změny markerů kostního obratu a BMD (graf 1). V těchto studiích byl prokázán srovnatelný antiresorpční efekt jako u žen. Výskyt nežádoucích účinků, včetně rizika osteonekrózy čelisti či atypických zlomenin femuru, byl taktéž srovnatelný s ženskou populací. V současné době lze u nás pro terapii mužské osteoporózy použít alendronát, risendronát a kyselinu zoledronovou (tabulka 3). Účinnost **alendronátu** na snížení rizika vertebrálních zlomenin a vzestup BMD u mužů byla prokázána v placebem kontrolovaných, randomizovaných studiích [26]. Metaanalýzou dvou studií srovnávajících vliv alendronátu na prevenci zlomenin oproti komparátorům (placebo, vitamín D, kalcium) u celkem 375 mužů s primární osteoporózou či sekundární osteoporózou při hypogonadismu, byla prokázána redukce vertebrálních zlomenin u mužů léčených alendronátem (OR 0,44), redukce počtu nevertebrálních zlomenin nedosáhla statistické významnosti [26]. Rovněž tak byla prokázána účinnost alendronátu u pacientů se sekundární osteoporózou, týdně podávání alendronátu zvyšuje BMD v oblasti bederní páteře u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou a u mužů s androgen deprivační terapií [26–29].

Účinnost **risendronátu** v terapii mužské osteoporózy potvrzují výsledky jednorocní studie, které se účastnilo 316 mužů s osteoporózou randomizovaných k podávání risendronátu 5 mg denně nebo komparátoru (vitamín D). Ve skupině aktivně léčené byl pozorován signifikantně vyšší vze-

stup BMD v oblasti bederní páteře (4,7 % oproti 1 %). Vzestup BMD byl výraznější i v oblasti proximálního femuru (2,7 % vs. 0,4 %) a krčku femuru (1,8 % vs. 0,2 %). Incidence vertebrálních zlomenin byla výrazně nižší ve skupině léčené risendronátem (5,1 % vs. 12,7 %) [30]. V další dvouleté studii srovnávající účinnost týdně 35 mg risendronátu oproti placebo u 284 mužů s osteoporózou vedla léčba risendronátem k signifikantnímu vzestupu BMD (6 % vs. 1,4 %) v oblasti bederní páteře. Byl rovněž pozorován i mírný, statisticky významný vzestup BMD v oblasti proximálního femuru a krčku femuru kolem 1–2 %. Výskyt nových vertebrálních i nevertebrálních zlomenin se příliš nelišil od placebové skupiny [31].

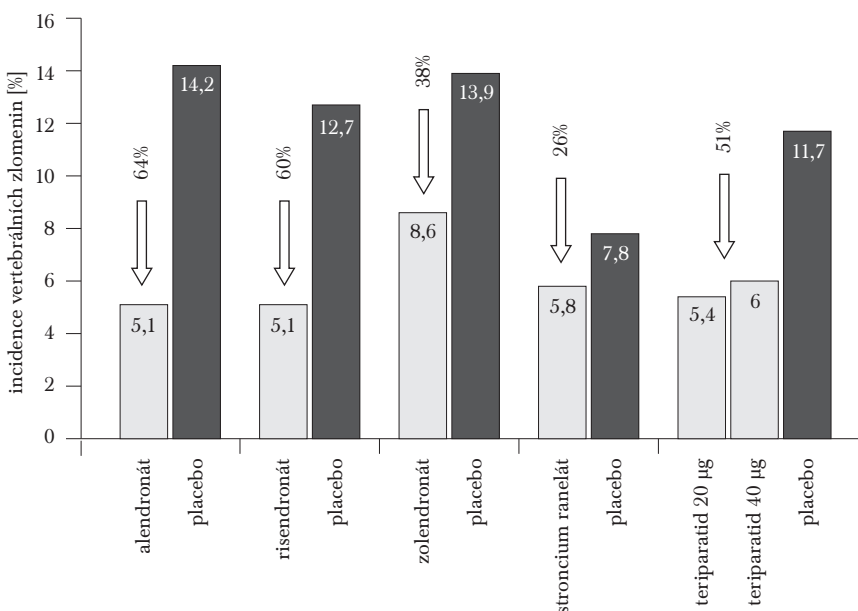
Ve studii HORIZON – RFT (Recurrent Fracture Trial) bylo celkem 2 127 žen a mužů s recentní zlomeninou krčku femuru randomizováno k podání 5 mg **kyseliny zoledronové** 1× ročně nebo k podání placebo. Všichni pacienti užívali vitamín D a kalcium. Po 1,9 roku od zlomeniny byly pozorovány nové fraktury v 8,6 % ve srovnání s 13,9 % ve skupině placebové, celkově došlo k 35% redukci relativního rizika zlomeniny. Podání kyseliny zoledronové redukovalo mortalitu o 28 % ve srovnání s placebem [32]. Proběhla také studie porovnávající účinek kyseliny zoledronové oproti placebo u 1 199 mužů s osteoporózou asociovanou s hypogonadismem. Po dvou letech léčby byl sledován nižší výskyt morfometrických zlomenin obratlů ve skupině léčené aktivní látkou (1,6 % vs. 4,9 %), rovněž tak došlo k vyššímu vzestupu BMD a poklesu markerů kostního obratu [33].

Z nežádoucích účinků bisfosfonátů se nejčastěji vyskytují gastrointestinální obtíže (2–10 % pacientů na perorálních formách) ve smyslu nauzey, zvracení, bolestí epigastria, průjmů. Při delším lokálním působení léku může dojít k poškození sliznice jícnu, nejednoznačně vyznívajícím jsou data

o možném zvýšení rizika karcinomu jícnu. Perorální formy bisfosfonátů by neměli užívat pacienti s onemocněním jícnu a pacienti ležící, kteří nejsou schopni dodržet instrukce k jejich užití. Alergické reakce jsou vzácné, po parenterálním podání bisfosfonátů se mohou objevit příznaky podobné chřipce s myalgii, artralgiemi a horečkou – reakce akutní fáze. Tato je podmíněna vyplavením prozánětlivých cytokinů, nejvýraznější bývá po podání první dávky léku, s dalšími aplikacemi se obtíže zmírňují. Vzácněji se může objevit i při zahájení léčby perorálními bisfosfonáty. V souvislosti s terapií bisfosfonáty se může vzácně objevit i osteonekróza čelisti, převážnou většinu postižených však tvoří onkologičtí pacienti léčení vysokodávkovanými bisfosfonáty, u osteoporotických pacientů je tato komplikace vzácná. Vzácnou komplikací, vyskytující se v souvislosti s dlouhodobou terapií bisfosfonáty, zejména alendronátem, je zvýšený výskyt atypických fraktur femuru.

Graf 1

Vliv jednotlivých preparátů schválených k léčbě mužské osteoporózy na redukci rizika vertebrálních fraktur



Tabulka 3  
Účinnost antiosteoporotické terapie na jednotlivé typy osteoporózy u mužů

	Primární osteoporóza			Androgen deprivační terapie			GIOP		
	BMD	Vert. fraktury	Nevert. fraktury	BMD	Vert. fraktury	Nevert. fraktury	BMD	Vert. fraktury	Nevert. fraktury
<i>Alendronát</i>	+	+		+			+		
<i>Risedronát</i>	+	+							
<i>Ibandronát</i>	+								
<i>Pamidronát</i>				+					
<i>Zoledronát</i>	+	+	+	+			+		
<i>Denosumab</i>	+			+	+				
<i>Stroncium ranelát</i>	+								
<i>Teriparatid</i>	+	+					+	+	

Kurzíva – léčba schválená SÚKL k terapii osteoporózy u mužů.

(Modifikováno podle: Sim I-W, Ebeling PR. Treatment of osteoporosis in men with bisphosphonates: rationale and latest evidence. Therap Adv Musculoskeletal Dis 2013)

Zlomeniny vznikají spontánně nebo jsou následkem mírného traumatu a jejich typickou lokalitou je proximální nebo střední diafýza femuru. Jsou transversální nebo šikmé a vykazují opožděné hojení. Jedná se o velmi vzácnou komplikaci, představující méně než 1 % všech zlomenin femuru. Po podání intravenózních bisfosfonátů se vzácně může vyskytnout hypokalcémie, dále jsou vzácně popisovány i případy vzniku fibrilace síní. Podání zejména intravenózních bisfosfonátů může vést i k progresi renální insuficience, obecně jsou tyto léky kontraindikovány u pacientů s chronickou renální insuficiencí s clearance kreatininu nižší než 35 ml/min.

**Stroncium ranelát** je preparát inhibující kostní resorpci a zároveň zvyšující kostní formaci, zvyšující trvale kostní denzitu a kvalitu kosti, ovlivňující jak trabekulární, tak i kortikální kost. Lék prokázal svou dlouhodobou účinnost v léčbě osteoporózy v placebem kontrolovaných studiích. V současné době je indikován a hrazen zdravotními pojišťovnami pro léčbu žen i mužů s osteoporózou. Pokračující studie navíc prokazují příznivý vliv i na hojení fraktur či na průběh osteoartrózy. Jeho účinnost v léčbě mužské osteoporózy prokázala dvouletá, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie MALEO, porovnávající stroncium ranelát v dávce 2 g/den oproti placebo u 243 mužů s osteoporózou. Léčba SR vedla ke statisticky významnému zvýšení BMD lumbální páteře – po prvním roce léčby BMD o více než 6 % a po druhém roce o 9,8 % ( $p < 0,001$ ). Stejně tak došlo ke zvýšení BMD v oblasti kyčle po druhém roce léčby o 3,7 % ( $p < 0,001$ ). Incidence vertebrálních fraktur u pacientů léčených stroncium ranelátem nižší než ve skupině placebové (5,8 % vs. 7,8 %), podobně se významně snížila i incidence periferních zlomenin (3,5 % vs. 4,6 % [34]). Další studií byla jednorocní studie u 152 mužů s primární osteoporózou, kteří kromě suplementace kalcia a vitamínu D užívali buď stroncium ranelát v dávce 2 g denně nebo

alendronát 70 mg jednou týdně. Primárním sledovaným parametrem byla procentuální změna BMD v oblasti bederní páteře a celého proximálního femuru (total hip) oproti vstupní hodnotě. Po 12 měsících léčby došlo ke zvýšení BMD v bederní oblasti o 5,8 % ve skupině léčené stroncium ranelátem a 3,7 % ve skupině užívající alendronát. V oblasti proximálního femuru činil vzestup BMD 3,5 % a 2,8 %. Ve skupině léčené stroncium ranelátem byl navíc zaznamenán signifikantně nižší pokles tělesné výšky a výraznější zmírnění bolestí zad a snížení užívání analgetik [35].

**Denosumab** je plně humánní monoklonální protilátka proti RANKL (ligand pro receptor aktivující jaderný faktor  $\kappa$ B), která prostřednictvím vazby a snížení dostupnosti RANKL pro receptory RANK na povrchu prekurzorů osteoklastů redukuje počet zralých a plně funkčních osteoklastů. Výsledkem je výrazný pokles odbourávání kosti, snižuje se resorpce jak v trabekulární, tak i v kortikální kosti. Je účinný v prevenci kostních ztrát při androgen deprivační terapii u pacientů s nemetastazujícím karcinomem prostaty. Při léčbě denosumabem dochází ke zvýšení BMD ve všech oblastech skeletu, snižuje se riziko vertebrálních zlomenin, signifikantní vliv na zlomeniny krčku prokázán nebyl [36]. Léčba denosumabem u pacientů s primární osteoporózou vedla ke zvýšení hodnot BMD, v současné době však denosumab nemá v ČR indikaci k léčbě mužské osteoporózy.

Dalším lékem užívaným v terapii osteoporózy u mužů je **teriparatid** (1–34 PTH). Na rozdíl od převážné většiny léků používaných v terapii osteoporózy má výrazný osteoanabolický efekt, zvyšuje počet osteoblastů a jejich aktivitu, stimuluje kostní novotvorbu, vede ke zlepšení trabekulizace kosti a nárůstu kostní hmoty. Výsledkem jeho působení je redukce rizika zlomenin a vzestup BMD. V současné době je u nás indikován k léčbě těžkých forem osteoporózy u žen i mužů, u kterých selhala předchozí, minimálně dvouletá antiresorpční léčba bisfosfonátem, a dále k léčbě glukokor-

tikoidy indukované osteoporózy. Za selhání léčby se přitom považuje vznik nové osteoporotické zlomeniny nebo pokles BMD o více než 6 %. Délka podávání je 24 měsíců. Teriparatid redukuje u mužů riziko zlomenin a indukuje vzestup BMD podobně jako u žen. Prokázaly to výsledky studie na 437 mužích s osteoporózou, kteří byli randomizováni k aplikaci teriparatidu (20 nebo 40 µg denně) nebo placebo. Tato studie, byť předčasně ukončená pro zvýšený výskyt osteosarkomu u potkanů, v průběhu mediánu 11 měsíců léčby prokázala výrazný vzestup BMD v oblasti bederní páteře a krčku femuru ve srovnání s placebem (5,9 % a 9 % u obou léčených skupin v oblasti páteře; 1,5 % a 2,9 % v oblasti krčku femuru, u placebové skupiny 0,31 % [37]). Výskyt zlomenin obratlových těl byl po dobu následujícího 30měsíčního observačního sledování následující: 11,7 % u mužů užívajících placebo, 5,4 % u mužů, kterým byl podáván TPTD v dávce 20 µg denně, a 6,0 % u těch, kteří byli léčeni 40 µg TPTD denně. V kombinovaných teriparatidových skupinách byl zjištěn trend ke snížení výskytu vertebrálních zlomenin o 51 % [37].

