

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 archi-
vovány v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce
obrazovou dokumentaci.

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



OBSAH

ÚVODNÍK

J. Payer

35

PŮVODNÍ PRÁCE

Kostná denzita u pacientov s cirhózou pečene

Z. Kmečová, J. Vnenčáková, J. Švach

36

Dietetický příjem kalcia, fosforu, pomer Ca : P a riziko osteoporotických zlomení u postmenopauzálnych žien

M. Brezovský, D. Magula, K. Bitter, P. Chlebo,

K. Fatrcová-Šramková, J. Palkovič

42

Adherence k SPC přípravku Aclasta®: výsledky neintervenní klinické studie

V. Palička, R. Kodym, Z. Bortlíček, Z. Zbožňková, L. Pavlíková

52

KRÁTKÉ SDĚLENÍ – KAZUISTIKA

Hyperkalcémie v souvislosti s maligním onemocněním – kazuistika

M. Hrbek, I. Kučerová, M. Sýkora

48

ZPRÁVA

Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 4. července 2014 v Praze

61

INFORMACE

17. kongres slovenských a českých osteolůgův

65

Abstrakta – 17. kongres slovenských a českých osteolůgův

71

Abecední seznam přednášejících

83

Obrázek na titulní straně: xxx [foto z archivu MUDr. xxx]

OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:

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

Associate Editor:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Advisory Board:

MUDr. Jan Rosa, Praha

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

Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

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

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

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

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

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

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

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

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

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

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

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: 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

EDITORIAL

J. Payer

35

ORIGINAL ARTICLE

Bone mineral density in patients with cirrhosis of the liver

Z. Kmečová, J. Vnenčáková, J. Švác

36

Dietary calcium and phosphorus intake, the dietary calcium to phosphorus ratio and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women

*M. Brezovský, D. Magula, K. Bitter, P. Chlebo,
K. Fatrcová-Šramková, J. Palkovič*

42

Adherence to Aclasta® (SPC): results of a non-interventional clinical trial

V. Palička, R. Kodým, Z. Bortlíček, Z. Zbožínková, L. Pavlíková

52

SHORT COMMUNICATION – CASE REPORT

Malignancy-associated hypercalcemia – a case report

M. Hrbek, I. Kučerová, M. Sýkora

48

NEWS

Report from the committee meeting of SMOS

61

INFORMATION

Programme 17th Congress Slovak and Czech Osteologists

65

Abstract – 17th Congress Slovak and Czech Osteologists

71

Presenters in alphabetical order

83

Cover page: xxx

[file image MUDr. xxx]

Ctení čitatelia Osteologického bulletinu, milí priatelia,

je pre mňa veľkou čťou a radosťou prihovoriť sa všetkým priaznivcom Osteologického bulletinu. Aktuálne číslo, ktoré držíte v rukách, je venované pôvodným i prehľadovým prácam, ako aj programu a abstraktom 17. kongresu slovenských a českých osteológov.

Z. Kmečová s kolegami z Internej kliniky v Banskej Bystrici analyzovali kostnú densitu u pacientov s cirhózou pečene. Výsledky práce zdôrazňujú fakt, že cirhóza pečene etyloxickej genézy predstavuje v našich podmienkach jednu z najčastejších príčin sekundárnej osteoporózy.

M. Brezovský a kol. sa v druhom článku venujú významu kalcia a fosforu z pohľadu rizika osteoporotických zlomenín. Práca prináša zaujímavé vlastné výsledky, ktoré konfrontujú s literárnymi údajmi. Vyvážený príjem vápnika a fosforu predstavuje základný dietetický prínos v prevencii a liečbe osteoporózy.

M. Hrbek so spolupracovníkmi prezentujú prehľadovú prácu o vzťahu hyperkalcémie a malignity, s dôrazom na etiopatogézu a klinické aspekty tohto vzťahu.

Ako som avizoval už v úvode, v dňoch 25.–27. septembra sa vo Vysokých Tatrách bude konať už 17. kongres slovenských a českých osteológov. Je pre mňa už tradične veľkou čťou a radosťou, že kongresu sa zúčastňujú stovky odborníkov z oboch našich krajín. Vynikajúca a nezištná spolupráca odborných spoločností z Českej i Slovenskej republiky umožňuje zachovávať vysokú odbornú úroveň kongresu, ako i ľudský a spoločenský rozmer našich každoročných kongresov.

Hlavnými témami tohtoročného kongresu sú kvalita kosti a rizikový profil pacienta s osteoporózou; medziodborová spolupráca v osteológii; liečba osteoporózy; sekundárna osteoporóza; nutričné a metabolické aspekty osteopatií. Zvolené témy reflektujú posun našich vedomostí o osteoporóze k posudzovaniu okrem kvantitatívnych ukazovateľov kostného tkaniva aj kvality kosti, hodnoteniu efektivity liečby ako i nutričný a metabolický význam kostného tkaniva.

Za mimoriadne dôležitý považujem i blok venovaný medzi-odborovej spolupráci v osteológii. Na kongrese odznejú prednášky popredných odborníkov v odboroch nefrológia, diabetológia, gastroenterológia i onkológia. Prednášky v bloku venovanom sekundárnej osteoporóze doplnia tieto prehľady o výsledky vlastných zistení. Na záver nášho trojdňového stretnutia sme zvolili „okruhly stôl“. Veríme, že konfrontácia aktuálnej situácie v starostlivosti o pacienta s osteoporózou v ČR a SR s európskym a svetovým prístupom prinesie veľmi plodnú a konštruktívnu diskusiu. Súčasťou odborného programu je i Sekcia zdravotných sestier, denzitometrických operátorov a laborantov. Pod odbornou garanciou SOMOK na nej odznejú veľmi kvalitné príspevky venované najmä diagnostickým a terapeutickým úskaliam.

Ako je dlhoročným zvykom organickou súčasťou programu sú aj viaceré sympózia podporené edukačnými grantmi farmaceutických spoločností. Ich program je v súlade so zameraním kongresu a pod odbornou garanciou odbornej spoločnosti.

Špeciálne sa teším na obe úvodné prednášky. Svetoznámy cestovateľ Pavol Barabáš nás vvedie do sveta našich veľhôr a profesor Rovenský poukáže na nezastupiteľnú úlohu českých lekárov pri formovaní slovenskej medicíny.

Vážení čitatelia, dovoľte mi zaželať Vám, aby ste v Osteologickom bulletinu, a to nielen tomto čísle, našli vždy podnetné informácie a teším sa na osobné stretnutie na našom spoločnom kongrese.

Váš

Juraj Payer
prezident kongresu,
prezident SOMOK

Kostná denzita u pacientov s cirhózou pečene

Z. KMEČOVÁ, J. VNENČÁKOVÁ, J. ŠVÁČ

II. interná klinika, SZÚ Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

SÚHRN

Kmečová Z., Vnenčáková J., Švác J.: **Kostná denzita u pacientov s cirhózou pečene**

Úvod: Zníženie kostnej denzity je častou komplikáciou cirhózy pečene.

Cieľ: Cieľom práce bolo retrospektívne zistiť v súbore pacientov s cirhózou pečene stav kostnej denzity na základe dostupných ukazovateľov a posúdiť vzťah závislosti zníženia kostnej denzity od sledovaných premenných.

Súbor a metodika: Súbor tvorilo 135 pacientov (88 mužov, 47 žien) s cirhózou pečene. Retrospektívnu štúdiu na základe manuálneho spracovania dokumentácie sme použili hodnoty sledovaných premenných (pohlavie, vek, body mass index (BMI), štádium ochorenia, etiológia ochorenia) na preskúmanie vzťahu ich závislosti od výsledku kostnej denzity. Kostnú denzitu sme hodnotili DXA metódou. Vzťahy medzi jednotlivými premennými boli spracované štandardnými postupmi štatistickej analýzy – χ^2 (chí kvadrát) a Studentov t – test so stanovením štatistickej významnosti $p < 0,05$.

Výsledky: U pacientov s pečeňovou cirhózou sme potvrdili zníženie kostnej denzity u 63,69 % pacientov (44,44 % osteopénia, 19,25 % osteoporóza). Nepotvrdili sme významný rozdiel v závislosti od veku, závažnosti choroby a pohlavia. Potvrdili sme závislosť zníženia kostnej denzity od BMI. Hladiny štatistickej významnosti boli dosiahnuté pri porovnávaní jednotlivých etiológií cirhózy pečene. Najvýznamnejší výskyt zníženej kostnej denzity bol zaznamenaný u pacientov s cirhózou pečene na podklade primárnej biliárnej cirhózy (PBC) a primárnej sklerotizujúcej cholangitidy (PSC) – 76,46 %, najnižší u pacientov s cirhózou pečene na podklade nealkoholovej choroby pečene (NASH) 38,45 %.

Záver: Zistili sme, že na zníženie kostnej denzity pri hepatálnej cirhóze má vplyv etiológia pečeňovej cirhózy a jednoznačne negatívnym prediktorom zníženého BMD je hodnota BMI. Vek na hodnoty BMD u pacientov s pečeňovou cirhózou vplyv nemá. Včasná diagnostika zníženia kostnej denzity umožňuje včas preventívne a terapeuticky zasiahnuť, zabrániť rozvoju závažných kostných zmien, ktoré často vedú k osteoporotickým fraktúram, zabrániť vyradeniu pacienta na listine čakateľov na transplantáciu pečene a zlepšiť kvalitu života pacientov s cirhózou pečene.

Kľúčové slová: cirhóza pečene, osteoporóza, densitometria

SUMMARY

Kmečová Z., Vnenčáková J., Švác J.: **Bone mineral density in patients with cirrhosis of the liver**

Background: Decreased bone mineral density (BMD) is a common complication of liver cirrhosis.

Objective: This retrospective study of a group of patients with liver cirrhosis aimed at determining their BMD based on available markers and assessing the relationship between decreased BMD and the studied variables.

Patients and methods: The group comprised 135 patients (88 males and 47 females) with liver cirrhosis. Patients' records were manually processed to obtain the studied variables (gender, age, body mass index [BMI], stage of disease, etiology of disease) and investigate their relationship with BMD. The DXA scan was used to measure BMD. The relationships between individual variables were assessed by standard methods of statistical analysis, the chi-squared test and Student's t-test, at a level of statistical significance of $p < 0.05$.

Results: Decreased BMD was found in 63.69 % of patients with liver cirrhosis (44.44 % osteopenia, 19.25 % osteoporosis). There were no significant differences with respect to age, severity of disease or gender. There was an association between decreased BMD and BMI. The levels of statistical significance were achieved when the etiology of liver cirrhosis was compared. The most significant decrease in BMD was noted in patients with liver cirrhosis resulting from primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis (76.46 %); the lowest decrease was associated with liver cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis (38.45 %).

Conclusion: The study found that decreased BMD in liver cirrhosis is influenced by the etiology of cirrhosis, with BMI being a clearly negative predictor of decreased BMD. Age has no effect on BMD values in patients with liver cirrhosis. Early diagnosis of decreased BMD allows timely preventive and therapeutic measures inhibiting the development of severe bone changes often leading to osteoporotic fractures, preventing patients from being removed from the liver transplant waiting list, and improving the quality of life of patients with liver cirrhosis.