Závěrem lze shrnout, že osteoporóza u mužů se stává závažným medicínským problémem a její výskyt vzrůstá společně se stárnutím populace. Sekundární etiologie je poměrně častá a měla by vždy být vyloučena. V terapii se uplatňují bisfosfonáty, stroncium ranelát a teriparatid, nezbytnou složkou prevence a léčby je adekvátní substituce kalcie a vitamínem D.

#### Literatura:

- Center JR, Bliuc D, Nguyen TV et al. Risk of subsequent fracture after low trauma fracture in men and women. *J Am Med Assoc* 2007;297:387–394.
- Nguyen ND, Ahlborg HG, Center JR et al. Residual lifetime risk of fractures in women and in men. *J Bone Miner Res* 2007;22:781–788.
- Jenšovský J. Osteoporóza u mužů. *Interní Med* 2013;15(1):15–18.
- Gennari L, Klein R, Ferrari S. The Genetics of Peak Bone Mass, in *Osteoporosis in men*; Elsevier 2010; pp 149–163.
- Ferrari SL, Deutsch S, Choudhury U et al. Polymorphism in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with variation in vertebral bone mass, vertebral bone size, and stature in whites. *Am J Human Genet* 2004;74:866–875.
- Li W-F, Hou S-X, Yu B et al. Genetic of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. *Hum Genet* 2010;127:249–285.
- Žofková I. Osteologie a kalcium – fosfátový metabolismus. Grada Publishing 2012; pp 11–23.
- Nordström P, Neovius M, Nordström A. Early and rapid bone mineral density loss of the proximal femur in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1902.
- Berger C, Langsetmo L, Joseph L et al. Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents. *CMAJ* 2008;178:1660.
- Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM et al. Group OFIMS. Testosterone and estradiol among older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1336–1344.
- Schuit SCE, Van der Klift M, Weel AE et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone* 2004;34:195–202.
- National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2010.
- Hrdý P, Novosad P. Stroncium ranelát v léčbě osteoporózy u mužů. *Farmakoterapie* 2012; 8(6).
- McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69–77.
- Krexner E, Resch H, Pietschmann P et al. Vitamin D status in residents of a long-term-care geriatric hospital in Vienna. *Osteologie* 1996;5:13–18.
- Chapuy MC, Durr F, Chapuy P. Age-related changes in parathyroid hormone and 25 hydroxycholecalciferol levels. *J Gerontol* 1996;38:19–22.
- Chapuy MC, Chapuy C, Meunier PJ. Calcium and vitamin D supplements: effects on calcium metabolism in elderly people. *Am J Clin Nutr* 1987;46:324–328.
- Chapuy MC, Arlot ME, DuBoef F et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637–1642.
- Vieth R, Cole DE, Hawker GA et al. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55:1091–1097.
- Välimäki VV, Alifhan H, Lehmuskallio E et al. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:76–80.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A world wide problem with health consequences. *A J Clin Nutr* 2008;87:1080–1086.
- Behre HM, Kliesch S, Leifke E et al. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2386–2390.
- Amory JK, Watts NB, Easley KA et al. Exogenous testosterone or testosterone-with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:503–510.
- Benito M, Vasilic B, Wehrl FW et al. Effect of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men. *J Bone Mineral Res* 2005;20:1785–1791.
- Basaria S, Coviello AD, Travison TG et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109–122.
- Sawka AM, Papaioannou A, Adachi JD et al. Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. *BMC Musculoskelet Disord* 2005;6:39.
- Stoch SA, Saag KG, Greenwald M et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2009;36:1705–1714.
- Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:416–424.
- Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. *Rheumatol Int* 2004;24:110.
- Ringe JD, Faber H, Farahm and P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 2006;26:427–431.
- Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009;24:719–725.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–1809.
- Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012;367:1714–1723.
- Kaufman JM, Audran M, Bianchi G et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23(Suppl 2):S260.
- Ringe D, Dorst A, Farhamand P et al. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung* 2010;60:267–272.
- Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–755.
- Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:9–17.

# Srovnání přínosu konvenčního RTG, celotělové magnetické rezonance a celotělového nízkodávkového CT v diagnostice myelomové kostní nemoci

J. MINAŘÍK<sup>1</sup>, J. HRBEK<sup>2</sup>, T. PIKA<sup>1</sup>, M. HEŘMAN<sup>2</sup>, J. BAČOVSKÝ<sup>1</sup>,  
M. MYSLIVEČEK<sup>3</sup>, V. ŠČUDLA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, <sup>2</sup>Radiologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, <sup>3</sup>Klinika nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

## SOUHRN

Minařík J., Hrbek J., Pika T., Heřman M., Bačovský J., Mysliveček M., Ščudla V.: **Srovnání přínosu konvenčního RTG, celotělové magnetické rezonance a celotělového nízkodávkového CT v diagnostice myelomové kostní nemoci**

Náplní předloženého sdělení je srovnání přínosu tří zobrazovacích technik používaných v diagnostice mnohočetného myelomu ve světle současných mezinárodních doporučení. Konvenční radiografie je snadno dostupné a ekonomicky nenáročné vyšetření, které má dosud základní místo v diagnostice a je doporučováno u všech jedinců s nově zjištěným mnohočetným myelomem. Má však řadu limitací, jak v komfortu pro nemocného, tak zejména v nízké citlivosti a vysokém procentu falešně negativních nálezů, proto by již na dobře vedených pracovištích nemělo zůstat "zlatým standardem", ale mělo by být podpořeno sofistikovanějšími zobrazovacími technikami. Významný přínos v posuzování rozsahu myelomové kostní nemoci přináší celotělové zobrazení magnetickou rezonancí. Oproti konvenčním rentgenovým snímkům má podstatně vyšší citlivost i specifitu a současně dovoluje posoudit i nitrodřeňové procesy, případně extramedulární šíření onemocnění včetně odhalení útlaku míchy či nervových struktur. Posunuje hranice "symptomatické formy" mnohočetného myelomu a má rovněž prognostický význam při vyšetření jedinců s monoklonální gamapatií nejistého významu. Předložené sdělení si klade za cíl také seznámení s vyšetřením nízkodávkovou výpočetní tomografií. Jedná se o alternativu celotělového vyšetření, které lze běžně provádět na standardních CT přístrojích, u nějž je ale snížena celková radiační expozice. Nabízí rychlou, citlivou a ekonomicky nenáročnou alternativu k dosavadním zobrazovacím technikám. Jeho širší využití v rutinní praxi zůstává zatím otázkou, má ale dostatečný potenciál k rozšíření především v těch oblastech, kde není zatím možné dostatečně rychle zajištění vyšetření celotělovou magnetickou rezonancí.

*Klíčová slova: mnohočetný myelom, myelomová kostní nemoc, konvenční radiografie, magnetická rezonance, celotělová nízkodávková výpočetní tomografie*

## SUMMARY

Minařík J., Hrbek J., Pika T., Heřman M., Bačovský J., Mysliveček M., Ščudla V.: **Comparing the contribution of conventional radiography, whole-body MRI and whole-body low-dose CT in the diagnosis of myeloma bone disease**

The aim of the paper is to compare the contribution of three imaging methods used in the diagnosis of multiple myeloma in accordance with recent guidelines. Conventional radiography is easily accessible and economically convenient examination which is recommended in all patients with newly diagnosed multiple myeloma. Its limitations are low sensitivity and high percentage of false-negative findings. Therefore, it should not remain the "gold standard" but should be supported with more sophisticated methods. Magnetic resonance imaging provides significant contribution with higher sensitivity and specificity. It enables to assess bone marrow processes and extramedullary spread including damage to the spinal cord or nerve structures. It shifts the borders of the symptomatic form of multiple myeloma and has also prognostic potential in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Low-dose computed tomography (CT) is an alternative for the whole-body assessment. It can be performed using standard CT scanners with reduced radiation exposure. It is fast, sensitive and economically accessible with potential to compensate for the worse access to magnetic resonance imaging.

*Keywords: multiple myeloma, myeloma bone disease, conventional radiography, magnetic resonance imaging, whole-body low-dose computed tomography*

*Osteologický bulletin 2013;18(4):143–147*

**Adresa:** MUDr. Jiří Minařík, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: abretina@email.cz

Došlo do redakce: 23. 10. 2013

Přijato k tisku: 29. 11. 2013

## Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je zhoubné onemocnění krvetvorné tkáně, charakterizované proliferací a akumulací nádorově změněných myelomových plazmocytů, které vytvářejí monoklonální imunoglobulin (M-protein, paraprotein), detekovatelný v séru a/nebo moči nemocného. Kromě přítomnosti M-proteinu a arbitrárně stanovené hranice  $\geq 10\%$  monoklonálních plazmocytů v kostní dřeni je u tzv. „symptomatické formy onemocnění“ v různé míře vyjádřeno orgánové postižení, charakterizované akronymem CRAB (C = hyperkalcémie, R = renální postižení, A = anémie a B = kostní léze – „bone lesions“). Zatímco hladina sérového vápníku, stupeň postižení ledvin či anémie jsou snadno stanovitelné z periferní krve a mohou být v případě potřeby ihned opakovány, v případě hodnocení rozsahu myelomové kostní nemoci (MKN) se opíráme o vyšetření, která nesou řadu limitací, a jejichž reprodukovatelnost závisí do značné míry na zkušenosti popisujícího odborníka.

Myelomová kostní nemoc je přítomna u 80–90 % nemocných se symptomatickou formou mnohočetného myelomu [1–4]. Může se vyskytovat samotná osteoporóza osového skeletu, solitární kostní léze, vícečetná ložiska, nejčastěji ale bývá přítomno rozsáhlé osteolytické postižení skeletu včetně patologických zlomenin, až u 1/3 nemocných i s přítomností extramedulární propagace nádorového procesu. I přes současné stále se zlepšující diagnostické a léčebné možnosti je MKN hlavní příčinou morbidity a mortality nemocných s mnohočetným myelomem [1].

Ve světle aktuálních mezinárodních doporučení pro diagnostiku myelomové kostní nemoci předkládáme srovnání tří radiologických technik sloužících k posouzení rozsahu a charakteru MKN – konvenční rentgenové zobrazení (RTG), celotělová magnetická rezonance (whole-body magnetic resonance imaging, WB-MR) a nízkodávková celotělová výpočetní tomografie (low-dose computed tomography, LD-CT). Záměrně jsou opominuty radionuklidové metody, které slouží spíše k ozřejmení aktivity nádorového procesu (byť PET/CT má poměrně značně senzitivní lokalizační složku), a které nejsou ve většině zdravotnických zařízení dostupné. Použitý přístup je v souladu s mezinárodními doporučeními, která v současné době nedoporučují rutinní provádění scintigrafie při posuzování MKN a dosud hledají u MM případné vhodné doporučení pro PET/CT [1].

## Radiografie skeletu

Velmi dlouhou dobu byla v rámci diagnostiky MKN považována za „zlatý standard“ konvenční radiografie. Jedná se o snadno dostupnou a rutinní metodiku, která má v případě „běžné“ distribuce ložiskových změn u MM poměrně uspokojivou senzitivitu i specificitu. Zejména při posuzování typických osteolytických ložisek na lebce, pánvi a dlouhých kostech (pažní a stehenní kosti) je zobrazení velmi přínosné a dokresluje obraz rozvinuté formy mnohočetného myelomu (obrázek 1). Typickými radiologickými nálezy podchytilnými rentgenovým vyšetřením u MM bývají kromě vícečetných okrouhlých ostře ohraničených osteolytických ložisek také difúzní osteoporóza a případná přítomnost patologických zlomenin, zejména ve formě kompresí obratlových těl [5].

Hlavní nevýhodou RTG zobrazení je poměrně nízká senzitivita v raných fázích onemocnění, a to zejména při hodnocení strukturálního postižení páteře, která bývá nezřídka první lokalizací MM. V případě kompresivních zlomenin obratlů je RTG přínosné pro lokalizaci nálezu, nedokáže však při absenci jiných změn většinou odlišit vlastní příčinu postižení. Pro zachycení osteolytického ložiska pomocí RTG musí být přítomna  $\geq 30\%$  ztráta trabekulární kosti [4,6,7]. V případě chybění takového strukturálního postižení nebo při známkách útlaku míšních či nervových struktur pak konvenční RTG zcela selhává. Udávána je falešná negativita až u 30–70 % případů postižení skeletu u MKN [1]. Při vstupním vyšetření je pro nemocného zatěžující samotná délka vyšetření, včetně nezbytné manipulace při polohování. Standardní vyšetření totiž zahrnuje snímek hrudníku, dvě projekce zobrazení kalvy a páteře v celém rozsahu (krční, hrudní, bederní i křížová oblast a kostrč), zobrazení pánve a samostatně obě paže i stehenní kosti, celkem tedy minimálně 16 zobrazení. Při tomto rozsahu trvá celkové vyšetření obvykle 80 minut. Naopak liché jsou obavy z možné vysoké radiační expozice. Při uvedeném rozsahu vyšetření je celková radiační dávka asi 1,8 mSv, což odpovídá zhruba polovině roční ekvivalentní dávky, kterou lidské tělo obdrží z okolního prostředí. Pro srovnání, povolená roční dávka pro pracovníky se zářením je 50 mSv, nemoc z ozáření vzniká od dávky 500 mSv.

V současnosti je dle doporučení mezinárodní myelomové pracovní skupiny (International Myeloma Working Group, IMWG) i přes své nedostatky provedení konvenčního RTG základním vyšetřením u všech nemocných s mnohočetným myelomem, a to nejen pro svou dostupnost, ale též pro svůj nesporný prognostický potenciál [6,8]. Kromě hodnocení rozsahu MKN při diagnóze MM, v jehož rámci patří RTG mezi stěžejní parametry klasického stážovacího systému dle Durie-Salmona, má především prognostický a diferenciálně diagnostický význam při zachycení osteolytických lézí u monoklonální gamapatie nejistého významu (MGNV) a asymptomatické formy MM, u nichž signalizuje vysoké riziko transformace do symptomatické

Tabulka 1

Srovnání citlivosti, délky vyšetření, ceny a radiační dávky RTG, WB-MR a LD-CT v diagnostice myelomové kostní nemoci

	RTG (S+P, lebka, C, Th, LS páteř, pánev, humery, femory)	LD-CT	WB-MR
Citlivost	+	++ (?)	+++
Délka trvání	80 minut	15 minut	45 minut
Cena	1 516,90 Kč	2 195,60 Kč	25 383,60 Kč
Radiační dávka	1,8 mSv	3–4 mSv	–

formy onemocnění spojené s indikací k zahájení systémové léčby [4].

### Celotělová magnetická rezonance

Snad největší rozmach v diagnostice myelomové kostní nemoci zaznamenala celotělová magnetická rezonance (WB-MR). Jejím zásadním přínosem je vysoká senzitivita i specifita [9–13]. Dokáže odlišit změny nádorové i nenádorové. I v případě drobnoložiskového postižení je schopna odhalit známky MKN (postižení „pepř a sůl“) oproti prosté osteoporóze. Výhodou je především podrobné zobrazení páteře, a to včetně míchy a okolních struktur. Navíc detekuje již rané změny ve struktuře kostní dřevě ještě před rozvojem destruktivních ložisek postihujících pevnou strukturu kostí. Předností je také rychlá a přesná možnost detekce mimodřehňových "extramedulárních" procesů včetně případného útlaku míchy či nervových struktur [14].

Byť se jedná o nákladnější vyšetření oproti konvenční RTG skeletu, jeho přínos je nepochybný. I v rámci zkušeností na souboru nemocných dispenzarizovaných na našem pracovišti byl opakovaně prokázán přínos celotělové MR oproti konvenčním RTG snímkům. Přes korelaci obou vyšetření byly takřka u 40 % nemocných zjištěny závažnější změny o 2 a více stupňů na MR při srovnávání MKN pomocí radiologického skórovacího systému (Durie) a systému Durie-Salmon plus, zahrnujícího postižení skeletu hodnocené pomocí celotělové MR [15]. MR spolehlivěji odlišila nemocné s monoklonální gamapatií nejistého významu (MGNV) bez strukturálního onemocnění skeletu, u nichž v některých případech RTG vyšetření falešně znamenalo přítomnost strukturálního postižení. V námi hodnoceném souboru bylo pouze 3,6 % nemocných s MM bez strukturálního postižení skeletu s pomocí MR oproti 21,1 % negativních případů vyšetřených konvenční radiografií [15,16].

Nevýhodou vyšetření WB-MR je především délka setrvání v úzkém gantry přístroje, dosahující při celotělovém zobrazení přibližně 45 minut. Na rozdíl od rentgenových snímků není kromě vstupního uložení na posuvný stůl ovšem nutná žádná další manipulace s nemocným. Přesto je vyšetření poměrně náročné, neboť jedinci se sklonem ke klaustrofobii musejí podstupovat vyšetření v analogosedaci, kontraindikací je rovněž přítomnost kardiostimulátoru, i když se v současnosti připravuje výroba „bezpečných“ kardiostimulátorů, umožňujících vyšet-

ření pomocí WB-MR. Obdobně kloubní náhrady a další tělesné implantáty jsou v čím dál větší míře nahrazovány neferomagnetickými materiály, umožňujícími plně využít možnosti zobrazení MR.

Nutno upozornit, že vyšetření celotělovou MR má omezenou citlivost v detekci osteolytického postižení lebky a žeber [4,6,7,17,18], takže i nadále zůstává zobrazení lbi a žeber doménou konvenčního RTG vyšetření.

WB-MR má značný přínos při posuzování nesekreční formy MM, při posuzování možného systémového postižení u solitárních či multifokálních plazmocytomů a současně spolu s posuzováním vybraných ukazatelů mikroprostředí kostní dřevě posouvá diagnostickou hranici mezi iniciální, asymptomatickou formou mnohočetného myelomu a monoklonální gamapatií nejistého významu [4,19,20]. U jedinců s MGNV má zobrazení MR též prognostický a diferenciálně diagnostický význam. V případě záchytu solitárního ložiska či vícečetných lézí je vysoká pravděpodobnost

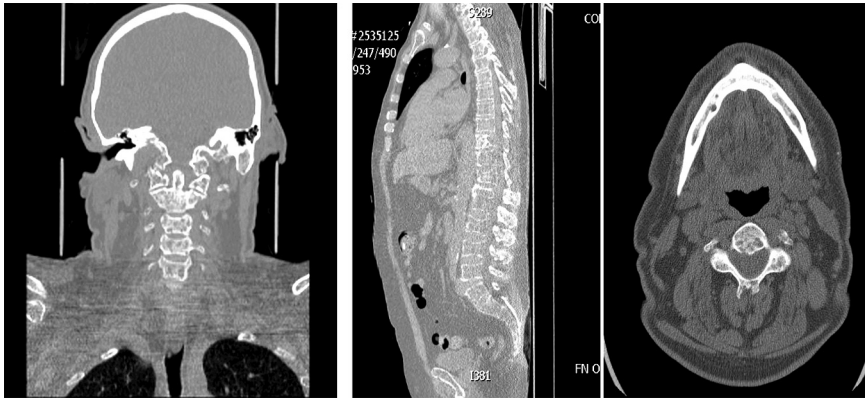
Obrázek 1  
Osteolytické postižení u mnohočetného myelomu na RTG



Typické osteolytické „ostře vyražené“ léze na lebce bez sklerotického lemu (A, B). Osteolytický proces na pažních kostech a klíčních s rozsáhlou osteolýzou až voštinovitě struktury v distální části pravého humeru (C) a s patologickou zlomeninou v osteolýze levého humeru (D).

Obrázek 2

Osteolytické postižení u mnohočetného myelomu pomocí zobrazení LD-CT



Ložiskové změny charakteru osteolytických lézí zřejmě v oblastech se současnou „negativitou“ RTG zobrazení – v obratlových tělech C páteře (A), Th a L páteře (B) a v mandibule (C)

transformace do symptomatické formy onemocnění oproti jedincům s negativním nálezem na zobrazeném skeletu [21].

Ačkoli řada pracovišť není dosud vybavena technikou MR, ve většině případů existuje vazba na pracoviště, které má možnost MR provést. S ohledem na svou rozlišovací schopnost se MR jeví nejen jako užitečné, ale jako přímo nezbytné vyšetření zejména v iniciálních fázích onemocnění, tj. při diagnóze, svůj význam nabývá v časnější detekci maligní transformace u asymptomatické formy mnohočetného myelomu či vysoce rizikové MGNV. Na specializovaných pracovištích se tak WB-MR stává „novým zlatým standardem“. V obdobném duchu hovoří též doporučení IMWG, byť jsou poněkud konzervativnější [1]. WB-MR je doporučováno u všech jedinců s MM, kteří nemají změny na RTG, a dále u nemocných se solitárním plazmocytomem k vyloučení systémové formy onemocnění. Zvláště je ponechána indikace urgentní MR při podezření na postižení míchy.

### Celotělová nízkodávková výpočetní tomografie (LD-CT)

LD-CT není v současnosti zobrazovací novinkou. Jedná se o klasické vyšetření výpočetní tomografií s využitím běžných CT přístrojů, u něhož se ale používá nižší celkové dávky záření díky snížení proudu nebo napětí na rentgence. Využíváno bývá například u dětských nemocných (např. kontrola traumat lbi), v současnosti se používá například společně s perfuzní scintigrafií jako alternativa vysokorozlišovacího CT při posuzování plicní embolie.

Díky nižší dávce záření je vyšetření méně zatěžující pro organismus (při celotělovém vyšetření se odhaduje radiační dávka na 3–4 mSv), na druhou stranu je ale přítomen zvýšený kvantový šum, což přispívá k méně kvalitnímu a více zrnitému obrazu oproti běžnému vyšetření CT. Přesto je udávána obdobná citlivost jako u klasického CT vyšetření. Při zobrazení strukturálního postižení skeletu je metodika LD-CT až 4x citlivější než konvenční RTG. Zvláště výhodná je detekce rozsahu postižení v obratlových tělech, kde je,

obdobně jako MR, schopná zobrazit i drobnoložiskové postižení a odlišit je od jiných příčin osteopenie. Nevýhodou LD-CT je jeho nižší senzitivita při posuzování měkkotkáňových struktur, nedosahující citlivosti MR.

Značnou výhodou LD-CT je komfort pro nemocného. Jedná se o vyšetření, které nevyžaduje polohování, přitom gantry přístroje je dostatečně široké a nemá omezení v případě přítomnosti kovových materiálů (ty zkrusují výsledný obraz, ale neohrožují nemocného při vyšetření). Trvání vyšetření je bezkonkurenčně nejkratší – již během 15 minut je získán kompletní celotělový obraz. Rovněž z pohledu ekonomického vychází LD-CT příznivě. Oproti sadě RTG snímků se současnou cenou kolem 1 500,- Kč je LD-CT jen lehce nákladnější (cca 2 200,- Kč) při

výrazně vyšší citlivosti (tabulka 1). Na rozdíl od vyšetření WB-MR je LD-CT technicky méně náročné a dostupnější širšímu spektru pracovišť.

Naše zkušenosti s technikou LD-CT jsou zatím jen kazuistické. Přesto byl u dosud vyšetřených nemocných zjištěn vyšší stupeň postižení skeletu oproti konvenčnímu RTG vyšetření (obrázek 2) a prakticky všichni vyšetření nemocní při iniciální diagnóze mnohočetného myelomu včetně bolestivého syndromu zad byli spokojeni s nízkou náročností vyšetření. Párové srovnání s MR zatím není možné, přesto se již nyní jeví LD-CT jako vhodné zobrazovací vyšetření s dostatečnou senzitivitou k postižení rozsahu myelomové kostní nemoci.

Alternativou LD-CT s vyšším rozlišovacím prahem je multidetektorová výpočetní tomografie (MDCT), která má nesporně vyšší citlivost v detekci osteolytických lézí 5 mm [4]. Její omezení spočívá především v rozpoznání infiltrativních změn kostní dřevě, které nenarušují trabekulární kost, současně ale zejména v poměrně vysoké radiační zátěži, která snižuje potenciální přínos samostatného vyšetření CT. Uvedené omezení je nápadné zejména s ohledem na rozvoj radionuklidových metod typu kombinované pozitronové emisní tomografie a výpočetní tomografie (PET/CT), jež při obdobné radiační zátěži umožňuje navíc citlivěji detekovat extramedulární ložiska a současně hodnotit rovněž aktivitu nádorového procesu [11,14,22]. Z těchto důvodů je vyšetření CT používáno spíše okrajově, a to především v rámci cílené navigace při odběru bioptického vzorku kosti a kostní dřevě či k zaměření radioterapie. V případě nemožnosti provedení urgentního MR vyšetření je rovněž doporučováno jako urgentní vyšetření k posouzení možného postižení míchy.

### Závěr

Myelomová kostní nemoc je základním projevem symptomatické formy mnohočetného myelomu a vyskytuje se u 80–90 % jedinců s MM. Je hlavní příčinou morbidity a mortality u nemocných s MM, přičemž u 60–85 % ne-

mocných jsou již při vstupní diagnóze v různé míře přítomny bolesti páteře a dalších oblastí osového skeletu, podstatně limitující kvalitu života nemocných. Hodnocení MKN bylo dosud doménou RTG vyšetření, ačkoli je zřejmé, že při současné snaze o co nejčasnější podchycení zhoubného procesu je tato metodika již nedostatečná. V predilekčních lokalizacích, jako je lebka, pánev, pažní či stehenní kosti, má RTG poměrně dobrou citlivost, selhává ale zejména v oblastech s nejčastějším výskytem bolestivého syndromu, tj. páteř, kde je udáván 30–70 % výskyt falešně negativních výsledků.