Keywords: liver cirrhosis, osteoporosis, densitometry

Osteologický bulletin 2014;19(2-3):36-41

Adresa: MUDr. Zlata Kmečová, PhD., Reumatologická ambulancia, II. interná klinika SZÚ, Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta, Nám. L. Svobodu 1, 974 01 Banská Bystrica, Slovenská republika, e-mail: zkmecova@gmail.com

Došlo do redakcie: 17. 3. 2014

Přijato k tisku: 4. 8. 2014

Úvod

Cirhóza pečene je chronický difúzny ireverzibilne progresujúci proces, charakterizovaný nekrózou a regeneráciou hepatocytov, fibrózou a prestavbou normálnej architektúry pečene na štrukturálne abnormálne hyperplastické lobuly. Cirhóza pečene predstavuje konečné štádium veľkej skupiny hepatálnych ochorení rôznej etiológie, ktoré vedú k porušeniu pečenej funkcie a portálnej hypertenzii. Posledným určujúcim znakom cirhózy je poškodenie cievneho systému pečene a tvorba artériovenózných a portovenózných anastomóz [1]. Morbidita a mortalita cirhózy pečene celosvetovo narastá. Jej narastajúca prevalencia 4–10 % (240 prípadov na 1 000 000 obyvateľov/rok) predstavuje závažný medicínsky aj spoločenský problém. Príčinou pečenej cirhózy je často alkoholová choroba pečene, vírusové hepatitídy, autoimunitná hepatitída, nealkoholová tuková choroba pečene, hemochromatóza, Wilsonova choroba, porfýria, primárna biliárna cirhóza, primárna sklerotizujúca cholangitída, venostatické a nádorové ochorenia pečene. Hepatálna cirhóza ovplyvňuje mnohé orgány a systémy. Medzi časté komplikácie cirhózy pečene patrí aj zníženie kostnej denzity. Prevalencia osteoporózy pri pečenej cirhóze sa udáva od 6 do 77 %, prevalencia fraktúr od 6 do 44 % [2]. Najčastejšie sú postihnuté driekové stavce, menej často krčok femuru [3]. Etiológia osteoporózy pri chorobách pečene je multifaktorová, závisí od typu základnej choroby pečene a má niekoľko spoločných charakteristík: malabsorpcia živín, minerálov, vápnika, vitamínu D, porucha konverzie vitamínu D, zmena spektra bielkovín, cytokíny, liečba glukokortikoidmi, symptomatický hypogonadizmus, sekundárna hyperparatyreóza, genetická predispozícia, pohlavie, fajčenie a alkohol [2]. Mechanizmus vzniku kostného úbytku pri pečenej cirhóze má však aj svoje špecifiká. Spoločným faktorom pre všetky etiológie je charakteristický deficit vitamínu D a malabsorpcia vápnika. Za deficit vitamínu D je pravdepodob-

ne zodpovedná jeho znížená hydroxylácia v pečeni a jeho zvýšená miera inaktívácie cestou 24-hydroxylácie pomocou cytochrómu P450. Malabsorpcia vápnika súvisí najmä s deficitom vitamínu D a s rozvojom sekundárnej hyperparatyreózy. Pri cholestatických formách, z ktorých je najviac preskúmaná primárna biliárna cirhóza, sa okrem malabsorpcie kalcia a vitamínu D na rozvoji kostného úbytku podieľa aj porucha enterohepatálneho obehu žlče. V dôsledku funkčného nedostatku žlčových kyselín dochádza k nižšej dostupnosti vitamínov rozpustných v tukoch (napr. vitamín D, K). Z ďalších faktorov pri cholestáze sa na kostnom úbytku podieľa onkofetálny fibronektín a CSF1 [2,4]. Pri vírusových a autoimunitných hepatitídach je v popredí zvýšenie kostnej resorpcie cestou tumor necrosis faktor (TNF), u alkoholovej hepatopatie dochádza k poklesu funkcie osteoblastov v dôsledku priameho toxického vplyvu na osteoblasty, ako aj deficitu testosterónu, zníženej syntézy bielkovín a zníženie svalovej hmoty. Dôležitú úlohu zohrávajú aj cytokíny (TNF, CSF1 a IL-17) a regulačný systém RANK/RANKL/OPG [4,5]. V patogenéze zníženia kostnej denzity pri pečenej cirhóze sa uplatňuje samotná porucha na úrovni osteoblastu. S progresiou cirhózy sa výrazne zvyšuje osteoresorpcia [4]. Klinicky sa zmeny postihnúťia kostí niekedy prejavia bolesťami, ale často býva prvým príznakom fraktúra, ktorá nezriedka vedie k ešte väčšej morbidite, mortalite a výraznému zníženiu kvality života pacientov s týmto ochorením.

Cieľ práce

Cieľom našej práce bolo retrospektívne zhodnotenie kostnej denzity u pacientov s hepatálnou cirhózou a posúdenie niektorých faktorov, ako je pohlavie, vek, body mass index (BMI), typ choroby a závažnosť choroby na kostnú denzitu.

Tabuľka 1
T-skóre podľa veku

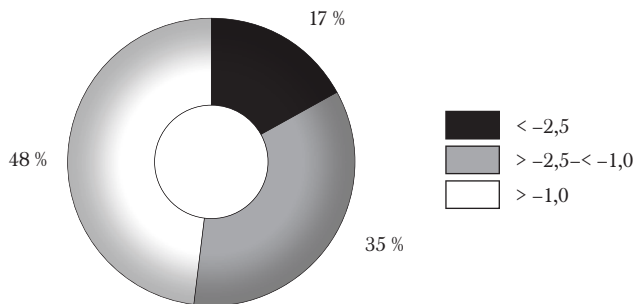
Vek (roky)	n = 135	> -1,0	> -2,5 < -1,0	< -2,5
< 30	9 (6,66 %)	3 (33,33 %)	1 (11,11 %)	5 (55,55 %)
30–40	14 (10,37 %)	8 (57,14 %)	5 (35,71 %)	1 (7,14 %)
40–50	32 (23,70 %)	11 (34,37 %)	14 (43,75 %)	7 (21,87 %)
50–60	53 (39,25 %)	17 (32,07 %)	31 (58,49 %)	5 (9,43 %)
> 60	27 (20,00 %)	11 (40,74 %)	10 (37,03 %)	6 (22,22 %)

Tabuľka 2
T-skóre podľa BMI

BMI	n = 135	> -1,0	> -2,5 < -1,0	< -2,5
< 20,0	11 (8,14 %)	1 (9,09 %)	4 (36,36 %)	6 (54,54 %)
20,1–25,0	39 (28,88 %)	15 (38,46 %)	16 (41,02 %)	8 (20,51 %)
25,1–30,0	57 (42,22 %)	22 (38,59 %)	26 (45,61 %)	9 (15,78 %)
> 30,1	28 (20,74 %)	12 (42,85 %)	15 (53,57 %)	1 (3,57 %)

Graf 1

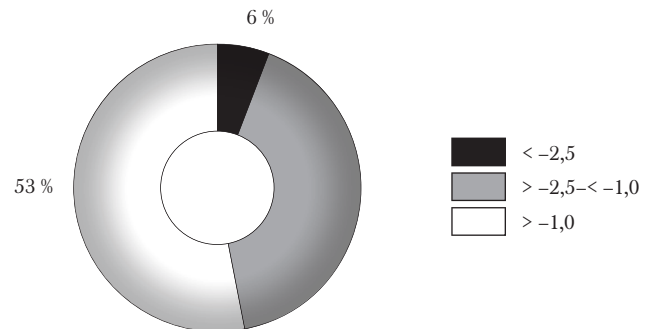
Prevalencia osteoporózy podľa T-skóre v oblasti drierkovej chrbtice



V súbore 135 pacientov s cirhózou pečene sme zistili normálny nález kostnej denzity v oblasti drierkovej chrbtice u 65 pacientov (48,14 %), zníženie kostnej denzity u 34,81 % pacientov v pásme osteopénie, u 23 pacientov (17,03 %) v pásme osteoporózy.

Graf 3

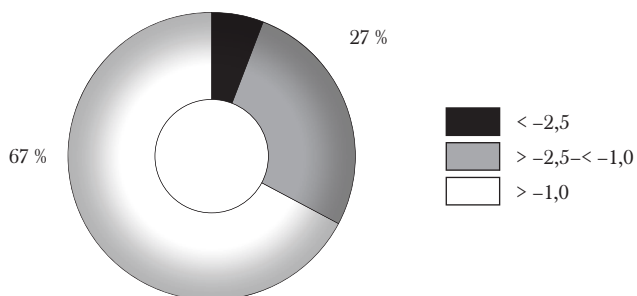
Prevalencia osteoporózy T-skóre v oblasti krčku femuru



U 71 pacientov (52,59 %) nebolo potvrdené zníženie kostnej denzity v oblasti krčku femuru, u 55 pacientov (40,74 %) bola kostná denzita znížená na hodnoty svedčiace pre osteopéniu, u 8 pacientov (5,92 %) na hodnoty svedčiace pre osteoporózu.

Graf 2

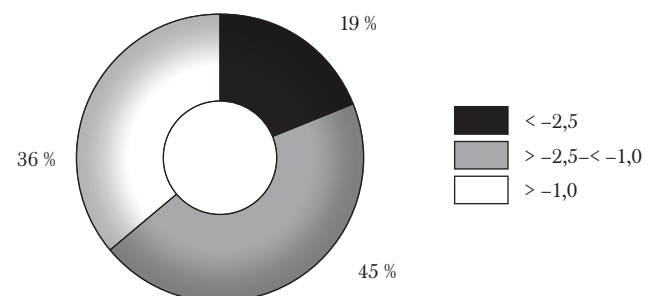
Prevalencia osteoporózy T-skóre v oblasti bedrového kĺbu



Zníženie kostnej denzity v oblasti bedrového kĺbu na úrovni osteoporózy sme zistili u 8 pacientov (5,92 %), na úrovni osteopénie u 36 pacientov (26,66 %) a u 90 (66,66 %) pacientov bola kostná denzita v pásme normy.

Graf 4

Prevalencia osteoporózy podľa najnižšieho T-skóre



Zo všetkých meraní (drierková chrbtica, bedrový kĺb, krčok femuru) sme vyhodnotili výsledky hodnôt podľa najnižšieho T-skóre: 86 pacientov (63,69 %) daného súboru malo zníženú kostnú denzitu (osteopénia 44,44 %, osteoporóza 19,25 %), u 49 pacientov (36,29 %) bola kostná denzita v norme.

Pacienti a metódy

Súbor tvorilo 135 pacientov, z toho 47 žien a 88 mužov, vekové rozpätie 20–70 rokov, priemerný vek 50 rokov.

U pacientov sme robili osteodenzitometrické vyšetrenie celkového bedrového kĺbu, krčku femuru a lumbálnej chrbtice. Použili sme dvojenergetickú röntgenovú absorpcimetriu (DXA) prístrojom Hologic Discovery. Nameraná kostná denzita bola podľa kritérií WHO v zmysle hodnotenia T-skóre klasifikovaná ako pásmo osteoporózy (T-skóre menej ako $-2,5$ SD), osteopénie (T-skóre v rozpätí $-1,0$ až $-2,5$ SD), respektíve normálny nález (T-skóre viac ako $-1,0$ SD), tiež sme realizovali rtg hrudnej a lumbálnej chrbtice. Závažnosť hepatálnej cirhózy sme hodnotili podľa MELD skóre (Model for End-stage Liver Disease). Podľa etiológie sme

pacientov rozdelili do skupín: alkoholová choroba pečene (ALD), vírusová hepatitída B, C, autoimunitná hepatitída (AIH), primárna biliárna cirhóza (PBC), primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC), nealkoholová choroba pečene (NASH).

Pri štatistickom spracovaní sme použili štandardné postupy štatistickej analýzy χ^2 test a Studentov t-test so stanovením štatistickej významnosti $p < 0,05$.