Aktuální doporučení mezinárodní myelomové pracovní skupiny (IMWG) upřednostňují celotělovou magnetickou rezonanci, která má podstatně vyšší citlivost i specifitu. V souladu s těmito doporučeními i nálezy z našeho pracoviště podporují zařazení WB-MR na místo „zlatého standardu“ u nemocných s nově zjištěným MM a u jedinců s vysoce rizikovou formou MGNV [9,10,12,13,23–25]. Na specializovaných pracovištích by celotělová MR měla být prováděna rutinně. Významnou limitací, přítomnou u všech současných moderních zobrazovacích metod, je omezená citlivost v detekci ložiskového postižení lebky a žeber, u nichž je stále důležité použití konvenčních RTG snímků.

Své místo v diagnostice MKN nalézá i vyšetření LD-CT. Zdá se, že by mohlo být vhodnou alternativou celotělové MR a v budoucnosti nahradit konvenční RTG skeletu. Oproti RTG vyšetření má až 4násobně vyšší citlivost a umožňuje zobrazení i strukturálního postižení obratlových těl, které obvykle není na konvenčních rentgenových snímcích zřejmé. Jeho výhodou je cena, rychlost i relativně nízká dávka záření při zachování dobré rozlišovací schopnosti. Přestože jsou naše dosavadní zkušenosti s tímto vyšetřením jen krátkodobé, ukazuje se vyšetření LD-CT ve velmi příznivém světle.

*Za podpory grantu IGA MZ CR NT14393.*

## Literatura

- Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:1545–1556.
- Ščudla V. Postižení pohybového systému u mnohočetného myelomu. In Rovenský J, et al. *Reumatologie v teorii a praxi VI*. 1. vydání, Martin, Osveťa 2004; pp 582–638.
- Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, et al. *Kostní nádorová choroba*. 1. vydání, Praha, Grada publishing, 2005.
- Ščudla V, Heřman M, Mysliveček M. Současné možnosti diagnostiky myelomové kostní nemoci. *Onkologie* 2011;5:131–137.
- Vaniček J, Krupa P, Adam Z. Přínos jednotlivých zobrazovacích metod pro diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2010;56: 585–590.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975;36:842–854.
- Regelink JC, Minnema MC, Terpos E et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systemic review. *Brit J Haematol* 2013;162:50–61.
- Bartel TB, Haessler J, Brown TLY, F18-fluorodeoxyglucose positronemission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114:2068–2076.
- Mysliveček M, Nekula J, Bačovský J. Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006;52:46–54.
- Mysliveček M, Nekula J, Bacovsky J et al. Multiple myeloma: predictive value of Tc-99m MIBI scintigraphy and MRI in its diagnosis and therapy. *Nucl Med Rev* 2008;11:91–95.
- Lutje S, de Rooy J, Croockewit S et al. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosis, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2009;88:1161–1168.
- Heřman M, Hrbek J, Ščudla V et al. Korelace nálezů celotělového MR a stážovacího systému Durie/Salmon u pacientů s monoklonální gamapatií nejistého významu a mnohočetným myelomem. *Čs Radiol* 2010;64:203–212.
- Ščudla V, Heřman M, Minařík J, Pika T, Hrbek J, Bačovský J. Přínos celotělové MRI v diagnostice monoklonální gamapatie nejistého významu mnohočetného myelomu a stanovení klinického stadia nemoci s pomocí systému Durie-Salmon Plus. *Vnitř Lék* 2011;57:52–60.
- Hanrahan ChJ, Christensen CR, Crim JR. Current concepts in the evaluation of multiple myeloma with MRI imaging and FDG PET/CT. *RadioGraphics* 2010; 30:127–142.
- Minařík J, Puščíznová P, Heřman M et al. Korelace rozsahu postižení skeletu u mnohočetného myelomu hodnoceného pomocí konvenční radiografie a celotělové magnetické rezonance s vybranými biologickými ukazateli mikroprostředí kostní dřevě. XXVIII. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, 2013. (poster)
- Minařík J, Puščíznová P, Petrova P et al. Correlation of selected parameters of bone microenvironment to the extent of myeloma bone disease. *European Congress of Internal Medicine, Prague, 2013*. (poster)
- Zamagni E, Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. *Brit J Haematol* 2012;159:499–513.
- Walker RC, Brown TL, Jones-Jackson LB et al. Imaging of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *J Nucl Med* 2012;53:1091–1101.
- Ščudla V, Pika T, Budikova M et al. The relationship between some soluble osteogenic markers, angiogenic cytokines/other biological parameters and the stages of multiple myeloma evaluated according to the Durie-Salmon and International Prognostic Index stratification systems. *Biomed Pap* 2009;153:275–282.
- Ščudla V, Pika T, Budikova M, Petrova J et al. The importance of serum levels of selected biological parameters in the diagnosis, staging and prognosis of multiple myeloma. *Neoplasma* 2010;57:102–110.
- Hillengass J, Fechtner K, Weber MA et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:1606–1610.
- Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA et al. Whole body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. *AJR* 2009;192:980–986.
- Bacovsky J, Mysliveček M, Ščudla V et al. Tc 99mMIBI scintigraphy in multiple myeloma: prognostic value of different Tc 99mMIBI uptake patterns. *Clin Nucl Med* 2010;35:667–670.
- Pika T, Bacovsky J, Vaverka M et al. Unusual manifestation of multiple myeloma: focal affection of central nervous system in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Biomed Pap* 2009;153:271–273.
- Mysliveček M, Bačovský J, Ščudla V et al. 18F-FDG PET/CT in diagnostice mnohočetného myelomu a monoklonální gamapatie nejistého významu: srovnání s 99mTc-MIBI scintigrafií. *Klin Onkol* 2010;23:325–331.

# Cévní kalcifikace – epidemie 21. století

S. BOČEK

Mediekos Ambulance, s. r. o., Zlín

## SOUHRN

### Boček S.: Cévní kalcifikace – epidemie 21. století

Kalcifikace cévní stěny je aktivním procesem s komplexní regulací. Podílí se na něm celá řada mechanismů, které se uplatňují i při mineralizaci kostí. Stárnutí populace, metabolický syndrom, chronické onemocnění ledvin a diabetes mellitus jsou provázeny zvýšeným výskytem extraoseálních kalcifikací, především v oblasti aortální chlopně a ve stěnách tepen. Rozlišujeme pět základních klinických projevů cévních kalcifikací: kalcifikovanou stenózu aortální chlopně, mediokalcinózu, kalcifikaci cévní intimy při ateroskleróze, cévní kalcifikace při chronickém onemocnění ledvin a kalcifikující arteriopatii při urémii. Uvedené typy kalcifikací mají významný klinický dopad. U více než 2 % osob nad 65 let věku je diagnostikována stenóza aortální chlopně degenerativní etiologie. Množství vápníku uloženého ve stenotické aortální chlopni je nejlepším markerem rychlosti progresse chlopenní vady. Kalcifikace v cévní stěně snižují cévní elasticitu a podílí se na aterosklerotické makroangiopatii. Výsledkem je snížená perfuze tkání. Mediokalcinóza, která je typickou cévní patologií u diabetiků 2. typu, zvyšuje trojnásobně riziko amputace dolní končetiny. Náklady na léčbu diabetické nohy ve vyspělých zemích dosahují v současné době nákladů na léčbu osteoporotických zlomenin.

*Klíčová slova: cévní kalcifikace, ateroskleróza, kalcifikace, osteoporóza*

## SUMMARY

### Boček S.: Vascular calcification – a 21<sup>st</sup> century epidemic

Vascular wall calcification is an active process with complex regulation. It is contributed to by numerous mechanisms also involved in bone mineralization. Population ageing, metabolic syndrome, chronic kidney disease and diabetes mellitus are accompanied by an increased prevalence of extraosseous calcification, mainly in the aortic valve region and arterial walls. There are five basic clinical manifestations of vascular calcification: calcific aortic valve stenosis, medial calcific sclerosis, intimal calcification in atherosclerosis, vascular calcification in chronic kidney disease and calcific uremic arteriopathy. These types of calcification have a significant clinical impact. More than 2% of persons over 65 years are diagnosed with aortic valve stenosis of degenerative etiology. The amount of calcium deposited in the stenotic aortic valve is the best marker of the rate of aortic valve disease progression. Vascular wall calcification decreases vascular elasticity and contributes to atherosclerotic macroangiopathy. This results in decreased tissue perfusion. Medial calcific sclerosis, a typical vascular condition observed in type 2 diabetes, leads to a 3-fold increase in the risk of leg amputation. In developed countries, the costs of management of the diabetic foot are currently equal to those associated with treatment of osteoporotic fractures.

*Keywords: vascular calcification, atherosclerosis, calcification, osteoporosis*

*Osteologický bulletin 2013;18(4):148–152*

**Adresa:** MUDr. Stanislav Boček, Mediekos Ambulance, s. r. o., Zlín, Tr. T. Bati, 760 01 Zlín, e-mail: bocek@mediekoslabor.cz

Došlo do redakce: 25. 10. 2013

Přijato k tisku: 2. 12. 2013

## Úvod

Naši předkové čelili epidemiím moru. Byly to děsivé události, které významně zredukovaly počet obyvatel, a trvalo většinou několik desetiletí, než bylo dosaženo původní ekonomické úrovně. Morové epidemie již pro naši populaci nepředstavují hrozbu. V dnešní době nás ohrožuje epidemie degenerativních onemocnění. Jedním z procesů, který se podílí na rozvoji degenerativních chorob, je i patologické ukládání vápníku. Patologická kalcifikace cév není proces, se kterým se setkáváme až v dnešní době. Počínající depozita vápníku v cévní stěně byla detekována při CT vyšetření Ötziho, lidské mumie z doby bronzové, který zahynul ve vě-

ku cca 40 let před více než 5 000 lety [1]. Rozlišujeme patologickou kalcifikaci dystrofickou a metastatickou. Dystrofická kalcifikace spočívá v ukládání kalcia do regresivně změněné tkáně, může nastat při normokalcémii i hyperkalcémii. K dystrofické kalcifikaci může docházet intracelulárně nebo kalcifikuje extracelulární matrix jako v případě cévních kalcifikací. Metastatická kalcifikace vzniká při hyperkalcémii a provází následující stavy: destrukci kostí nádorem, hyperparathyreózu nebo hypervitaminózu D. Kalcium se patologicky deponuje jako kalcium fosfát (hydroxyapatit), jehož počínající depozita mohou být zobrazena ex vivo pomocí citlivých fluoroscenčních technik [2].

## Molekulární biologie osteogenní kalcifikace

Tvorba kosti se odehrává dvěma odlišnými mechanismy. Intramembranózní osifikace se uplatňuje především v kraniofaciální oblasti a nevyžaduje chrupavčitou osnovu. Většina kostí v těle vzniká chondrogenní osifikací, která navazuje na šablonu z kolagenu II produkovanou chondroblasty. Přestavbu kosti podmiňující její pevnost a hojení zlomenin zajišťuje PTH a lokálně působící BMP (bone morphogenic protein) prostřednictvím osy Wnt/ $\beta$ -catenin.

Regulační procesy při mineralizaci, jenž je nedílnou součástí osifikace, se uplatňují též při cévní kalcifikaci. Zvýšené smykové napětí nebo endoteliální dysfunkce podnětují tvorbu morfogenetického proteinu BMP v cévní stěně, který cestou parakrinního působení morfogenů skupiny Wnt a kofaktoru transkripce  $\beta$ -cateninu indikuje produkci celé řady transkripčních faktorů. Enchondrální osifikace je provázena produkcí faktorů Sox9, Osx, Runx2, kdy dochází k přeměně zralých hladkých svalových buněk cévní stěny (VSMC) na buňky osteogenní. Pro intramembranózní osifikaci je charakteristická exprimace faktorů Msx2, Msx1 a proces je regulován osteogenními buňkami, které vznikají z pluripotentních pericytů cévní stěny. Klíčovou úlohu v obou osifikačních programech má transkripční faktor Runx2. Uvedené procesy vedou k indukci kostní alkalické fosfatázy, která odbourává inhibitor mineralizace – anorganický pyrofosfát (PPi), dochází k mineralizaci mezibuněčné hmoty. Při aktivaci patologického ukládání kalcia do cévní stěny hrají významnou roli zánět a oxidační stres (TNF, IL-6). Naopak ochrannou funkci mají osteoprotegerin (OPG), fetuin a MGP (matrix Gla protein) [3,4].

## Klinické projevy patologické cévní kalcifikace

Rozlišujeme pět základních klinických forem patologické cévní kalcifikace: aterosklerotická kalcifikace intimy, mediokalcinóza, degenerativní aortální stenóza, cévní kalcifikace při chronickém onemocnění ledvin a kalcifikující uremická arteriopathie.

## Aterosklerotická kalcifikace intimy (AKI)

V případě aterosklerotické kalcifikace intimy dochází k ukládání kalcia do preformovaného aterosklerotického plátu. Rozsáhlejší patologická depozita kalcium fosfátu nacházíme u pacientů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí, hyperlipidémií nebo u pacientů v urémii. AKI mohou být postiženy všechny muskulární artérie, včetně koronárních tepen. Při AKI nacházíme aktivaci osteogenních transkripčních mechanismů, jenž jsou závislé na BMP2 [5]. Převažuje výskyt transkripčních faktorů typických pro enchondrální osifikaci tj. Sox9, Runx2/CbFa a další. Proces patologické kalcifikace je indukován oxysteroly vznikajícími oxidací LDL a je provázen zvýšenou expresí ALP [6].