Výsledky

V oblasti drierkovej chrbtice sme zistili osteopéniu u 47 (34,81 %) pacientov, u 23 (17,03 %) pacientov osteoporózu, kostnú denzitu v norme malo 65 (48,14 %) pacientov

(graf 1), v oblasti celkového bedrového klíbu malo osteopéniu 36 (26,66 %), osteoporózu 8 (5,92 %), u 90 (66,66 %) pacientov bola kostná denzita v norme (graf 2). V oblasti krčku femuru bola kostná denzita znížená na hodnoty svedčiace pre osteopéniu u 55 (40,74 %) pacientov, osteoporóza u 8 (5,92 %) pacientov, normálny nález sme potvrdili u 71 (52,59 %) pacientov (graf 3). Najvýraznejšie postihnutie kostí sme zistili v oblasti driekovej chrbtice 70 pacientov (47 osteopéniá, 23 osteoporóza) (graf 1).

Pri hodnotení denzity podľa najnižšieho T-skóre spolu (drieková chrbtica, celkový bedrový klb a krčok femuru) malo 86 (63,69 %) pacientov zníženú kostnú denzitu, z toho osteopéniu 60 (44,44 %), osteoporózu 26 (19,25 %). U 49 (36,29 %) bola kostná denzita v norme (graf 4).

Nepotvrdili sme významný rozdiel medzi pohlavím (graf 5), ani vekom pacientov (tab. 1, graf 6).

Z hľadiska etiológie sme potvrdili najväčší výskyt zníženia kostnej denzity u pacientov s PBC a PSC – 76 % (osteopéniá 41 %, osteoporóza 35 %). Priemerné T-skóre z hľadiska etiológie cirhózy pečene sa pohybovalo od -2,4 u cirhózy pečene na podklade PBC a PSC, až po hodnotu T-skóre -0,74 u pacientov pri cirhóze pečene na podklade NASH. U cirhózy pečene na podklade ALD, AIH a vírusových hepatitíd sa hodnoty T-skóre pohybovali takmer v rovnakých hodnotách -1,42. Pri porovnaní medzi jednotlivými etiológiami cirhózy pečene boli dosiahnuté hladiny štatistickej významnosti, čím sa potvrdilo, že etiológia má vplyv na zmeny kostnej denzity (graf 7).

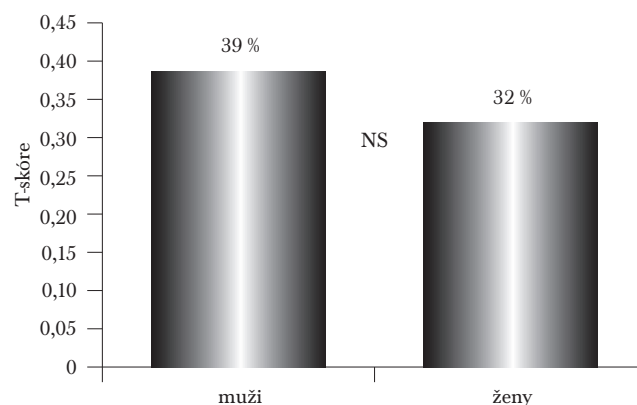
Tiež sme potvrdili závislosť zníženia kostnej denzity od BMI, čím nižšie BMI, tým vyšší výskyt zníženia kostnej denzity (tab. 2, graf 8). Pri hodnotení závažnosti choroby hodnotenej podľa MELD sme nepotvrdili zvýšený výskyt zníženia kostnej denzity so zvýšeným MELD skóre (graf 9).

Pri rtg sme potvrdili fraktúry u dvoch (1,48 %) pacientiek, u jednej pacientky zníženie tiel stavcov v oblasti Th 7, 8, 9, u druhej zníženie tiel stavcov v oblasti Th 11, L4. U oboch išlo o hepatálnu cirhózu na podklade alkoholovej hepatopatie.

Diskusia

Zníženie kostnej denzity je častou komplikáciou pečenoých chorôb, včítane cirhózy. Prevalencia kostnej denzity je 6–77 %, s výskytom fraktúr 6–44 % [2,6]. Patogenéza osteoporózy pri pečenovej cirhóze je rôzna a závisí jednak od spoločných etiologických faktorov (malabsorpcia živín, deficit vitamínu D, vápnika, hypogonadizmus, porucha

Graf 5
Frekvencia výskytu kostnej denzity T-skóre nad -1,0 podľa pohlavia



Frekvencia výskytu kostnej denzity v norme dosiahla u mužov hodnotu 0,3863, u žien hodnotu 0,3191. Pri zisťovaní frekvencie výskytu kostnej denzity v norme nebola dosiahnutá hladina štatistickej významnosti, teda sa nepotvrdil vplyv pohlavia na kostné zmeny.

v spektre bielkovín, peak bone mass), jednak od špecifických faktorov, včítane typu pečenoého postihnutia [3,4]. Payer a kolektív v r. 1999 potvrdili v súbore 36 pacientov s cirhózou pečene štatisticky významné zníženie kostnej denzity v oblasti L ($p < 0,05$) a bedrového klíbu ($p < 0,05$). V našom sledovaní sme potvrdili v súlade s výsledkami z literatúry výskyt osteopénií u 44,44 % pacientov a osteoporózy u 19,25 % pacientov s hepatálnou cirhózou. Podľa lokalizácie sme najvýraznejší pokles denzity potvrdili v oblasti driekovej chrbtice (graf 1). Ninkovič v súbore 247 pacientov potvrdil osteoporózu u 36,5 % a osteopéniu u 20 % pacientov. Zníženie kostnej denzity u 41 % žien a 50 % mužov, nepotvrdil rozdiel medzi mužmi a ženami, ako ani rozdiel u žien v premenopauze a postmenopauze [2]. Guichelaar u 360 pacientov potvrdil osteoporózu u 39,3 % pacientov a osteopéniu u 39 % pacientov [6]. Ani my sme v našom súbore pacientov rozdiel medzi frekvenciou výskytu zníženia kostnej denzity podľa pohlavia nepotvrdili, čo svedčí o tom, že hlavnú úlohu zohráva pečenoé ochorenie. Guanabens a kol. v r. 2005 potvrdil v súbore 142 žien osteoporózu u 35 % a osteopéniu u 32 % žien v závislosti od závažnosti choroby a nie od menopauzy [7].

Tabuľka 3
T-skóre podľa MELD

MELD	n = 135	> -1,0	> -2,5 < -1,0	< -2,5
< 10	23 (17,03 %)	6 (26,08 %)	13 (56,52 %)	4 (17,39 %)
10,1–18,0	82 (60,74 %)	29 (35,36 %)	36 (43,90 %)	17 (20,73 %)
18,1–24,0	28 (20,74 %)	14 (50,00 %)	11 (39,28 %)	3 (10,71 %)
> 24,1	2 (1,48 %)	1 (50,00 %)	1 (50,00 %)	0 (0,00 %)

V súlade s literárnymi údajmi sme nepotvrdili koreláciu medzi vekom a zníženou kostnou denzitou. V znížení kostnej denzity hrá úlohu skôr etiológia pečeňového postihnutia ako vek.

Najvýraznejší výskyt zníženia kostnej denzity v našom sledovaní bol potvrdený u pacientov s PBC a PSC. Podobné

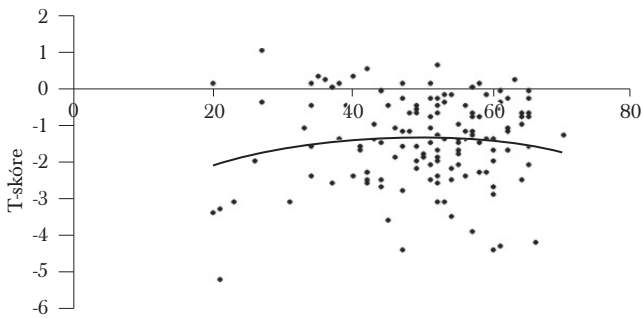
výsledky uviedol Carey, ktorý potvrdil zníženie kostnej denzity u 60 % pacientov s PBC a PSC, u vírusovej hepatitídy 13–53 %, s výskytom fraktúr 2–7 % [8,9]. Mnohé štúdie ukazujú na významnú koreláciu PBC a PSC a výskytom osteoporózy [7,10]. V etiológii charakteristických autoimunitných hepatitíd hrá dôležitú úlohu okrem základných faktorov zníženie vstrebávania vitamínu D a vápnika aj fibronektín, ktorý vedie k zníženiu kostnej formácie a periférny CSF, ktorý je zodpovedný za zvýšenie kostnej resorpcie [4]. Pri vírusových hepatitídach hrá dôležitú úlohu TNF, ktorý sa podieľa na zvýšení kostnej resorpcie [4]. Potvrдили sme štatisticky významnú závislosť vzťahu etiologie ochorenia s kostnou denzitou. PSC a PBC sú signifikantné voči autoimunitnej hepatitíde ($p < 0,03$), alkoholovej chorobe pečene ($p < 0,00001$) a NASH ($p < 0,002$). Hladina štatistickej významnosti nebola dosiahnutá len vo vzťahu k vírusovým hepatitídam ($p < 0,05$) (graf 7).

Z aspektu BMI je potvrdené aj v súlade s našimi výsledkami, že čím nižšie je BMI, tým je vyšší výskyt zníženia kostnej denzity [2,7]. V našom súbore sme nepotvrdili signifikantné zníženie kostnej denzity v závislosti od závažnosti hepatálnej cirhózy.

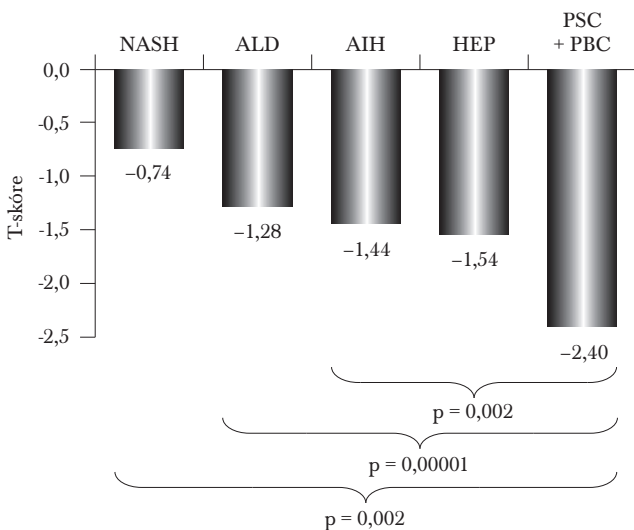
U mnohých pacientov s hepatálnou cirhózou v pokročilom štádiu je nevyhnutá transplantácia pečene. Po transplantácii pečene dochádza k zvýšeniu akcelerácie kostného úbytku v prvých 3–6 mesiacoch s predominanciou vertebálnych fraktúr. Ide o výsledok iatrogénnych faktorov a pre-existujúcej nízkej kostnej denzity [11,12].