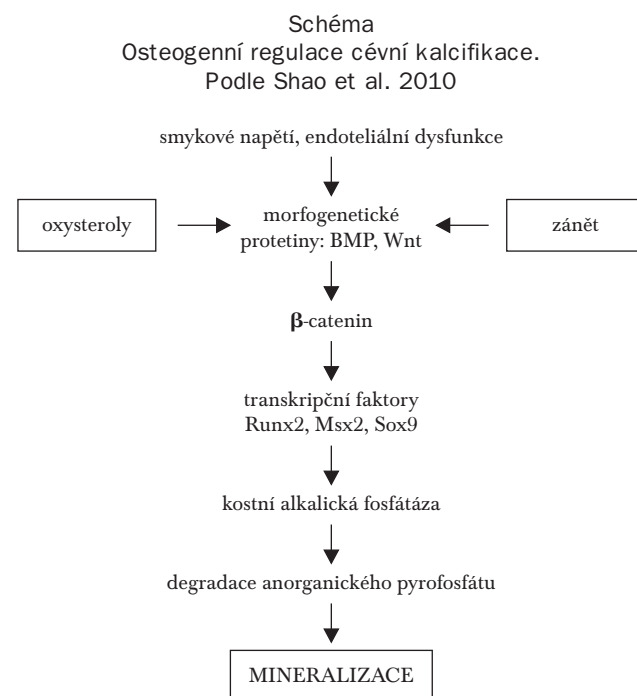
Ukazuje se, že přítomnost vápníku v cévní stěně neznamená vždy zvýšené riziko akutních cévních příhod. Nález mikrokalcifikací v cévní stěně upozorňuje na zvýšené riziko. Toto riziko se snižuje, až mizí s narůstajícím množstvím vápníku (makrokalcifikace) [7]. Metody, které by nám neinvazivně umožnily odlišení mikro a makrokalcifikací, jsou předmětem výzkumu.

## Mediokalcinóza (MK)

Na rozdíl od aterosklerotické kalcifikace intimy se při MK ukládá vápník do svalové tuniky medie cévní stěny. Protože se patologický proces odehrává uvnitř cévní stěny, nedochází k zužování cévního průsvitu. Pacienti postižení mediokalcinózou nejsou více ohroženi akutní cévní příhodou, danou náhlým omezením průtoku s následnou ischemií až nekrózou tkáně. MK je typickým nálezem u diabetiků 2. typu a pacientů v pozdních stádiích selhávání ledvin.

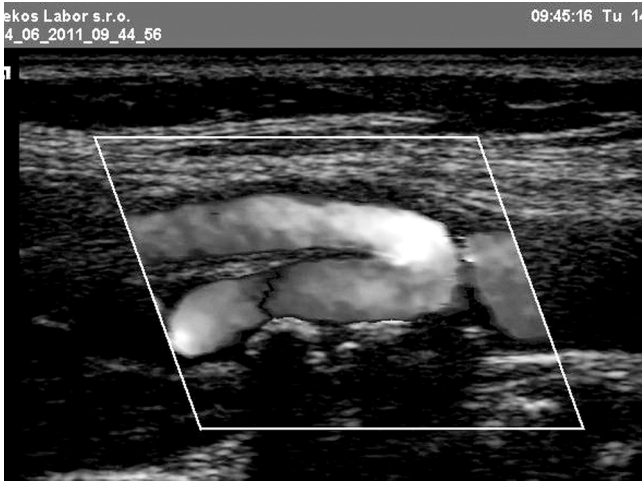
Závažnost MK spočívá v doprovodné neuropatii, která omezuje cévní zásobení periferie dolních končetin. Špatné prokrvení periferie s rozvojem kritické ischemie, které nelze ošetřit zvýšením průtoku endovaskulární či chirurgickou intervencí, může být řešitelné mnohdy pouze amputací končetiny. Mediokalcinóza představuje nezávislý rizikový faktor amputace nohy. K amputaci dolní končetiny dochází u pacientů s MK až třikrát častěji [8]. Roční náklady vynaložené na léčbu pacientů se syndromem diabetické nohy a osteoporotických zlomenin jsou srovnatelné [9]. Náklady na amputace končetin se rovnají prostředkům vynaloženým na léčbu fatálních a nefatálních infarktů myokardu a trojnásobně převyšují výdaje na léčbu srdečního selhání u diabetiků 2. typu [10].

Byly vyvinuty metody, které kvantifikují množství vápníku uloženého v cévní stěně, a tím umožňují predikovat riziko akutní cévní příhody. Stanovení kalciového skóre pomocí CT patří mezi nejlépe propracované techniky a těší se značné oblibě. Tato metoda však neumožňuje rozlišit mezi depozity vápníku v aterosklerotických plátech a mediokalcinózou. Každý z těchto procesů přitom představuje odlišnou míru rizika akutní cévní příhody. Je dobré si uvědomit, že zvýšené kalciové skóre ještě nemusí znamenat zvýšené riziko výskytu kardiovaskulárních chorob. Rozlišit medio-



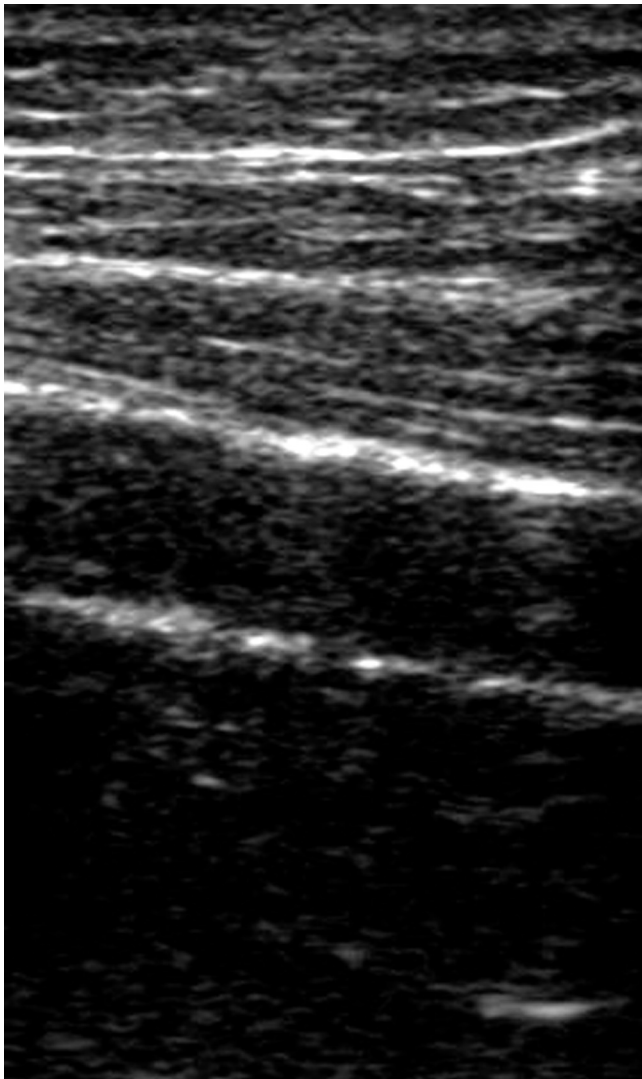
Obr. 1

UZ snímek aterosklerotického plátu. Ultrazvukové vlnění za kalcifikace neproniká, viditelný akustický stín



Obr. 2

UZ obraz mediokalcinózy



kalcinózu a kalcifikace aterosklerotických plátů nám umožňuje RTG nebo histologie [8].

V patofyziologii mediokalcinózy se uplatňuje zejména dráha intramembranózní osifikace. Morfogenetické proteiny skupiny Wnt stimulují myofibroblasty adventicie, které pak exprimují transkripční faktor Msx2. Prostřednictvím transkripčního kofaktoru  $\beta$ -catenin se spouští kaskáda intramembranózní osifikace, která vede k aktivaci alkalické fosfatázy. Kostní ALP degraduje významný inhibitor mineralizace – anorganický pyrofosfát [11]. Mediokalcinóza je častým průvodním jevem metabolického syndromu, jehož charakteristickým nálezem je chronický systémový zánět nízké intenzity a zánětlivé změny adventicie tepen [12]. Hlavním mediátorem zánětu je  $\text{TNF-}\alpha$ , jenž je uvolňován z adipocytů a makrofágů tukové tkáně [13].

### Kalcifikace a neuropatie

U pacientů s mediokalcinózou často nacházíme distální polyneuropatii, které je zodpovědná za narušenou regulaci periferního průtoku. Ta se projevuje zkraty a tkáňovou hypoxií. Rozsah mediokalcinózy odpovídá závažnosti vasomotorické dysfunkce [14]. Jakým mechanismem dochází ke vzniku distální neuropatie u mediokalcinózy? Autonomní nervy regulující cévní tonus rezistentních arterií jsou uloženy v tunica adventicia cévní stěny. Jak již bylo uvedeno výše, MK je provázána zánětlivými změnami adventicie, při níž dochází k poškození citlivých nervových vláken.

### Aortální stenóza degenerativní etiologie (DAS)

V populaci nad 65 let věku nalézáme kalcifikaci aortální chlopně u čtvrtiny osob. U 3 % z nich je echokardiograficky detekována významná aortální stenóza, jenž je v 80 % případů indikací ke kardiochirurgickému výkonu. Mezi rizikové faktory pro vznik vady patří věk, mužské pohlaví, poruchy metabolismu kalcia, diabetes mellitus 2. typu, hyperlipidémie, hypertenze a kouření. Ve vyspělých evropských zemích dochází ke stárnutí populace. Vzhledem k tomu, že u velké části seniorů je diagnostikována obezita a diabetes mellitus, lze v budoucnu očekávat nárůst prevalence degenerativní aortální stenózy [15].

V případě degenerativních procesů na aortální chlopni se uplatňuje kalcifikační program jak enchondrální, tak intramembranózní osifikace. Proces je řízen myofibroblasty intersticia chlopně po prodělané osteogenní diferenciaci. Aktivuje se kaskáda morfogenetických proteinů rodiny Wnt (převážně Wnt3a), která prostřednictvím kofaktoru transkripce  $\beta$ -catenin vede k expresi regulačního proteinu osteoblastů (Msx2) a osteo-/chondrogenního transkripčního faktoru (Runx2) [16].

V současné době nemáme k dispozici žádnou medikaci umožňující prevenci vzniku nebo regresi degenerativních změn na aortální chlopni. Slibné výsledky přinesly observační studie se statiny, pokud byly podávány časné a ve vysokých dávkách [17]. Randomizované studie však jednoznačný prospěch podávání statinů nepotvrdily [18]. Optimální léčebnou strategií stále zůstávají pravidelné echokardiografické kontroly a kardiochirurgický výkon při významné vadě.

## Cévní kalcifikace při chronickém onemocnění ledvin

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin (ChON) jsou skupinou, která je nejvíce ohrožena patologickou kalcifikací. Nejčastěji postihuje nemocné v pozdních stádiích choroby, tj. CKD4 a CKD5. U 60 % dialyzovaných selhávají ledviny na podkladě diabetu a hypertenzních změn, proto se tak často u těchto pacientů setkáváme s preexistujícími cévními kalcifikacemi. U pacientů s ChON je typickou formou kalcifikace mediokalcinóza. Rizikové faktory pro vznik kalcifikací lze rozdělit na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Mezi neovlivnitelné faktory patří věk, dialýza a diabetes mellitus. Skupina ovlivnitelných faktorů zahrnuje hyperfosfatemii, hyperkalcemii, hyperparatyreózu a adynamickou kostní nemoc [19]. Specifickým rizikem je podávání nadměrných dávek vazáčů fosfátu s obsahem kalcia [20].

Experimentální studie prokázaly těsný vztah mezi narušeným kostním metabolismem a cévními kalcifikacemi. Jedním z důsledků metabolických změn při chronickém onemocnění ledvin je ztráta schopnosti kostí regulovat kalciumfosfátový metabolismus, což zvyšuje ukládání vápníku do cévní stěny a podněcuje zánětlivé změny. Dalšími průvodními jevy jsou: zvýšená produkce mezibuněčné hmoty hladkými svalovými buňkami cévní stěny, snížená clearance mezibuněčné hmoty a snížená hladina inhibitorů kalcifikace (fetuinu, anorganického pyrofosfátu a dalších) [21–23]. Pozitivní kalciová bilance přispívá k rozvoji adynamické kostní choroby. Při této chorobě klesá kostní obrát, kost není schopna akumulovat kalciumfosfát, zvyšuje se sérová hladina fosfátu. Hyperfosfatemie je významným induktorem patologické depozice kalcia do cévní stěny. Podávání kalciových vazáčů fosfátů, zvláště při adynamické kostní chorobě, se může podílet na nadměrném příjmu kalcia. Pozitivní kalciová bilance vede k další progresi cévních kalcifikací [24].

Základem prevence cévních kalcifikací při ChON je snížení fosfatemie pomocí diety, dialyzačních procedur a kalcimimetik. Použití nekalciových vazáčů fosfátů typu sevelameru redukuje nežádoucí příjem kalcia a zároveň snižuje kardiovaskulární mortalitu, jak prokázala nedávno publikovaná metaanalýza [25].