Z nášho sledovania vyplýva, že cirhóza pečene je rizikovým faktorom vzniku závažných kostných zmien. Potvrдили sme, že najvýraznejšie zmeny sú v oblasti driekovej chrbtice, nezistili sme významný rozdiel z aspektu pohlavia a veku, potvrdili sme závislosť od BMI. Tiež sme potvrdili vplyv etiologie na závažnosť ochorenia kostí. Vzhľadom na to, že ide o retrospektívne zbieranie údajov, nie všetky naše závery sa dajú spoľahlivo interpretovať. Jedným z nich je fakt, že sme nepotvrdili predpoklad, že závažnosť cirhózy pečene (podľa MELD skóre) súvisí so signifikantným postihnutím kosti. Dôvodom môže byť, že údaje o pacientoch sme získavali v rôznych fázach choroby, s rôznou dĺžkou trvania choroby. Okrem toho, keďže zníženie kostnej denzity u pacientov s pečeňovou cirhózou závisí od mnohých ďalších faktorov, napr. komorbidity, liečby, včítane glukokortikoidov, a podobne nie všetky naše závery sú konečné, preto bu-

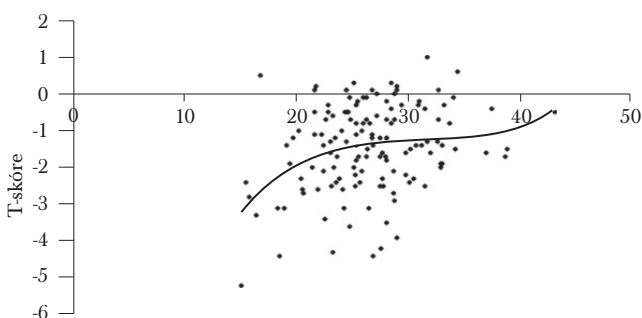
Graf 6
T-skóre podľa veku



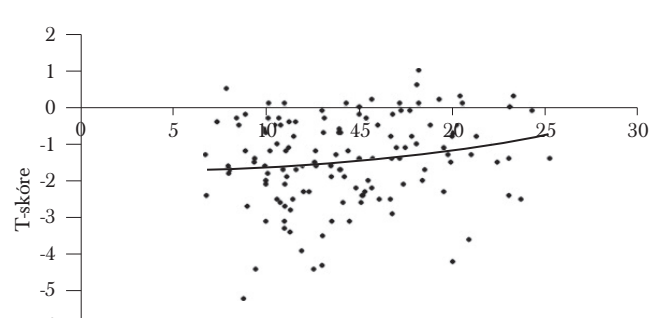
Graf 7
Priemer T-skóre podľa etiologie cirhózy pečene



Graf 8
T-skóre podľa BMI



Graf 9
T-skóre podľa MELD



deme pokračovať v našom sledovaní týchto pacientov aj naďalej.

Záver

V našom súbore 135 pacientov s hepatálnou cirhózou sme zistili vysokú prevalenciu osteoporózy. Zníženie kostnej denzity vedie často ku komplikáciám v zmysle osteoporotických fraktúr. U mnohých pacientov v konečnom štádiu pečenej cirhózy je nevyhnutná transplantácia pečene. Závažná osteoporóza s kompresívnymi fraktúrami chrbtice je často prekážkou transplantácie pečene (zhoršenie pooperačného stavu, umelá ventilácia, mobilizácia, vysoké dávky analgetík). Z týchto dôvodov by bolo vhodné zaradiť denzitometrické vyšetrenie do protokolárnych vyšetrení pred transplantáciou pečene. Vzhľadom na stúpajúci trend výskytu cirhózy pečene v čoraz nižších vekových kategóriách u oboch pohlaví mala by byť prioritou snaha, čo najskôr zachytiť a zahájiť jednak liečbu základného ochorenia a starostlivo monitorovať kostnú denzitu, ako aj faktory, ktoré majú vplyv na jej pokles. Cirhóza pečene vedie často k vzniku kostných zmien a na tento aspekt treba prihliadať už pri stanovení diagnózy cirhózy pečene a aktívne po nich pátrať, aby sa predišlo závažnejším formám osteoporózy s komplikáciami, prípadne včas začať s adekvátnou liečbou.

Literatúra

1. Kiňová S, Hulín I a kol. Choroby tráviaceho systému. I. vyd. Bratislava, ProLittera 2011; s. 162.
2. Ninkovic M, Love SA, Tom B et al. High Prevalence of Osteoporosis in Patients with Chronic Liver Disease prior to Liver Transplantation. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:321–326.
3. Payer J, Borovský M a kol. Osteoporóza pri vybraných ochoreniach. Bratislava, Herba 2014; s. 192.
4. Nakhbandi IA, Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:660–669.
5. Payer J, Killinger Z a kol. Osteoporóza, Bratislava, Herba 2012; s. 264.
6. Guichelaar MMJ, Kendall R, Malinchoc M et al. Bone Mineral Density Before and After OLT: Long-term Follow-up and Predictive Factors. *Liver Transpl* 2006; 12:1390–1402.
7. Guanabens N, Parés A, Ros I. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:573–577.
8. Carey EJ, Balan V, Kremers WK. Osteopenia and Osteoporosis in Patients With End-Stage Liver Disease Caused by Hepatitis C and Alcoholic Liver Disease: Not just a Cholestatic Problem. *Liver Transpl* 2003;11:1166–1173.
9. Hay JE, Guichelaar MM. Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;4:747–766.
10. Ruiz-Gaspa S, Martínez-Ferrerer A, Guanabens N. Effects of Bilirubin and Sera from Jaundiced Patients on osteoblasts: contribution to the development of osteoporosis in liver disease. *Hepatology* 2011;54(6):2104–2113.
11. Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine* 2011;78:387–391.
12. Monegal A, Navasa M, Guanabens N. Osteoporosis and Bone Mineral metabolism Disorders in Cirrhotic Patients referred for Orthopedic Liver Transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997;60:148–154.

Dietetický príjem kalcia, fosforu, pomer Ca : P a riziko osteoporotických zlomenín u postmenopauzálnych žien

M. BREZOVSKÝ¹, D. MAGULA², K. BITTER², P. CHLEBO³,
K. FATRCOVÁ-ŠRAMKOVÁ³, J. PALKOVIČ⁴

¹Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Kliniken Erlabrunn, Sachsen;

²Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, n. o., Nitra;

³Katedra výživy ľudí, Fakulta agrobiológie a potravinových zdrojov SPU v Nitre;

⁴Katedra štatistiky a operačného výskumu, Fakulta ekonomiky a manažmentu SPU v Nitre

SÚHRN

Brezovský M, Magula D, Bitter K, Chlebo P, Fatrcová-Šramková K, Palkovič J.: **Dietetický príjem kalcia, fosforu, pomer Ca : P a riziko osteoporotických zlomenín u postmenopauzálnych žien**

Cieľ práce: Cieľom výskumu bolo zistiť, ako ovplyvňuje dietetický príjem vápnika, fosforu a pomer Ca : P riziko osteoporotických zlomenín u postmenopauzálnych žien.

Materiál a metódy: Za obdobie 36 mesiacov boli vybrané len ženy s prekonanou zlomeninou v špecifických lokalizáciách po menšom úraze tzv. low energy zlomeniny (n = 114), zameraná bola kostná minerálna denzita (DEXA) a dietetický príjem bol vypočítaný overeným frekvenčným nutričným dotazníkom. Pacientky boli rozdelené podľa údaju o prekonanej zlomenine a T-skóre podľa kritéria Svetovej Zdravotníckej Organizácie (SZO) pre osteoporózu (T-skóre < -2,5). Riziko zlomenín sa porovnávalo voči kontrolnému súboru postmenopauzálnych žien (n = 114) bez prekonanej zlomeniny a s normálnou hodnotou T-skóre (T-skóre > -1,0).

Výsledky: Osteoporotické zlomeniny sme zaznamenali aj pri hodnotách T-skóre nezodpovedajúce kritériám SZO pre osteoporózu. Priemerný pomer Ca : P z dennej stravy u všetkých našich pacientiek bol $0,92 \pm 0,38$, čo znamená, že dietetický príjem fosfátov prevyšil dietetický príjem vápnika našich pacientiek. Pre vysoký dietetický príjem fosfátov bolo potvrdené zvýšené riziko pre osteoporotické zlomeniny (v súbore zlomenín a zároveň s T-skóre < -2,5); kvartil 1 (< 732,12 mg) vs. kvartil 4 (> 1358,22 mg) OR = 2,30 (p = 0,036; 95% CI 0,93–5,73). Nízky dietetický pomer Ca : P < 0,5 bol rizikovým faktorom osteoporotických zlomenín nezávisle od hodnoty T-skóre, dietetický pomer Ca : P < 0,5 vs. Ca : P 0,87–1,14 zvyšoval riziko osteoporotických zlomenín v súbore zlomenín a s T-skóre > -2,5 (OR = 8,8; p = 0,0009; 95% CI 2,29–33,84) ako aj v súbore zlomenín s T-skóre < -2,5 (OR = 3,3; p = 0,046; 95% CI 0,90–12,36). Pomer Ca : P > 1,09 (kvartil 4) vs. Ca : P 0,88–1,09 (kvartil 3) znižoval riziko zlomenín len v súbore zlomenín s T-skóre < -2,5 OR = 0,30 (p = 0,01; 95% CI 0,11–0,81) a bol protektívnym faktorom osteoporotických zlomenín.

Záver: V prevencii osteoporózy a znížení rizika osteoporotických zlomenín by sa okrem dosiahnutiu adekvátneho príjmu vápnika mala väčšia pozornosť venovať aj redukcii vysokého príjmu fosfátov.

Kľúčové slová: riziko osteoporotických zlomenín, dietetický príjem vápnika, dietetický príjem fosforu, dietetický pomer Ca : P

SUMMARY

Brezovský M, Magula D, Bitter K, Chlebo P, Fatrcová-Šramková K, Palkovič J.: **Dietary calcium and phosphorus intake, the dietary calcium to phosphorus ratio and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women**

Aim of study: The aim of the study was to examine the association between dietary calcium and phosphorus intake, the dietary Ca : P ratio and the risk of osteoporotic fractures.

Material and methods: During a period of 36 months, only postmenopausal women were selected (n = 114), who had suffered fractures in specific locations after low-energy trauma; bone mineral density was measured with DEXA scans and dietary calcium and phosphorus intake was calculated using a food frequency questionnaire. The patients were divided based on their previous fractures and T-scores (DEXA) according to the WHO criteria for osteoporosis (T-score < -2.5). The study comprised Group 1 – postmenopausal women (n = 58, mean age 65.18 ± 8.07 years) with previous osteoporotic fractures and T-scores > -2.5, Group 2 – postmenopausal women (n = 56, mean age 66.617.4 years) with low-energy fractures and T-scores < -2.5, and Group 3 – postmenopausal women (n = 114, mean age 58.767.8 years) without previous low-energy fractures and T-scores > -2.5.

Results: Dietary phosphorus intake exceeded dietary calcium intake in all groups of postmenopausal women. In Group 2 (osteoporotic fractures and osteoporosis), the dietary phosphorus intake was statistically significantly higher than in the control group (1 289 mg/day vs. 1 022 mg/day; p = 0.04). High dietary phosphorus intake was a risk factor for osteoporotic fractures only in Group 2 with T-scores < -2.5, quartile 1 (< 732.12 mg) vs. quartile 4 (> 1 358.22 mg) OR = 2.30 (p = 0.036; 95% CI 0.93–5.73). A low dietary Ca : P ratio of < 0.5 was a risk factor for osteoporotic fractures in both groups irrespective of the T-score. The dietary Ca : P ratio < 0.5 vs. Ca : P 0.87–1.14 (quartile 3 – reference quartile) increased the risk of osteoporotic fractures in Group 1 (OR = 8.8; p = 0.0009; 95% CI 2.29–33.84) as well as in Group 2 (OR = 3.3; p = 0.046; 95% CI 0.90–12.36). The Ca:P ratio > 1.09 (quartile 4) vs. Ca : P 0.88–1.09 (quartile 3) decreased the risk of fractures only in Group 2 (OR = 0.30; p = 0.01; 95% CI 0.11–0.81) and was a protective factor against fractures.

Conclusion: In the prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures, effort should be made not only to increase dietary calcium intake but also to decrease high dietary phosphorus intake.

Keywords: risk of osteoporotic fractures, dietary calcium intake, dietary phosphorus intake, dietary calcium to phosphorus ratio

Adresa: MUDr. Marcel Brezovský, Kliniken Erlabrunn, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie Am Märzenberz 1A, 083 59 Breitenbrunn, Germany, e-mail: marcel.brezovsky@post.sk

Došlo do redakcie: 25. 4. 2014
Prijato k tisku: 4. 8. 2014

Úvod

Fosfor a vápnik sú esenciálne minerálne pre kostné tkanivo dôležité pre kostnú výstavbu vo všetkých fázach života. Zatiaľ čo z nutričného hľadiska je úloha a význam vitamínu D a vápnika v prevencii zlomenín pomerne dobre preskúmaná, je význam fosforu menej objasnený [1]. Niektoré intervenčné štúdie preukázali, že vysoký príjem fosforu poškodzuje kostné tkanivo prostredníctvom zvýšenej sekrécie parathormónu [3].

Zatiaľ čo dietetický príjem vápnika v západných krajinách je nižší ako odporúčaná výživová dávka (OVD), príjem P je oproti OVD 2–3 násobne vyšší [3,5]. Jednou z hlavných príčin vyššieho príjmu fosforu ako vápnika je jeho ubikvitérny výskyt v potravinách. Existuje množstvo druhov potravín, ktoré zabezpečujú prísun fosforu v strave, zatiaľ čo 80 % príjmu vápnika v strave pozostáva z mliečnych výrobkov [8]. Ďalšou príčinou je znížená konzumácia mlieka a vyššia konzumácia kolových nápojov, obsahujúcich len málo vápnika a veľké množstvo kyseliny fosforečnej [6]. Ďalším faktorom vedúcim k zvýšenému príjmu fosforu je čoraz častejšie použitie aditív v potravinách (polyfosfáty, kyselina fosforečná a fosfáty). Príjem fosfátov z aditív v potravinách sa za desaťročie (1980–1990) zvýšil o 17 % [7]. Odhaduje sa, že príjem fosforu z aditív v potravinách tvorí až 20–30 % z celkového denného príjmu fosforu (320 mg/deň). V roku 1990 tvoril priemerný príjem fosfátov z aditív v potravinách 470 mg/deň [3].

Materiál a metódy

V longitudinálnej štúdií za obdobie 36 mesiacov sme v súbore žien starších ako 50 rokov, ktoré boli vyšetrené v Osteocentre Špecializovanej nemocnice sv. Svorada Zobor, n. o. v Nitre, zisťovali vzťah medzi denným príjmom kalcia a fosforu v potrave a anamnestickom údají o prekonanej osteoporotickej zlomenine a hodnotou kostnej minerálnej denzity vyjadrenej ako T-skóre (merané metódou DEXA na prístroji Hologic Discovery). Cieľovou anamnézou v populácii postmenopauzálnych žien sme zisťovali prevalenciu tzv. low-energy zlomenín po menšom úraze suspektných z osteoporózy. Tieto charakterizuje vyšší vek (> 50 rokov), špecifický mechanizmus úrazu a špecifická lokalizácia. Na základe analýzy mechanizmu úrazu boli vyselektované len zlomeniny vznikajúce po menšom úraze. Tieto sú v súčasnosti definované ako pády z výšky zodpovedajúce najviac telesnej výške (pády zo stola, zo stoličky, z postele a iné). Ostatné úrazové mechanizmy ako napr. pá-

dy z väčšej výšky (pády zo schodov), pády pri väčšej rýchlosti ako normálna chôdza (pády z bicykla, pri športe), resp. zlomeniny pri dopravných nehodách a zlomeniny vznikajúce priamym mechanizmom, ako pády ťažkých predmetov na končatinu, sme vylúčili. Okrem typických osteoporotických zlomenín, t. j. zlomeniny vertebrálne, zlomeniny proximálneho femuru a distálneho zápästia, sme na základe najnovších prác do štúdie zaradili aj pacientky so zlomeninami panvy, proximálneho humeru a aj so zlomeninami rebier a distálnej tŕbie. Vybrané boli teda zlomeniny, ktoré sa vyskytli v oblastiach s vysokým podielom špongióznej kosti, t. j. oblasti, kde sa zlá kvalita kosti prejaví najskôr. Zlomeniny v oblastiach s vyšším podielom kortikálnej kosti sme z nášho výskumu vylúčili. Z celkového počtu vyše tisíc pacientiek bolo vybraných 114 pacientiek s danou zlomeninou, u ktorých dovtedy ešte nebola diagnostikovaná osteoporóza. Na základe merania hodnoty kostnej minerálnej denzity (proximálny femur a drieková chrbtica) vyjadrenej ako T-skóre (merané metódou DEXA na prístroji Hologic Discovery) boli ženy so zlomeninami rozdelené podľa kritérií SZO pre osteoporózu na dva súbory s T-skóre < -2,5 a s T-skóre > -2,5. Ku 114 pacientkám s prekonanými zlomeninami bol vybraný súbor žien o rovnakej veľkosti bez prekonanej zlomeniny a s hodnotou T-skóre > -2,5 (kontrolný súbor). Súbor 1 tvorili ženy s T-skóre, ktoré nezodpovedalo osteoporóze (najnižšia hodnota T-skóre nameraného na chrbtici alebo krčka stehennej kosti) s pozitívnym údajom o prekonanej zlomenine po malej traume, súbor 2 pozostával zo žien s T-skóre nižším ako -2,5 zodpovedajúcim osteoporóze, s udanou zlomeninou po malom úraze, súbor 3 (kontrolný súbor) tvorili ženy bez udanej zlomeniny, pri súčasnej hodnote T-skóre vyššej ako -2,5 (t. j. bez splnenia kritéria pre osteoporózu). Z počtu 224 pacientov sme dospeli k nasledovným charakteristikám jednotlivých súborov (tabuľka 1). V súbore 2 bola splnená podmienka definície SZO pre osteoporózu (hodnota T-skóre < -2,5 v driekovej chrbtici, alebo v oblasti krčka femuru).

Celkový denný príjem kalcia a fosforu v strave sme zisťovali pomocou tretieho Michaelssonovho frekvenčného nutričného dotazníka zostaveného špeciálne pre pacientov s osteoporózou upraveného pre naše podmienky [11]. Nutričný dotazník obsahoval celkovo 43 druhov potravín s najvyšším obsahom vápnika ako aj bežné druhy potravín. U mlieka a mliečnych výrobkov sme okrem frekvencie konzumácie zisťovali aj ich presné množstvo v decilitroch, resp. v gramoch. U ostatných druhov potravín sme zisťovali frekvenciu konzumácie za deň, týždeň, resp. za mesiac. Množstvo kal-

cia a fosforu v jednotlivých potravinách bolo prepočítané podľa potravinových tabuliek [16–21].

Pomocou štatistických nástrojov – analýzy rozptylu a Fisherovho testu kontrastov sme testovali, či existuje štatisticky významný rozdiel v dennom dietetickom príjme fosfátov a pomere Ca : P u postmenopauzálnych žien v skupine s pozitívnym anamnestickým údajom o prekonanej osteoporotickej zlomenine po menšom úraze oproti kontrolnej skupine postmenopauzálnych žien (bez prekonanej zlomeniny a s hodnotou T-skóre > -2,5 – nevyhovujúcemu kritériu pre osteoporózu podľa SZO). Skupinu postmenopauzálnych žien s pozitívnym údajom o prekonanej osteoporotickej zlomenine sme rozdelili na podskupiny podľa hodnoty namerného T-skóre – podľa kritérií SZO pre osteoporózu, na skupinu s hodnotou T-skóre < -2,5 a hodnotou T-skóre > -2,5. Nulová hypotéza znela, že neexistujú štatisticky významné rozdiely v dennom dietetickom príjme fosfátov, resp. pomere Ca : P medzi jednotlivými súbormi postmenopauzálnych žien. V súboroch s prekonanými zlomeninami sme predpokladali významne vyšší denný dietetický príjem fosfátov, resp. nižší pomer Ca : P. Na výpočet rizika sme použili štatistický nástroj odds ratio – pomer pravdepodobnosti (OR). Parametrické údaje (dietetický príjem vápnika, dietetický príjem fosfátov, pomer Ca : P) v súbore pacientiek so zlomeninami boli rozdelené do kvartilov, vždy v porovnaní s údajmi pacientiek v kontrolnom súbore. Teda každý kvartil v súbore so zlomeninami bol vždy porovnávaný s rovnakým kvartilom v kontrolnom súbore. Za referenčný kvartil s rizikom 1,0 (OR = 1,0) bol vybraný ten kvartil, v ktorého rozmedzí sa nachádzala príslušná hodnota OVD pre daný testovaný nutričný faktor. Referenčný kvartil slúžil na porovnanie rizika zlomenín voči ostatným kvartilom.

Výsledky a diskusia

Priemerný výlučne dietetický príjem fosfátov v našej štúdiu u všetkých postmenopauzálnych žien bol $1\,076,40 \pm 564,79$ mg/deň. Brot et al. vo svojom výskume u 510 postmenopauzálnych žien s priemerným vekom $50,6 \pm 2,8$ rokov zistil priemerný denný príjem fosfátov $1\,079$ mg/deň (minimum 361 mg/deň, maximum $2\,926$ mg/deň) [2]. V štúdiu osteoporotických zlomenín BRAZOS bol u postmenopauzálnych žien s prítomnými zlomeninami zistený denný príjem fosfátov 772 mg/deň oproti súboru žien bez osteoporotickej zlomeniny 730 mg/deň [15]. Zo štúdie NHANES z roku 1999–2000 a 2001–2002 bol u ženskej časti populácie vo veku 51–70 rokov ($n = 1\,300$) zistený priemerný denný príjem fosfátov $1\,076$ mg/deň (225 – $2\,489,9$ mg/deň). Zo štúdie americkej populácie NHANES III bol pre ženy vo veku 50–59 rokov zistený priemerný denný príjem fosfátov $1\,109$ mg/deň [10,11]. Vo fínskej populácii žien vo veku 24–65 ročných bol priemerný denný príjem fosfátov $1\,363$ mg/deň [14].

Ak ako referenciu použijeme odporúčanú výživovú dávku fosfátov pre 55–74 ročné ženy podľa Kajabu et al. [8] a Odporúčaných výživových dávok pre obyvateľstvo SR $1\,000$ mg/deň [13], tak v súbore so zlomeninami a s T-skóre > -2,5 bolo $41,38\%$ pacientiek s väčším ako denným odporúčaným príjmom fosfátov. V súbore žien so zlomeninami a s T-skóre < -2,5 až $57,14\%$ a v kontrolnom súbore $45,61\%$ s príjmom, ktorý bol väčší ako odporúčaný.