## Kalcifikující uremická arteriolopatie (KUA)

Kalcifikující uremická arteriolopatie je závažný stav s nepříznivou prognózou, který je kromě mediokalcinózy charakterizován akutním uzávěrem kožních cév (méně než 1 mm průměru) podmíněný intimální fibroproliferací s nasedající trombózou. Dochází k rozvoji kožních a podkožních nekrot, objevují se kalcifikace podkožního tuku. Obdobné léze se mohou vyskytnout rovněž v cévách plic a mezenteria [26]. Sousední kalcifikující uremická arteriolopatie nahrazuje dříve užívaný termín kalcifylaxe. KUA postihuje pacienty s chronickým onemocněním ledvin stadia 4 nebo 5, převážná část nemocných je dialyzovaná. Riziko výskytu tohoto syndromu je vyšší u žen, zejména obézních. KUA může postihnout i nedialyzovanou populaci: nemocné s hyperkalcemií při primární hyperparatyreóze, s hyperfosfatemii při akutním selhání ledvin nebo s metastatickým postižením skeletu. Laboratorně zjišťujeme hyperfosfatemii s vysokým Ca-P součinem, bývá obraz pokročilé sekundární hyperpara-

ratyreózy. V literatuře jsou však popsány případy, kdy došlo k rozvoji KUA i při normálních hladinách vápníku, fosforu i PTH [27].

Metodami molekulární biologie lze zaznamenat zvýšenou expresi BMP4 a OPN v postižené tkáni [28–30].

Bez léčby se jedná o onemocnění s infaustní prognózou, naprostá většina pacientů umírá v průběhu 12–18 měsíců. Parathyreidektomie je vhodná při významné elevaci PTH, k dosažení maximálního efektu musí být provedena v časném stadiu KUA. Průběh onemocnění lze ovlivnit snížením koncentrace vápníku v dialyzačním roztoku a aplikací nekalciových vazáčů fosfátů typu sevelameru [27]. Thiosulfát sodný, aplikován nitrožilně, zvyšuje množství glutathionu v tkáních, má protizánětlivý účinek a dovede rozpouštět amorfní kalcium fosfát [31–33]. Aplikace vitamínu K v experimentálním modelu u hlodavců navozovala regresi kalcifikací způsobených warfarinem. Možným mechanismem je obnovení gama-karboxylace [34]. Nezbytné je provedení dalších studií, které by zhodnotily účelnost podání obou uvedených látek v kombinaci.

## Závěr

Vzhledem ke stárnoucí populaci ve vyspělých zemích, pro kterou je charakteristický častý výskyt diabetu a hypertenze, lze očekávat nárůst prevalence degenerativních onemocnění způsobených cévními kalcifikacemi. Jak vyplývá z výše uvedeného, tyto degenerativní choroby významně zhoršují kvalitu života, anebo jej dokonce výrazně zkracují, jako v případě kalcifikující uremické arteriolopatie. Ukazuje se, že při cévní kalcifikaci se uplatňují obdobné procesy jako při fyziologické mineralizaci kostní tkáně. Nežádoucí ukládání kalcia do extraoseálních tkání nedovedeme dosud účinně terapeuticky ovlivnit. Podrobnější objasnění procesů patologické cévní kalcifikace díky metodám molekulární biologie může přispět ke změně stávající neuspokojivé situace jak v oblasti diagnostiky, tak v terapeutickém ovlivnění těchto procesů.

## Literatura

- Murphy WA Jr, Nedden Dz D, Gostner P, Knapp R, Recheis W, Seidler H. The iceman: discovery and imaging. *Radiology* 2003;226:614–629.
- Lee JS, Morrisett JD, Tung C-H. Detection of Hydroxyapatite in Calcified Cardiovascular Tissues. *Atherosclerosis* 2012;224:340–347.
- Boström KI, Rajamannan NM, Towler DA. The regulation of valvular and vascular sclerosis by osteogenic morphogens. *Circ Res* 2011;109:564–577.
- Shao JS, Cheng SL, Sadhu J, Towler DA. Inflammation and the osteogenic regulation of vascular calcification: a review and perspective. *Hypertension*. 2010; 55:579–592.
- Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan CM. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:489–494.
- Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, Berliner JA, Demer LL. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:680–687.
- Shanahan CM. Inflammation ushers in calcification: a cycle of damage and protection? *Circulation* 2007;116:2782–2785.
- Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Rönnemaa T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:978–983.
- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719–1724.

10. Clarke P, Gray A, Legood R, Briggs A, Holman R. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65). *Diabet Med* 2003;20:442–450.
11. Shao JS, Cheng SL, Pingsterhaus JM, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler DA. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals. *J Clin Invest* 2005;115:1210–1220.
12. Maiellaro K, Taylor WR. The role of the adventitia in vascular inflammation. *Cardiovasc Res* 2007;75:640–648.
13. Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1084:89–117.
14. Carrington A, Abbott C, Griffiths J, Jackson N, Johnson S, Kulkarni J et al. Peripheral vascular and nerve function associated with lower limb amputation in people with and without diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2001;101:261–266.
15. Rajamannan N, Bonow R, Rahimtoola S. Calcific aortic stenosis: an update. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:254–262.
16. Rajamannan N, Subramaniam M, Rickard D, Stock S, Donovan J, Springett M et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181–2184.
17. Moura L, Ramos S, Zamorano J, Barros I, Azevedo L, Rocha-Goncalves F et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:554–561.
18. Teo KK, Corsi DJ, Tam JW, Dumesnil JG, Chan KL. Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients. *Can J Cardiol* 2011;27:800–808.
19. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004;95:560–567.
20. Raggi P, James G, Burke SK, Bommer J, Chasan-Taber S, Holzer H, Braun J, Chertow GM. Decrease in thoracic vertebral bone attenuation with calcium-based phosphate binders in hemodialysis. *J Bone Miner Res* 2005;20:764–772.
21. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, Jahnen-Dechent W, Weissberg PL, Shanahan CM. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2857–2867.
22. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, Kasama T, Gupta K, Weissberg PL, Jahnen-Dechent W, Shanahan CM. Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2920–2930.
23. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943–1951.
24. Savica V, Bellinghieri G, Monardo P, Muraca U, Santoro D. An update on calcium metabolism alterations and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease: questions, myths and facts. *J Nephrol* 2013;26:456–464.
25. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9900):1268–1277.
26. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, Disney AP. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:384–391.
27. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin (“calciophylaxis”) in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:588–597.
28. Wilmer WA, Magro CM. Calciophylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 2002;15:172–186.
29. Griethe W, Schmitt R, Jurgensen JS, Bachmann S, Eckardt KU, Schindler R. Bone morphogenic protein-4 expression in vascular lesions of calciophylaxis. *J Nephrol* 2003;16:728–732.
30. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciophylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1267–1276.
31. Araya CE, Fennell RS, Neiberger RE, Dharnidharka VR. Sodium thiosulfate treatment for calcific uremic arteriopathy in children and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1161–1166.
32. Meissner M, Kaufmann R, Gille J. Sodium thiosulfate: a new way of treatment for calciophylaxis? *Dermatology* 2007;214:278–282.
33. Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M. Calciophylaxis: a still unmet challenge. *J Nephrol* 2011;24:142–148.
34. Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA, Schiffers PM, DeMey JG, Vermeer C. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* 2007;109:2823–2831.

## Ze světové literatury

**Bone.** 2013 Feb;52(2):640–643.

**Autosomal dominant hypophosphatemic rickets in an 85-year-old woman: Characterization of her disease from infancy through adulthood.**

Seton M, Jüppner H.

Autosomálně dominantní hypofosfatemická křivice je vzácná genetická porucha homeostázy fosfátů. Pokud je plně manifestována, trpí nemocní osteomalácií, mají snížené plazmatické koncentrace kalcitriolu a ztrácejí fosfor močí v důsledku zvýšené koncentrace růstového faktoru fibroblastů 23 (FGF23). Choroba je způsobena heterozygotní mutací FGF23, která brání jeho řádné degradaci.

Popis případu: Mutace byla prokázána u 85leté ženy se zvýšenou plazmatickou koncentrací FGF23. Podle osobní anamnézy byla pacientka léčena pro rachitidu jako dítě. Dále neměla žádné příznaky až do období záhy po čtvrté graviditě (ve věku 37 let), kdy se objevily silné bolesti kostí a slabost. Příznaky polevily po krátké léčbě. U nemocné a jejího jednoho syna byla ve FGF23 nalezena heterozygotní mutace R176Q. U obou jedinců se co do postižení skeletu, koncentrací FGF23 a aktivity choroby projevy této mutace významně lišily.

Závěr: Průkaz mutace FGF23 u dvou členů téže rodiny přináší otázky o molekulárním mechanismu vedoucímu k intermitentnímu vzestupu syntézy a sekrece FGF23.

**Clin Endocrinol (Oxf).** 2013 Feb;78(2):242–247.

**Osteocalcin as a predictor of the metabolic syndrome in older persons: a population-based study.**

Oosterwerff MM, van Schoor NM, Lips P, Eekhoff EM.

Výzkumy na pokusných zvířatech ukazují, že osteokalcin ovlivňuje adipozitu a homeostázu glukózy. U lidí se o těchto vztazích příliš neví. Autoři se proto rozhodli studovat význam plazmatické koncentrace osteokalcinu u metabolického syndromu na kohortě nizozemských seniorů, žijících mimo ústavní zařízení. Použili data z Longitudinal Aging Study Amsterdam, což byla multidisciplinární kohortová studie, probíhající na vzorku populace u jedinců starších 65 let. Celkem 1 284 účastníků (629 mužů a 655 žen) ve věku 65–88 let podstoupilo vyšetření plazmatické koncentrace osteokalcinu a zhodnocení výskytu metabolického syndromu (podle definice U. S. National Cholesterol Education Program).

Výsledky: Prevalence metabolického syndromu dosáhla mezi účastníky studie výše 37,1 %. Medián plazmatické koncentrace osteokalcinu činil 2,0 nmol/l. Koncentrace osteokalcinu souvisela s metabolickým syndromem nepřímo úměrně. Podíl rizik (odds ratio) dosáhl 3,68 s 95% intervalem spolehlivosti CI 2,53–5,34 pro nejnižší kvartil osteokalcinu v porovnání s nejvyšším. Vztah mezi osteokalcinem a metabolickým syndromem určovala zejména vysoká hodnota triglyceridů, nízký HDL, obvod těla v pase a přítomnost hypertenze.

Závěr: U starší populace má nízká plazmatická koncentrace osteokalcinu významný vztah k výskytu metabolického syndromu.

**Curr Med Res Opin.** 2013 Apr;29(4):305–313.

**Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: A 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO).**

Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Kaufman JM, Ringe JD, Weryha G, Reginster J.

Nedostatek vitamínu D má nepříznivý vliv na zdravotní stav. U přestárých jedinců nebo u postmenopauzálních žen může vést k rozvoji osteoporózy. V současné době není jasný konsenzus o definici nedostatku vitamínu D ani minimální potřebné plazmatické koncentraci 25-hydroxyvitamínu D (25-OHD). Doporučení se různí. Vzhledem k tomu, že praktičtí lékaři mohou být zmateni v informaci koho léčit a čeho dosáhnout, svolala European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) konferenci, která měla za cíl poskytnout pravidla pro klinickou praxi, zajišťující optimální suplementaci vitamínem D pro přestárle a pro postmenopauzální ženy.

Zjištění: Vitamín D má skeletální a extraskeletální příznivé účinky. Nemocní s plazmatickou koncentrací 25-OHD pod 50 nmol/l jeví v porovnání s jedinci s plazmatickou koncentrací 25-OHD nad touto hranicí zvýšený kostní obrát, ztrátu kostní hmoty a možná poruchy její mineralizace. Podobný vztah byl nalezen pro pokles mechanické odolnosti kosti, nevertebrální zlomeniny a fraktury proximálního femuru a také pro mortalitu jako takovou.

Závěry: ESCEO doporučuje vnímat plazmatickou koncentraci 25-OHD 50 nmol/l (tj. 20 ng/ml) jako minimální potřebnou, která může zajistit optimální stav skeletu v populaci a u nemocných osteoporózou. Pod touto hranicí je vhodná suplementace 800–1 000 IU denně. Suplementace vitamínem D je bezpečná až do dávky 10 000 IU denně (maximální ještě bezpečná mez). Z toho je odvozen přibližný horní limit plazmatické koncentrace 25-OHD 125 nmol/l. Denní konzumace kalcie a vitamínem D obohacených potravin (některé jogurty či mléka) může příjem vitamínu D zlepšit. Při nadprahové (nad 50 nmol/l) hodnotě plazmatické koncentrace 25-OHD nemá suplementace vitamínem D další přínos. Na druhou stranu u křehkých seniorů se zvýšeným rizikem pádu a fraktury doporučuje ESCEO minimální plazmatickou koncentraci 25-OHD ve výši 75 nmol/l, aby byl zajištěn co nejvyšší protektivní vliv na výskyt zlomenin.