Pomocou analýzy rozptylu – Welch Anova sme zistili štatisticky významné rozdiely v parametri denný dietetický príjem fosfátov medzi jednotlivými súbormi postmenopauzálnych žien ($p = 0,0407$). Pomocou Fisherovho testu kontrastov sme zistili štatisticky významný rozdiel na hladi-

Tabuľka 1
Charakteristika jednotlivých súborov

	Súbor 1	Súbor 2	Súbor 3
Počet (n)	58	56	114
Vek (roky)	$65,18 \pm 8,07$	$66,61 \pm 7,4$	$58,76 \pm 7,8$
T-skóre (DEXA)	T-skóre > -2,5 (bez osteoporózy)	T-skóre < -2,5 (osteoporóza prítomná)	T-skóre > -2,5 (bez osteoporózy)
T-skóre krčok femuru	$-0,88 \pm 0,56$	$-1,80 \pm 0,46$	$-0,59 \pm 0,45$
T-skóre lumb. chrbtice	$-0,96 \pm 0,52$	$-2,17 \pm 0,51$	$-0,61 \pm 0,51$
Osteoporotické zlomeniny (n)	prox. femur 5 stavec 12 dist. zápästie 19 ostatné 22	prox. femur 6 stavec 13 dist. zápästie 28 ostatné 9	nie
Priemerná hodnota denného príjmu kalcia v strave (mg/deň)	$861,09 \pm 419,16$	$1\,040,22 \pm 557,3$	$984,41 \pm 513,2$
Priemerná hodnota denného príjmu fosfátov v strave (mg/deň)	$977,33 \pm 373,71$	$1\,289,46 \pm 828,91$	$1\,022,15 \pm 453,45$
Priemerný pomer denného príjmu Ca : P v strave	$0,95 \pm 0,586$	$0,86 \pm 0,261$	$0,94 \pm 0,302$

Tabuľka 2

OR pre osteoporotické zlomeniny podľa denného dietetického príjmu fosfátov, súbor so zlomeninami bez diagnostikovanej osteoporózy vs. kontrola

	Kvartil 1	Kvartil 2	Kvartil 3	Kvartil 4
Fosfáty (mg/deň)	< 698,23	698,23–945,73	945,73–1 230,08	> 1 230,08
ODDS ratio	1,0 Referencia	1,24	1,83	0,79
p value		0,164	0,073	0,170
SE		0,461	0,452	0,482
95% CI		0,50	0,75	0,31
		3,05	4,43	2,04

Tabuľka 3

OR pre osteoporotické zlomeniny podľa denného dietetického príjmu fosfátov, súbor so zlomeninami s diagnostikovanou osteoporózou vs. kontrola

	Kvartil 1	Kvartil 2	Kvartil 3	Kvartil 4
Fosfáty (mg/deň)	< 732,12	732,12–998,67	998,67–1 358,22	< 1 358,22
ODDS ratio	1,0 Referencia	1,16	1,45	2,30
p value		0,184	0,139	0,036
SE		0,489	0,479	0,465
95% CI		0,45	0,57	0,93
		3,03	3,72	5,73

ne významnosti ($p < 0,05$) len medzi súborom pacientiek s prekonanými zlomeninami a diagnostikovanú osteoporózou (T-skóre $< -2,5$) a kontrolným súborom (1 289,46 vs. 1 022,15 mg/deň). Štatisticky významný rozdiel medzi súborom s prítomnými osteoporotickými zlomeninami, ale bez diagnostikovanej osteoporózy vs. kontrolný súbor sme nezistili. Aj v štúdiu osteoporotických zlomenín BRAZOS bol zistený štatisticky významný rozdiel v príjme fosfátov medzi pacientkami s a bez osteoporotických zlomenín ($p < 0,05$; 772 mg/deň vs. 730 mg/deň) [15].

Na výpočet rizika sme použili štatistický nástroj odds ratio. Najskôr sme pacientky v súboroch so zlomeninami rozdelili vždy spolu s pacientkami v kontrolnom súbore do kvartilov podľa parametra denný dietetický príjem fosfátov. Za referenčný kvartil s OR = 1,0 sme si stanovili prvý kvartil s najnižším denným dietetickým príjmom fosfátov. Predpokladali sme, že s vyšším denným dietetickým príjmom fosfátov bude riziko pre osteoporotické zlomeniny stúpať.

Štatistické údaje – OR pre zlomeniny v súbore postmenopauzálnych pacientiek s prekonanými osteoporotickými zlomeninami bez prítomnej osteoporózy uvádzame v tabuľke 2. Ako z nej ide vidieť, tak OR pre osteoporotické zlomeniny v kvartiloch so zvyšujúcim sa denným príjmom fosfátov až na posledný kvartil stúpalo, ale nebolo štatisticky významne zvýšené.

Analýzu rizika sme uskutočnili aj v súbore postmenopauzálnych žien s prekonanými osteoporotickými zlomeninami a s diagnostikovanou osteoporózou s T-skóre $< -2,5$.

Ako vidieť z tabuľky 3 OR pre osteoporotické zlomeniny v kvartiloch so zvyšujúcim sa denným dietetickým príjmom fosfátov kontinuálne stúpalo. Pre štvrtý kvartil s najvyšším denným dietetickým príjmom fosfátov (1 358,22 mg/deň a viac) bolo riziko pre osteoporotické zlomeniny štatisticky významne zvýšené (OR = 2,30; $p = 0,036$; 95% CI 0,93–5,73).

V súbore postmenopauzálnych žien s prekonanou osteoporotickou zlomeninou a s T-skóre $< -2,5$ sme preukázali, že so stúpajúcim denným dietetickým príjmom fosfátov riziko osteoporotických zlomenín stúpa. Dokázali sme, že zvyšujúci sa denný dietetický príjem fosfátov je rizikovým faktorom osteoporotických zlomenín.

Aj v brazílskej štúdiu osteoporotických zlomenín (BRAZOS) sa riziko pre osteoporotické zlomeniny zvyšovalo kontinuálne a síce o 9 % na každých 100 mg fosfátov (OR = 1,09; $p < 0,001$; 95% CI 1,04–1,13) [15].

Priemerný pomer Ca : P z dennej stravy u všetkých našich pacientiek bol $0,92 \pm 0,38$. Podľa odporúčaných výživových dávok pre vápnik (800 mg/deň) a fosfor (1 000 mg/deň) pre ženy vo veku 55–74 rokov na Slovensku vychádza ideálny požadovaný pomer Ca : P 0,8 [9]. Podľa odporúčaných vý-

Tabuľka 4
OR pre osteoporotické zlomeniny podľa pomeru Ca : P súbor
bez diagnostikovanej osteoporózy vs. kontrola

Kvartil	1	2	3	4
Pomer Ca : P	< 0,68	0,68–0,87	0,87–1,14	> 1,14
ODDS ratio	3,2	0,75	1,0 Referencia	1,78
p value	0,008	0,183		0,094
SE	0,476	0,534		0,485
95% CI	1,26	0,26		0,69
	8,13	2,15		4,60

Tabuľka 5
OR pre osteoporotické zlomeniny podľa pomeru Ca : P, súbor
s diagnostikovanou osteoporózou vs. kontrola

Kvartil	1	2	3	4
Pomer Ca : P	< 0,71	0,71–0,88	0,88–1,09	< 1,09
ODDS ratio	0,79	0,67	1,0 Referencia	0,30
p value	0,152	0,120		0,010
SE	0,443	0,452		0,500
95% CI	0,33	0,27		0,11
	1,88	1,61		0,81

živových dávok pre vápnik a fosfor je ideálny požadovaný pomer vápnika a fosforu v strave pre dospelú populáciu v USA 1 : 1, pre postmenopauzálne ženy 1,2 : 1 [3]. Ideálny požadovaný pomer vápnika a fosforu pre dospelých v severských krajinách Európy vypočítaný z odporúčaných výživových dávok napr. pre Fínsko je 1,33 (OVD pre Ca = 800/deň; P = 600 mg/deň) [12]. Z údajov štúdie NHANES II (1976–1980) bol zistený priemerný pomer Ca : P pre ženy všetkých vekových skupín 0,64 [10]. Brot et al. v dánskej štúdii zdravých perimenopauzálnych žien zistili priemerný pomer Ca : P 0,73 (0,31–1,43) [2]. Vo fínskej štúdii bol z bežného denného príjmu vápnika a fosforu vypočítaný priemerný pomer Ca : P u žien vo veku 25–64 rokov 0,74 [14].

Pomocou analýzy rozptylu – Welsch Anova sme štatisticky významné rozdiely v parametri pomer Ca : P v dennej strave medzi jednotlivými súbormi postmenopauzálnych žien ($p = 0,2252$) nezistili.

Na výpočet rizika sme použili štatistický nástroj odds ratio. Najskôr sme pacientky v súboroch so zlomeninami rozdelili vždy spolu s pacientkami v kontrolnom súbore do kvartilov podľa pomeru Ca : P vypočítaného podľa semikvantitatívneho frekvenčného nutričného dotazníka. Za referenčný kvartil s OR = 1,0 sme si stanovili tretí kvartil s rovnakým pomerom Ca : P, ktorý sa najviac približoval 1 : 1. Predpokladali sme, že s vyšším denným dietetickým

príjmom vápnika, teda s pomerom Ca : P vyšším ako jedna, bude riziko pre osteoporotické zlomeniny klesať. Naopak v kvartiloch s nízkym pomerom Ca : P, teda s vyšším dietetickým príjmom fosfátov ako vápnika, bude riziko pre osteoporotické zlomeniny stúpať.

Ako vidieť z tabuľky 4 OR pre osteoporotické zlomeniny bolo štatisticky významne zvýšené v prvom kvartile s najnižším pomerom Ca : P (OR = 3,2; $p = 0,008$; 95% CI 1,25–8,13). V kvartile s najvyšším pomerom Ca : P – v štvrtom kvartile sme štatisticky významne znížené riziko pre osteoporotické zlomeniny nezaznamenali. OR sme prepočítali mimo funkcie kvartil pre pomer Ca : P < 0,5. V danom prípade bolo riziko pre osteoporotické zlomeniny tiež výrazne štatisticky významne zvýšené (OR = 8,8; $p = 0,0009$; 95% CI 2,29–33,84).

V súbore postmenopauzálnych žien s prekonanými osteoporotickými zlomeninami bez diagnostikovanej osteoporózy sme preukázali, že pri nízkom pomere Ca : P, resp. ak bol pomer Ca : P < 0,68, sa OR pre osteoporotické zlomeniny zvyšovalo. V danom súbore sme dokázali, že nízky pomer Ca : P je rizikovým faktorom osteoporotických zlomenín.

V tom istom súbore sme pre kvartil s vyšším príjmom vápnika ako fosforu teda s pomerom Ca : P väčším ako 1,0 nepreukázali, že riziko pre osteoporotické zlomeniny znižuje. V danom súbore sme nedokázali, že pomer Ca : P väčší ako 1,0 je protektívny faktor osteoporotických zlomenín.

Analýzu rizika sme uskutočnili aj v súbore postmenopauzálnych žien s prekonanou osteoporotickou zlomeninou a s diagnostikovanou osteoporózou.

Ako vidieť z tabuľky 5 OR pre osteoporotické zlomeniny v kvartiloch s nízkym pomerom Ca : P štatisticky významne nestúpalo. OR sme prepočítali mimo funkcie kvartil pre pomer Ca : P < 0,5. V danom prípade riziko pre osteoporotické zlomeniny bolo výrazne štatisticky významne zvýšené (OR = 3,33; $p = 0,046$; 95% CI 0,90–12,36). V štvrtom kvartile, s najvyšším pomerom Ca : P, sme zaznamenali štatisticky významne znížené riziko pre osteoporotické zlomeniny (OR = 0,30; $p = 0,01$; 95% CI 0,11–0,81).

V súbore postmenopauzálnych žien s prekonanými osteoporotickými zlomeninami s diagnostikovanou osteoporózou sme preukázali, že až pri pomere Ca : P < 0,5 sa OR pre osteoporotické zlomeniny štatisticky významne zvyšovalo. V danom súbore sme dokázali, že pomer Ca : P < 0,5 je rizikovým faktorom osteoporotických zlomenín.

V tom istom súbore sme pre kvartil s vyšším príjmom vápnika ako fosforu teda s pomerom Ca : P väčším ako 1,0 preukázali, že riziko pre osteoporotické zlomeniny znižuje.

V danom súbore sme dokázali, že pomer Ca : P väčší ako 1,09 je protektívny faktor osteoporotických zlomenín.

Záver

V našej štúdií sme zistili, že dietetický príjem fosfátov prevyšoval dietetický príjem vápnika vo všetkých našich súborech. Pre zvyšujúci sa denný dietetický príjem fosfátov sme potvrdili zvýšené riziko pre osteoporotické zlomeniny len v súbore pacientiek s osteoporózou (T-skóre < -2,5). Nízky pomer Ca : P (< 0,5) bol rizikovým faktorom osteoporotických zlomenín nezávisle od hodnoty kostnej minerálnej density. V prevencii osteoporózy a zníženiu rizika osteoporotických zlomenín by sa mala väčšia pozornosť venovať okrem dosiahnutia adekvátneho príjmu vápnika aj redukcii pre naše krajiny charakteristického vysokého príjmu fosfátov.