**Bone.** 2013 Mar;53(1):160–166.

**Evaluation of the efficacy, safety and pharmacokinetic profile of oral recombinant human parathyroid hormone**

**[rhPTH(1–31)NH(2)] in postmenopausal women with osteoporosis.**

**Henriksen K, Andersen JR, Riis BJ, Mehta N, Tavakkol R, Alexandersen P, Byrjalsen I, Valter I, Nedergaard BS, Teglbjærg CS, Stern W, Sturmer A, Mittle S, Nino AJ, Fitzpatrick LA, Christiansen C, Karsdal MA.**

Léčba osteoporózy podkožní aplikací rekombinantního lidského parathormonu vede k významnému vzestupu denzity kostního minerálu (BMD) a poklesu počtu zlomenin. Nicméně podkožní injekce je spojena s určitým dyskomfortem a díky tomu klesá compliance s terapií. Studie měla za cíl posoudit účinnost a bezpečnost nové perorální formy parathormonu rhPTH(1–31)NH(2) v porovnání s placebem a odkrytou subkutánní aplikací teriparatidu u postmenopauzálních žen s osteoporózou.

**Design:** Studie byla koncipována jako randomizovaná, dvojitě zaslepená, s podáváním jedné denní perorální dávky 5 mg účinné látky nebo placeba či subkutánní aplikací teriparatidu coby pozitivní kontroly. Trvala 24 týdnů. Zúčastnily se jí ženy s diagnózou postmenopauzální osteoporózy pomocí DXA bederní páteře, které dosud nedostávaly žádnou antiosteoporotickou léčbu. Hlavním sledovaným výstupem práce byla změna BMD v bederních obratlech L1–L4 po 24 týdnech terapie rhPTH(1–31)NH(2). Vedlejší sledované parametry zahrnovaly bezpečnost a snášenlivost perorální formy, hodnoty biochemických markerů kostního obratu a zhodnocení farmakokinetického profilu při prvním a posledním podání. Studie je registrována (ClinicalTrials.gov) pod číslem NCT01321723.

**Výsledky:** Perorální tabletová forma rhPTH(1–31)NH(2) má podobné farmakokinetické profily v obou sledovaných časech se střední a maximální hodnotou podobnou subkutánní aplikaci. Placebová skupina nezaznamenala žádný vzestup BMD, zatímco u žen aktivně léčených rhPTH(1–31)NH(2) se BMD bederní páteře zvýšilo o 2,2 % ( $p < 0,001$ ). Subkutánní podávání teriparatidu vedlo ke zvýšení BMD bederní páteře o 5,1 % ( $p < 0,001$ ). Při perorální aplikaci parathormonu se ukazatel kostní formace osteokalcin zvýšil o 32 %, 21 % a 23 % v týdnu 4, 12 a 24 podle pořadí. Marker resorpce kosti CTx-1 nezaznamenal žádné významné navýšení.

**Závěr:** Celkově lze říci, že technologie perorálních potahovaných tablet zajišťuje trvalé významné působení rhPTH(1–31)NH(2) vedoucí k indukci kostní formace bez současné resorpce kosti a statisticky významně zvyšuje BMD bederní páteře. Vedlejších účinků bylo pozorováno jen málo, což předurčuje tuto perorální formu léčivého přípravku k dalšímu vývoji.

**Calcif Tissue Int. 2013 ;92(2):184–190.**

**What is the Optimal Dietary Intake of Vitamin D for Reducing Fracture Risk?**

**Dawson-Hughes B.**

Není pochyb o tom, že vitamín D je pro kostní zdraví významný, ale stále chybí konsenzus o potřebné dávce i posouzení, jak je třeba ji měnit v závislosti na věku, etnické skupině, velikosti těla, schopnosti absorpce, ročním obdobím a dalších faktorech. Uvedený článek je přehledný souhrn účinku vitamínu D na absorpci vápníku, hladiny parathormonu a změnu denzity kostního minerálu. Detailněji se pak

zaměřuje na proběhlé dvojitě zaslepené, placebem kontrolované a randomizované studie, které u seniorů sledovaly výskyt zlomenin. Na základě těchto studií lze říci, že suplementace 400 IU denně, vedoucí k plazmatické koncentraci 25-OHD 60–65 nmol/l, není ve snížení rizika fraktur u těchto jedinců účinná, zejména tam, kde už dříve ke zlomenině došlo. Několik velkých studií naznačuje, že dávky v rozmezí 700–1000 IU denně mohou snížit riziko zlomeniny až o 20 %. Zdá se tedy, že plazmatická koncentrace 25-OHD 65 nmol/l je nutná k omezení rizika nevertebrálních fraktur a koncentrace 75 nmol/l může snížit riziko zlomeniny proximálního femuru. Je třeba otestovat potřebné dávky vitamínu D v různých populačních skupinách.

**Osteoporos Int. 2013 Mar;24(3):771–786.**

**Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D.**

**Nieves JW.**

K léčbě a prevenci osteoporózy u dospělých je třeba pochopit roli výživy jako celku, je pouze ve smyslu suplementace kalcia a vitamínu D. Výsledky prací zabývajících se vlivem sóji na denzitu kostního minerálu (BMD) a kostní obrat jsou dosti rozdílné, zřejmě v důsledku různého složení, dávek i odlišností ve studovaných populačních skupinách. Význam ploštičnicku větevnatého a lučního jetele pro skelet není znám. Užívání dehydroepiandrosteronu může mít příznivý vliv na přestárlé jedince s jeho nedostatkem, ale co se týče BMD, nejsou závěry jednotné. Vyšší příjem ovoce a zeleniny může mít vztah k vyšší BMD. Přínos flavonoidů, karotenoidů, omega-3 mastných kyselin či vitamínů A, C, E a K nemá jednoznačný průkaz vzhledem k malému počtu provedených studií, které navíc někdy pracovaly s terapeutickými dávkami. Určitě je lepší získat tyto živiny z ovoce a zeleniny. Kyselý uhličitán draselný zlepšuje homeostázu vápníku, ale na skelet vliv nemá. Vysoká hladina homocysteinu má vztah k riziku zlomenin, ale význam každého z vitamínů B jasný není. Suplementace hořčičku je nutná pouze u osob s jeho prokázaným nedostatkem. Jen velice málo se ví o úloze výživou přiváděného boru, stroncia, křemíku a fosforu na kostní zdraví. Výživa bohatá na živiny s přiměřenou složkou ovoce a zeleniny většinou u zdravých jedinců pokrývá potřeby jejich skeletu. Kromě doplnění dostatečného množství kalcia a vitamínu D tudíž u většiny zdravých dospělých není žádná umělá suplementace potřebná. Výjimku mohou tvořit chronicky nemocní a osoby přestárlé.

**Osteoporos Int. 2013 Mar;24(3):1101–1105.**

**Effect of oral cholecalciferol 2,000 versus 5,000 IU on serum vitamin D, PTH, bone and muscle strength in patients with vitamin D deficiency.**

**Diamond T, Wong YK, Golombick T.**

Léčba nedostatku vitamínu D perorálním cholecalciferolem trvajícím tři měsíce byla účinnější při použití denní dávky 5 000 IU než při použití denní dávky 2 000 IU. Kalkulace optimální plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitaminu D (25-OHD) vyšla na 63,8 nmol/l. Po podávání cholecalciferolu po tři měsíce se zlepšily všechny parametry svalové síly. Úvod: cílem studie bylo určení optimální dáv-

ky cholekalciferolu potřebné k dosažení cílové plazmatické koncentrace 25-OHD  $\geq 75$  nmol/l a její vztah ke kostnímu obratu a svalové síle. Metodika: Třicet deficitních jedinců (s plazmatickou koncentrací 25-OHD  $\leq 50$  nmol/l) bylo náhodně přiřazeno do skupiny s léčebnou dávkou 2 000 nebo 5 000 IU denně. Na začátku studie, dva měsíce a tři měsíce po terapii proběhlo vyšetření skupin – klinicko-demografická data; rozbor příjmu kalcia; testování svalových funkcí; biochemie. Ke statistickému hodnocení výsledků byl použit párový Studentův t-test a analýza rozptylu. Regresní analýza posloužila k určení vztahu mezi plazmatickou koncentrací 25-OHD a parathormonem. Výsledky: tříměsíční léčbu dokončilo 28 pacientů (87 %). Vzestup plazmatické koncentrace 25-OHD (vůči bazální hodnotě) činil u skupiny s 2 000 IU 82,7 % a při podávání 5 000 IU denně 219,5 %. Všichni léčení dosáhli plazmatické koncentrace 25-OHD nad 50 nmol/l; ale plazmatické koncentrace 25-OHD  $\geq 75$  nmol/l dosáhlo jen 5 osob (45,4 %) ze skupiny léčené 2 000 IU v porovnání se 14 subjekty (93,3 %) léčenými 5 000 IU denně ( $p < 0,01$ ). Regresní analýza ukázala, že plazmatická hladina 25-OHD, pod níž parathormon začíná stoupat nad normu, činí 63,8 nmol/l. Všechny parametry svalové síly jeví trend ke zlepšení při terapii 2 000 IU i 5 000 IU cholekalciferolu denně. U nikoho ze sledovaných nebyly zaznamenány vedlejší účinky, nikdo neměl hyperkalcémii.

Závěr: U vitamín D deficitních osob se zdá být tříměsíční terapie 5 000 IU cholekalciferolu denně účinnější a vhodnější k dosažení optimální plazmatické koncentrace 25-OHD než podávání 2 000 IU.

**Osteoporos Int. 2013 Mar;24(3):1127–1129.**

**Alopecia associated with strontium ranelate use in a 62-year-old woman.**

**Lee YY, Yang CH, Chen CH, Hwang JS.**

Strontium ranelát je účinným lékem vyvinutým k terapii osteoporózy. Autoři zde prezentují kazuistiku 62leté pacientky, která jeden týden po zahájení léčby osteoporózy strontium ranelátem začala mít bolesti hlavy doprovázené difúzní ztrátou vlasů. Terapie byla následně přerušena pro nezvladatelné bolesti hlavy. Nicméně nadměrné padání vlasů pokračovalo ještě dalších šest týdnů. Histopatologická analýza tkáně kůže na hlavě prokázala anagenní efluvium (poškození vlasů během jejich aktivního růstu). Vlasy začaly nemocné znovu pomalu růst až dva měsíce po ukončení léčby strontium ranelátem.

**Public Health Nutr. 2013 Apr;16(4):704–712.**

**Alcohol consumption and bone mineral density in elderly women.**

**Sommer I, Erkkilä AT, Järvinen R, Mursu J, Sirola J, Jurvelin JS, Kröger H, Tuppurainen M.**

Práce sledující vztahy mezi požíváním alkoholu a densitou kostního minerálu (BMD) dosud nedošly u starších žen k jednotnému závěru. Autoři si tedy vzali za cíl tento vztah objasnit. Design studie: byla koncipovaná jako kohortová a využila populační Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention – Fracture Prevention Study (OSTPRE-FPS). Příjem alkoholu a další data s možným vlivem byla zazna-

menána na začátku a po třech letech sledování pomocí dotazníku. Navíc v třetím roce účastnice vyplňovaly potravinový příjem (s použitím FFQ – food frequency questionnaire) včetně alkoholu. Studie proběhla v provincii Kuopio ve Finsku. Celkem se jí zúčastnilo 300 žen (průměrného věku 67,8 let). Všechny podstoupily vyšetření BMD v oblasti krčku femuru a bederní páteře na začátku a po třech letech sledování. Výsledky: konzumace alkoholu měla podle FFQ a dotazníků životního stylu významný vztah k BMD na začátku studie i po třech letech sledování, a to i po korekci na další současně působící faktory včetně životního stylu a dietních zvyků ( $p < 0,05$ ). S použitím FFQ vyšlo najevo, že ženy pijící více než tři alkoholické nápoje týdně měly významně vyšší BMD než abstinentky, o 12 % v oblasti krčku femuru a o 9,2 % v bederní páteři. Na základě dotazníků životního stylu bylo konstatováno, že vyšší BMD lze v porovnání s abstinentkami očekávat u všech alkohol konzumujících žen v oblasti krčku femuru a u žen pijících 1–3 alkoholické nápoje týdně i v oblasti bederní páteře.

Závěr: Výsledky OSTPRE-FPS naznačují, že střídání alkoholu může mít protektivní vliv na skelet starších žen.

**Arch Osteoporos. 2013 Dec;8(1–2):124.**

**Vitamin D insufficiency together with high serum levels of vitamin A increases the risk for osteoporosis in postmenopausal women.**

**Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo JR, Luque de Castro MD, Holick MF, Quesada-Gómez JM.**

Postmenopauzální ženy s deficitem vitamínu D a vysokou plazmatickou koncentrací retinolu mají 8x vyšší riziko rozvoje osteoporózy. Vyšší hladina retinolu spolu s nedostatkem vitamínu D představuje další rizikový faktor osteoporózy. Cíl studie: posoudit vztah deficitu vitamínu D a zároveň excessu příjmu vitamínu A vůči riziku osteoporózy u zdravých postmenopauzálních žen. Studie se zúčastnilo 232 postmenopauzálních žen.

Metodika: Kostní hmota byla hodnocena pomocí dvouenergiové rtg absorpciometrie. Dále autoři běžnými laboratorními metodami stanovili plazmatickou koncentraci kalcia, albuminu, fosforu, kreatininu, celkový HDL a LDL cholesterol, a triglyceridy. Retinol a 25-hydroxyvitamín D (25-OHD) byl měřen fázovou extrakcí spojenou s vysokotlakou plynovou chromatografií. Výsledky: Prevalence deficitu vitamínu D (25-OHD pod 20 ng/ml) činila 70,1 %. 14,3 % účastnic mělo 25-OHD pod 10 ng/ml a 23,6 % v rozmezí 21–29 ng/ml. Prevalence vysoké plazmatické koncentrace retinolu (nad 800  $\mu\text{g/l}$ ) dosáhla 36,4 %. Mezi ženami s 25(OH)D  $< 20$  ng/ml ( $n = 152$ ) jich 60,4 % ( $n = 92$ ) mělo plazmatickou koncentraci retinolu nad 800  $\mu\text{g/l}$ . Měření denzity kostního minerálu ukázalo, že riziko osteoporózy je osmkrát vyšší u žen s nejvyšší koncentrací retinolu (v porovnání s ženami s nejnižší plazmatickou koncentrací retinolu). Ve skupině žen s 25(OH)D  $< 20$  ng/ml je riziko osteoporózy významně vyšší, pokud současně mají vyšší plazmatickou koncentraci retinolu.

Závěr: Vyšší plazmatická koncentrace retinolu současně s deficitem vitamínu D může být přídatným rizikem rozvoje osteoporózy. Je třeba zdůraznit potřebu šřit do povědomí

lékařů i veřejnosti nutnost optimální saturace vitamínem D u postmenopauzálních žen a současně bránit nadbytečnému přívodu vitamínu A.

**J Bone Miner Res. 2013 Apr;28(4):746–752.**

**Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: Analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Trial.**

**Brown JP, Roux C, Törring O, Ho PR, Beck Jensen JE, Gilchrist N, Recknor C, Austin M, Wang A, Grauer A, Wagman RB.**

Osteoporóza je chorobou chronickou a farmakologická terapie, snižující riziko zlomenin, musí být dlouhodobá. Ze studie FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) vyplývá, že denosumab byl schopen snížit riziko nových fraktur na všech sledovaných místech po dobu 36 měsíců. Je známo, že po vysazení denosumabu dochází k dočasnému vzestupu kostní remodelace a poklesu denzity kostního minerálu (BMD). Není však zcela prozkoumáno, jak ukončení léčby denosumabem ovlivní riziko zlomenin. K objasnění změny incidence fraktur v léčených skupinách po přerušení terapie autoři zhodnotili jedince ze studie FREEDOM, kteří ukončili léčbu po dvou až pěti dávkách denosumabu či placeba a pokračovali ve studii alespoň po sedm měsíců. Sledování každého subjektu začalo sedm měsíců po poslední dávce a trvalo do ukončení celé studie. Tato podskupina celkem 797 sledovaných (470 po placebu; 327 po denosumabu) měla podobné počáteční charakteristiky, co se týče věku, předchozích zlomenin a BMD T-skóre v oblasti bederní páteře či kyčle. Během terapie byl zaznamenán vyšší výskyt fraktur a významnější pokles BMD v placebové skupině než u jedinců na denosumabu. Během sledování po ukončení léčby (medián 0,8 roku na osobu) byla u 42 % účastníků z placebové skupiny a u 28 % účastníků po denosumabu zahájena nějaká jiná terapie. Novou zlomeninu utrpělo v obou skupinách podobné procento jedinců (9 % placebo; 7 % denosumab). To znamená výskyt fraktur na 100 osobo-roků 13,5 u placeba a 9,7 u denosumabu (míra rizika 0,82; 95% interval spolehlivosti 0,49–1,38) – po korekci na věk a BMD T-skóre v oblasti kyčle na počátku sledování. Významný rozdíl mezi skupinami zachycen nebyl. Z výsledku lze usoudit, že po ukončení léčby denosumabem nedochází v porovnání s placebovou skupinou k nárůstu počtu zlomenin.

**Osteoporos Int. 2013 Apr;24(4):1389–1397.**

**Bone mass following physical activity in young years: a mean 39-year prospective controlled study in men.**

**Tveit M, Rosengren BE, Nilsson JÅ, Ahlborg HG, Karlsson MK.**

V této práci autoři hodnotili změny denzity kostního minerálu (BMD) u mužů, kteří ukončili svoji sportovní kariéru. Jedná se o prospektivní kohortovou studii, v níž aktivní atleti měli BMD Z-skóre 1,0 a po 39 letech 0,5–1,2 podle

hodnoceného místa. Použita byla metoda jednofotonové absorpciometrie, dvoufotonové rtg absorpciometrie (DXA) a periferní počítačové tomografie (pQCT).

Metodika: Plošná BMD byla měřena u 46 mužů-atletů průměrného věku 22 let (rozpětí 15–40) s použitím jednofotonové absorpciometrie, a to během jejich aktivní sportovní kariéry a přibližně o 39 let (38–40) později, dlouho po jejím ukončení. Kontrolní BMD bylo též hodnoceno pomocí DXA a pQCT. Jako kontrola posloužilo 24 mužů téhož věku, kteří aktivně nesportovali. Rozdíly mezi skupinami autoři vyjadřovali pomocí 95% intervalu spolehlivosti.

Výsledky: Aktivní atleti měly BMD Z-skóre kolem 1,0 (0,7; 1,4) v oblasti kondfylů femuru. Bývalí atleti dosáhli BMD Z-skóre 0,5 až 1,2 podle použité techniky a hodnocené oblasti. Na tibii u nich činilo Z-skóre kortikální kosti 0,8 (0,5; 1,2 a Z-skóre indexu pevnosti kosti na tibii bylo 0,7 (0,4; 1,0). Přejechod z aktivity na odpočinek neznamenal změny v BMD Z-skóre při použití téže metody v různých místech skeletu [ $\Delta$  Z-skóre  $-0,3$  ( $-0,8$ ;  $0,2$ )], ani v téže oblasti měřené různou technikou [ $\Delta$  Z-score  $0,0$  ( $-0,4$ ;  $0,4$ )]. Korekce na antropometrická data a životní styl na výsledku nic nezměnila. Korelace nálezů vůči počtu let na odpočinku nalezena nebyla.

Závěr: Zdá se, že vyšší BMD nabyté u mužů aktivním sportem v mladém věku přetrvává ještě tři dekády po ukončení aktivní sportovní kariéry.

**Bone. 2013 Apr;53(2):541–545.**

**Osteoresorptive arsenic intoxication.**

**Dani SU.**

47letá žena navštívila dermatologa, protože trpěla dermatitidou po celém těle, urtikou a bulózními erupcemi na chodidlech. Na kůži měla již od časně dospělosti mnohočetné depigmentované skvrny. Byla léčena lokálními přípravky bez nějakého úspěchu. O rok později u ní došlo k infarktu myokardu, provázeném neustupující anemií. Ve věku 49 let jí byl diagnostikován karcinom prsu a krátce poté měla poslední menses. V 50 letech, po vyšetřování pro hmotnostní úbytek při stálém příjmu potravy, byla nalezena Hashimotova thyreoiditida a latentní hyperthyreóza, deficit vitamínu D se sekundární hyperparathyreóza a anémie s anisochromií, hypochromií, anisocytózou, eliptocytózou, drepanocyty, dacryocyty, akantocyty, echinocyty, schizocyty a stomatocyty. Densitometrické a laboratorní vyšetření odhalilo osteoporózu s trvalou elevací močového deoxyypyridinolinu. Obsah arzenu v moči (U-As) dosáhl 500  $\mu\text{g/l}$  (to odpovídá 0,5 ppm 0,25  $\mu\text{g/mg}$  kreatininu/l; U-As:fosfor 26  $\mu\text{g/mmol}$ ; vypočtený kostní obsah As:P a As/kg hmotnosti byly 500  $\mu\text{g/g}$  a 11,3 mg/kg podle pořadí). Vyšetření vyloučilo thalasemii, imunoglobulinopatii a deficit železa. Pomocí suplementace vitamínem D, kalcíem a antiresorpční léčbou s intravenózním zoledronátem bylo dosaženo normalizace deoxyypyridinolinu v moči, výrazně poklesla koncentrace U-As, vymizela anémie a urtika. Byla stanovena diagnóza intoxikace arzenem s osteoresorpcí.

## Zápis z jednání výboru SMOS dne 18. října 2013

Přítomni: prof. M. Bayer, prof. P. Horák, Dr. P. Kasalický, Dr. I. Kučerová, prof. V. Palička, Dr. J. Rosa, Dr. F. Šenk, doc. V. Vyskočil

Omluveni: prof. J. Blahoš, prof. P. Broulík, Dr. V. Kuba, doc. Š. Kutílek

### Program:

1. Kontrola zápisu z jednání dne 21. června 2013: schválen bez připomínek, některé z bodů jsou i na programu dnešního jednání.
  2. Kongresu SMOS a SOMOK v Olomouci:  
Kongres proběhl úspěšně po stránce odborné, organizační i společenské, ohlasy účastníků jsou pozitivní. Vyúčtování kongresu agenturou BPP dosud neproběhlo.
  3. Příští kongres bude pořádán slovenskou stranou SOMOK, proběhne ve dnech 25.–27. září v hotelu Bellvue, Horný Smokovec.
  4. Výbor vzal na vědomí velmi obtížnou situaci v zajišťování registru nemocných v léčbě deriváty PTH a nutnost úsporných opatření. Situace směřuje ke zrušení Centrální indikační komise, konečné (písemné) rozhodnutí SÚKL dosud nevyšlo. Výbor spolu s IBA vyvíjí snahu registr zachovat a vytěžit z něj klinické i vědecké údaje.
  5. Výbor vzal se souhlasem na vědomí žádost, kterou předseda zaslal na Ministerstvo zdravotnictví ČR a ve které žádá o podporu MZ k vybudování systému osteologické péče v ČR a systému Osteocenter a osteologických pracovišť.
  6. Výbor souhlasí s tím, aby Dr. Rosa garantoval vypracování materiálu, ve kterém SMOS vyjádří své stanovisko k tomu, že není možno všechny bisfosfonáty shrnout do jedné skupiny a v pozitivním listu VZP ponechat pouze jeden jediný bisfosfonát bez ohledu na cestu a frekvenci aplikace, afinitu ke kostnímu minerálu či dobu retence v kosti. Materiál bude komentován členy výboru a oficiálně zaslán na ředitelství – ústředí VZP.
  7. Prof. Bayer referoval o novinkách v aktivitách IOF, tentokrát směřovaných především k Světovému dni osteoporózy 20. října. Výbor v té souvislosti podpořil velmi aktivní přístup ČNFO.
  8. Prof. Bayer informoval o tom, že SMOS má možnost získat pro 20 českých členů volbou registraci na IOF – ESCEO kongres v Seville ve dnech 2.–5. dubna 2014.
- Předseda rozešle informaci členům SMOS, kteří dodali mailovou adresu, doc. Vyskočil zveřejní informaci na webové stránce SMOS.
9. Výbor souhlasil s delegací prof. Bayera na jednání výboru IOF v Seville.
  10. Prof. Bayer referoval o situaci a počtu článků pro Osteologický bulletin. Výbor souhlasí s finanční podporou časopisu tak, aby mohl být nadále v rámci členského příspěvku rozesílán všem členům SMOS.
  11. Doc. Vyskočil informoval o přípravách konference Sekundární osteoporóza, která se uskuteční v Plzni v termínu 10.–12. dubna 2014. Informace bude co nejdříve zveřejněna na webové stránce SMOS.
  12. Atestace v oboru klinické osteologie: k dnešnímu dni atestaci úspěšně získalo 30 lékařů a lékařek; v prosincovém termínu je přihlášeno k atestační zkoušce dalších 7 uchazečů.
  13. Výbor se zabýval přípravou voleb, které musí proběhnout v jarních měsících 2014. Předpokládané vyhlášení výsledků voleb bude na plzeňské konferenci. V první fázi bude zvolena volební komise, která převezme další agendu voleb.
  14. Vzhledem k blížícímu se konci volebního období připraví vědecký sekretář návrh zprávy o činnosti (doplní dle potřeby všichni členové výboru, především předseda a místopředseda), pokladník zprávu o hospodaření a předseda revizní komise zprávu revizní komise. Všechny zprávy budou probrány na jednání výboru SMOS a společně s volebními materiály distribuovány všem členům SMOS.
- Předseda ukončil jednání v 16.30, příští zasedání výboru bude 6. prosince 2013 od 14.00 v zasedací místnosti ČLS JEP v Praze.

Zapsal: VP  
V Hradci Králové dne 19. října 2013

## ECTS Exchange Grants

---

Exchange grants are available to researchers wishing to spend time in another laboratory to learn a new technique, and to medical doctors to attend clinical trials. There is no deadline date for applications.

Further details are available at <http://www.ectsoc.org/awards/exschol.htm>

**These Grants are open to ECTS members only.**

### **Milí čtenáři!**

Přáli bychom si, aby pro vás rok 2014 byl radostný a úspěšný.  
Nechť se vám daří ve vaší práci i v osobním životě.

**Redakce**

PF 2014