Literatúra

1. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257–2264.
2. Brot C, Jérgensen N, Madsen OR, Jensen LB, Sérensén OH. Relationships between bone mineral density, serum vitamin D metabolites and calcium:phosphorus intake in healthy perimenopausal women. *Journal of Internal Medicine* 1999;245: 509–516.
3. Calvo MS. Dietary phosphorus, calcium metabolism and bone. *J Nutr* 1993;123: 1627–1633.
4. Calvo MS, Kumar R, Heath H 3rd. Persistently elevated parathyroid hormone secretion and action in young women after four weeks of ingesting high phosphorus, low calcium diets. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1334–1340.
5. EFSA (European Food Safety Authority). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper 92 Intake Level of Phosphorus. *EFSA Journal* 2005;233:1–19. Available from: http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_178620767179.htm
6. Guenther PM. Beverages in the diets of American teenagers. *I Am Diet Assoc* 1986;86:493–499.
7. International Food Additive Council. Disappearance of Phosphorus in U.S. Food Applications. 1992. International Food Additive Council, Atlanta, GA.
8. Kajaba I, Šimončič R, Ginter E et al. Odporúčané výživové dávky pre obyvateľstvo Slovenska (8. revízia OVD). *Výživa a zdravie* 1999;44(2):25–29.
9. Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology. Nutrition Monitoring in the United States-An Update Report on Nutrition Monitoring. 1989. Prepared for the U.S. Department of Agriculture and the U.S. Department of Health and Human Services. DHHS publication no. (PHS) 89–1255. Government Printing Office, Washington, DC.
10. Metz JA, Anderson JJ, Gallagher Jr PN. Intakes of calcium, phosphorus, and protein, and physical-activity level are related to radial bone mass in young adult women. *Am J Clin Nutr* 1993;58:537–542.
11. Michaëlsson K, Melhus H, Belloco R, Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone* 2003;32(6):694–703.
12. National Nutrition Council. Finnish Nutrition Recommendations – Diet and physical activity in balance. Helsinki: Edita; 2005.
13. OVD SR. Odporúčané výživové dávky. In *Vestník MZ SR*, roč. 45, čiastka 7–8, zo dňa 28. apríla 1997.
14. Paturi M, Tapanainen H, Reinivuo H, Pietinen P. (ed.). *The National FINDIET 2007 Survey*. 2008. Kansanterveyslaitoksen julkaisu B23/2008. Helsinki: Yliopistopaino.
15. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutrition Journal* 2009, 8:6.
16. Vojtaššáková A, Kovačiková E, Holčíková K, Simonová E. *Potravinové tabuľky: Mlieko a vajcia*. 1. vyd. Bratislava 2000; VÚP, s. 188.
17. Vojtaššáková A, Kovačiková E, Holčíková K, Simonová E. *Potravinové tabuľky: Tuky, olejiny, oleje a orechy*. 1. vyd. Bratislava 2000; VÚP, s. 203.
18. Vojtaššáková A, Kovačiková E, Holčíková K, Simonová E. *Potravinové tabuľky: Ovocie a zelenina*. 1. vyd. Bratislava 1997; VÚP, s. 208.
19. Vojtaššáková A, Kovačiková E, Holčíková K, Simonová E. *Potravinové tabuľky: Obilniny a strukoviny*. 1. vyd. Bratislava 1999; VÚP, s. 268.
20. Vojtaššáková A, Kovačiková E, Holčíková K, Simonová E. *Potravinové tabuľky: Ryby*. 1. vyd. Bratislava 2001; VÚP, s. 179.
21. Vojtaššáková A, Kovačiková E, Holčíková K, Simonová E. *Potravinové tabuľky: Pokrm*. 1. vyd. Bratislava 2002; VÚP, s. 235.

Hyperkalcémie v souvislosti s maligním onemocněním – kazuistika

M. HRBEK¹, I. KUČEROVÁ¹, M. SÝKORA²

¹Interní oddělení a osteologická ambulance nemocnice, České Budějovice, a. s.,

²Klinická hematologie nemocnice, České Budějovice, a. s.

SOUHRN

Hrbek M., Kučerová I., Sýkora M.: **Hyperkalcémie v souvislosti s maligním onemocněním – kazuistika**

Kazuistika popisuje onemocnění 56leté ženy, která se léčila s hematologickým onemocněním. Současně u ní byla zjištěna těžká hyperkalcémie, kterou se nejprve podařilo zvládnout konzervativně. Hyperkalcémie však recidivovala a k její korekci bylo nutno použít vedle obvyklé infuzní a farmakologické léčby i opakovanou hemodialýzu, současně bylo opakovanými cykly chemoterapie léčeno základní onemocnění. V průběhu několikaměsíční hospitalizace se však nepodařilo zabránit progresi základního onemocnění a smrti pacientky. V první části článku je uvedena definice, epidemiologie, diagnostika a léčba hyperkalcémie u maligních onemocnění, ve druhé části kazuistika samotná, diskuze a závěr.

Klíčová slova: hyperkalcémie spojená s malignitami, peptid podobný parathormonu, bisfosfonáty

SUMMARY

Hrbek M., Kučerová I., Sýkora M.: **Malignancy-associated hypercalcemia – a case report**

Reported is a case of a 56-year-old woman who was treated for hematological malignancy. At the same time, she was diagnosed with severe hypercalcemia which at first was successfully conservatively managed. But hypercalcemia recurred and, in addition to the usual infusion and pharmacological therapy, repeated hemodialysis had to be administered, together with multiple chemotherapy cycles to treat the underlying condition. Over her hospital stay lasting for several months, however, progression of the underlying diseases could not be inhibited and the patient died. The first part of the article is concerned with the definition, epidemiology, diagnosis and treatment of hypercalcemia in malignancies; the second part contains the case report, discussion and conclusion.

Keywords: malignancy-associated hypercalcemia, parathyroid hormone -related peptide, bisphosphonates

Osteologický bulletin 2014;19(2-3):48-51

Adresa: MUDr. Martin Hrbek, Interní oddělení nemocnice České Budějovice, a. s., Boženy Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice, e-mail: martin.hrbek@centrum.cz

Došlo do redakce:

Přijato k tisku:

Úvod

Pro hyperkalcémii související s maligním onemocněním se používá anglická zkratka MAH (malignancy associated hypercalcemia). Jedná se o nejčastější metabolický paraneoplastický syndrom. Může být příčinou závažného zhoršení pacientova tělesného i psychického stavu [1]. Hyperkalcémie je dána vzestupem celkového kalcia na hodnoty nad 2,75 mmol/l, hodnoty okolo 4 mmol/l pacienta přímo ohrožují na životě akutním renálním selháním či náhlou srdeční smrtí. Klinické příznaky hyperkalcémie způsobuje ionizovaný kalcium, při výrazně snížených hodnotách albuminu je nutný přepočet kalcémie na albumin, aby nedošlo k podhodnocení hyperkalcémie [1].

Hyperkalcémie se vyskytuje v 10–15 % případů pokročilého nádorového onemocnění [1], podle některých autorů až ve 20–30 % případů [2,3]. Častější je u pacientů s karcinomem prsu, dlaždicobuněčným plicním karcinomem, mnohočetným myelomem, tumory hlavy, krku, děložního hrdla, u pacientů s karcinomem prostaty či lymfomy. Hyperkalcémie související s malignitou (MAH) zpravidla vypovídá o špatné prognóze nádorového onemocnění, které bývá již v pokročilém stadiu. Medián přežití je 3 měsíce, roční přežití 20% [1].

V etiologii MAH rozlišujeme 4 typy [2]. První typ zahrnuje stavy při lokální osteolýze – lokální osteolytická hyperkalcémie (local osteolytic hypercalcemia – LOH), kdy

nacházíme metastatické postižení skeletu s produkcí lokálních působků: interleukinů (IL 1,6), tumor necrosis factoru (TNF), RANKL, prostaglandinu E2 [1,3]. Jako druhý typ v etiologii MAH jmenujeme humorálně podmíněnou hyperkalcémii (humoral hypercalcemia of malignancy – HHM), která je vyvolaná zvýšenou produkcí peptidu podobnému parathormonu (PTHrP). Jde o vůbec nejčastější příčinu MAH. Kostní metastázy u této skupiny chybějí nebo se vyskytují v minimálním množství [4].

Jiná etiologie hyperkalcémie spojené s malignitou je velmi vzácná: patří sem třetí typ MAH způsobený ektopickou produkcí parathormonu a čtvrtý typ MAH se zvýšenou produkcí kalcitriolu, k čemuž dochází u některých lymfomů [2,3].

Co se týče klinických projevů, hyperkalcémie v rozmezí 2,75–3,0 mmol/l je obvykle asymptomatická, nad 3 mmol/l mohou již být přítomny symptomy (únava, nechutenství, snížení psychomotorického tempa, polydypsie, polyurie), kalcémii nad 3,5 mmol/l hodnotíme již jako těžkou, hodnoty kalcémie okolo 4 mmol/l vedou bez léčby během několika dnů ke smrti. Těžká hyperkalcémie se projevuje nauzeou, zvracením, následně dochází k dehydrataci, hypokalémii, objevují se delirium, ileus, srdeční arytmie, kóma [1].

V léčbě MAH je zásadní odpověď na otázku, zda se podaří ovlivnit základní nádorové onemocnění. Od toho se odvíjí prognóza nemocného a sekundárně i šance na zvládnutí hyperkalcémie. V taktice okamžité léčby hyperkalcémie je základním opatřením dostatečný přísun tekutin nemoc-

nému, doporučuje se podat okolo 3–6 litrů za 24 hodin. Výhodné je použití fyziologického roztoku, jelikož sodík snižuje reabsorpci kalcia, a tím zvyšuje kalciiuriu [3]. Hydratace je nutným opatřením, ale sama hydratace plným fyziologickým roztokem sníží hladinu kalcia pouze o 0,2–0,4 mmol/l [1]. Dalším základním prvkem okamžité léčby hyperkalcémie je podání bisfosfonátů, které se aplikují intravenózní infuzí. Aplikovat lze po několika dnech klodronát 300 mg denně nebo v jednorázové aplikaci až 1 500 mg, dále lze jednorázově použít pamidronát 60 až 90 mg, ibandronát 6 mg nebo zoledronát 4 mg. Efekt nastupuje za 24–48 hodin, přetrvává několik dnů až týdnů. Bisfosfonáty lze podávat také v perorální formě (klodronát, ibandronát). Tato forma podání je spojena s nižší biologickou dostupností léčiva, s vyšším výskytem gastrointestinálních nežádoucích účinků (iritace žaludeční sliznice, průjemy) a s nižší compliance pacienta [5]. Podání bisfosfonátů je třeba pečlivě zvažovat, neboť mají určité nežádoucí účinky, patří k nim i akutní selhání ledvin. Efekt bisfosfonátů je navíc v případě HHM pouze krátkodobý. Pokud je hyperkalcémie podmíněna účinkem PTHrP na ledvinnou zpětnou reabsorpci kalcia, nejsou bisfosfonáty účinné [2]. U život ohrožující hyperkalcémie se doporučuje podání kalcitoninu, kde je kratší nástup účinku, ale taktéž krátká doba účinku. Samotný kalcitonin však v léčbě MAH není účinný [2]. Dle doporučení SUKL z 30. 8. 2012 je však indikace jeho podání při hyperkalcémii u maligních onemocnění zachována, neboť prospěch převažuje nad riziky léčby.

Obr. 1

Celotělové CT vyšetření

Popis k CT snímku: CT snímek hrudníku, na kterém je patrná lymfadenopatie



Z dalších léků se doporučuje podání kličkového diuretika, neboť furosemid snižuje zpětnou tubulární resorpci kalcia, a tím působí kalciuricky. Je však nutno dbát na náležitou hydrataci pacienta před podáním diuretika. Tímto způsobem léčby, kdy při uspokojivém zavodnění nemocného snižujeme podáním furosemidu vstřebávání natria a kalcia v ledvinách, lze snížit kalcémii o 0,5 až 1,0 mmol/l [3].

Kortikoidy jsou pomocným lékem blokujícím tvorbu kalciotriolu a vstřebávání kalcia ve střevě. Efekt této léčby bývá u pacientů s lymfomy, mnohočetným myelomem, leukemií. Podává se prednison 30–60 mg denně či dexamethason 8 mg denně, eventuálně hydrocortison 120 mg denně po dobu několika dnů. Efekt této léčby nastupuje přibližně za 3 dny [1,2,3].

Experimentálně se používají monoklonální protilátky proti RANKL, osteoprotegerinu či proti PTHrP [2].

Kazuistika

56 letá pacientka si v září 2012 v obou podpažích nahmatala bulky, s podezřením na nádorové onemocnění byla odeslána k onkologovi, který doporučil exstirpaci lymfatické uzliny. V osobní anamnéze udávala pacientka v posledních 6 letech léčbu hypertenze, v posledním půl roce pak léčbu diabetu mellitu II. typu. V minulosti absolvovala nemocná appendektomii a cholecystektomii. Ve farmakologické anamnéze figuroval indapamid, betaxolol a metformin.

Byla provedena exstirpace lymfatické uzliny z pravého nadklíčku, histologicky hodnoceno jako difuzní maligní

lymfom, materiál byl odeslán ještě ke 2. čtení do FN Motol. V rámci stagingu bylo provedeno celotělové CT vyšetření s průkazem lymfadenopatie v oblasti krku, v okolí klíčku a oboustranně v axillách, retroperitoneu a v pánvi. Popsána byla mírně zvětšená slezina. Později bylo doplněno i PET CT s obdobným závěrem.

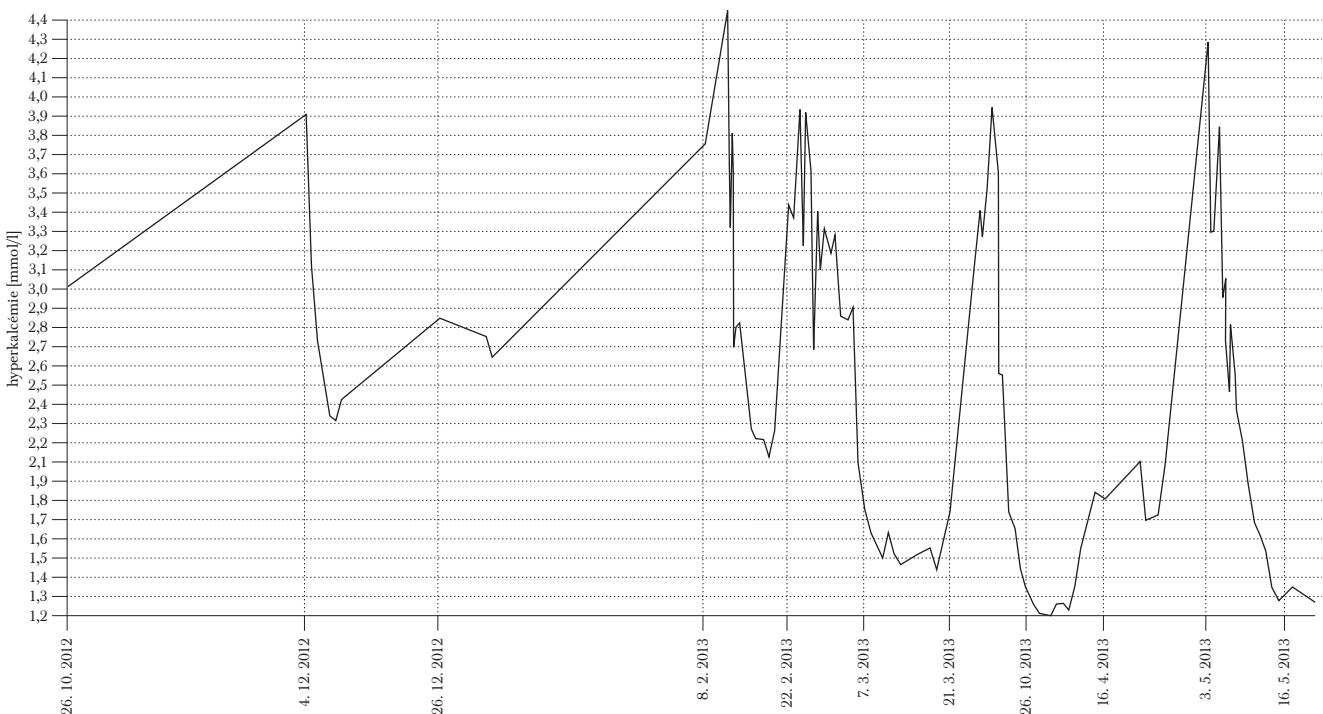
V prosinci 2012 byl pro klinické příznaky lymfomu (progredující lymfadenopatie, pocení) podán nemocné na onkologickém oddělení 1. cyklus chemoterapie CHOP (cyklofosfamid, adriamycin, vinkristin, prednison). Během hospitalizace na onkologickém oddělení byla poprvé zjištěna těžká hyperkalcémie okolo 3,9 mmol/l. Hyperkalcémie byla tehdy zvládnuta infuzní hydratací.

V prosinci 2012 byl získán výsledek 2. čtení histologie lymfatické uzliny, kde je popsán malobuněčný B lymfom typu chronické lymfocytární leukémie (B-CLL/SLL) s poměrně vysokou proliferací, ale v daném materiálu bez známek transformace v lymfom velkobuněčný. Dále byl získán závěr 2. čtení trepanobiopsie kostní dřeně, kde byla taktéž přítomna infiltrace kostní dřeně B-lymfomem. Fenotyp odpovídá výše uvedenému B-CLL/SLL.

Vzhledem k výsledku 2. čtení histologie lymfatické uzliny a trepanobiopsie byla nemocná po prvním cyklu chemoterapie (CHOP) předána do péče hematologů.

Na počátku února 2013 byla pacientka přijata v době chřipkové epidemie na hematologickou část interního oddělení krajské nemocnice pro horečku, byla zjištěna chřipka typu A, podáno antivirotikum (oseltamivir) a již při přijetí byla přítomna hyperkalcémie 3,7 mmol/l. I přes léčbu bis-

Graf 1
Hodnoty hyperkalcémie v mmol/l v jednotlivých dnech



fosfonáty (klodronát i.v.), hydratačními infuzemi a kortikoidy dochází k progresi hyperkalcémie na hodnotu 4,53 mmol/l. U pacientky s těžkou poruchou vědomí bylo poprvé přistoupeno k hemodialýze. Infuzní, farmakologickou léčbou a opakovanými hemodialýzami bylo dosaženo korekce hyperkalcémie, pacientka se probírala k normálnímu vědomí a bylo doplněno další dovyšetření. Proveden byl též endokrinologický screening, kde figurovala nízká sérová hodnota parathormonu s hodnotou méně jak 0,3 pmol/l, nízká hodnota kalcitriolu (22,5 pmol/l). Sérové hodnoty fosforu kolísaly od 0,4 do 2,2 mmol/l a kreatininu od 105 do 174 umol/l.

V zobrazovacích vyšetřeních byla k celotělovému CT a PET CT doplněna mamografie, kde nebyla zjištěna významná patologie, a scintigrafie skeletu, kde taktéž nebylo popsáno metastatické postižení kostí (obr. 1).

K endoskopickému vyšetření zažívacího traktu nebylo vzhledem k únavě a špatné mobilitě pacientky přistoupeno. Z dalších vyšetření byla při imuno elektroforéze bílkovin séra popsána paraproteinémie IgG kappa s přibližnou koncentrací 7 g/l, čemuž odpovídala i imuno elektroforéza močových bílkovin. Diagnostická kritéria myelomu nebyla splněna. Dle rentgenového snímku hrudní, bederní a křížové páteře byla na bočním snímku hrudníku zachycena kompresivní fraktura obratlových těl Th7 a Th12 s klínovitou deformitou obratlů.

Po stabilizaci nemocné byly podávány další cykly chemoterapie, která se komplikovala pancytopenií a febrilní neutropenií s nutností podpurné léčby. Během několikaměsíční hospitalizace pacientky docházelo opakovaně ke skokovým vzestupům kalcémie z pásma normokalcémie k hodnotám, kdy elevace kalcia bezprostředně ohrožovala život nemocné a bylo nutné vedle ostatní léčby přistupovat k hemodialýze a farmakologické léčbě hyperkalcémie. V období těžké hypokalcémie bylo naopak kalcium substituováno.

Nemocné se v období více jak tříměsíční hospitalizace vracejí ataky hyperkalcémie s kvantitativní i kvalitativní poruchou vědomí, opakovaně nastává nutnost léčby infekce u nemocné imunokompromitované při základní nemoci a při podávání chemoterapie. Je zhoršen stav nutrice a vyčerpány psychické a fyzické rezervy pacientky, která jen intemitentně byla schopna chůze v chodítku. Nastupuje orgánové selhávání, difúzní krvácivé projevy a v květnu 2013 exitus letalis. Dle pitevního protokolu byl z makroskopického vyšetření potvrzen obraz maligního lymfomu s infiltrací lymfatických uzlin.

V histologické diagnostice byl dodatečně získán výsledek 2. čtení trepanobiopsie odebrané přibližně 2 týdny před smrtí nemocné, kde je popsána výrazná infiltrace kostní dřevě při velkobuněčném B-lymfomu CD 20-negativním. Obraz odpovídá transformaci B-CLL (Richterův syndrom).

Diskuze

Z výše uvedených laboratorních a zobrazovacích vyšetření jsme usuzovali, že se u pacientky vyskytuje HHM, která souvisí se zvýšenou produkcí PTHrP. Pro tento závěr svědčila nízká hodnota parathormonu v séru, absence kostních metastáz, nízká sérová hodnota kalcitriolu, hyperkalcie (8,61 mmol/den) a přítomnost pokročilého maligního one-

mocnění. Pro HHM je typická i nízká hodnota fosfatémie, jejíž hodnoty jsme u naší pacientky zaznamenali v rozptylu 0,4–2,2 mmol/l. Toto široké rozpětí hodnot si vysvětlujeme přítomností renálního selhávání a prováděním hemodialýzy. Přímé stanovení PTHrP je v České republice obtížně dostupné.

Metody laboratorní a zobrazovací diagnostiky od počátku svědčily pro maligní onemocnění krve tvorby s nepříznivými prognostickými parametry (komplexní cytogenetická přestavba, včetně ztráty tumor supresorového genu p53). Nicméně existovala šance na léčebné ovlivnění základní nemoci alespoň v mezích paliativní léčby. Z tohoto důvodu považujeme použití náročných diagnostických a terapeutických metod u naší nemocné za opodstatněné.

U pacientky byla opakovaně (3x) prováděna trepanobiopsie ve snaze podat co nejučinnější léčbu základního onemocnění, celkem 6x byla podána chemoterapie, jejíž složení bylo několikrát modifikováno dle aktuálního histologického nálezu a dle reakce nemocné na léčbu.

V klinickém obrazu korelovaly psychické poruchy pacientky kvalitativního rázu (anxiozita, dezorientace) a kvantitativního rázu (somnia, sopor až na hranici komatózního stavu) s tíží hyperkalcémie, po korekci kalcémie docházelo k úpravě stavu vědomí. Hodnoty kalcémie během pobytu oscilovaly od extrémně vysokých hodnot k hodnotám v pásmu hypokalcémie, které nemocná tolerovala velmi dobře, přesto bylo přechodně nutné kalcium substituovat. Přesmyk z hypokalcémie k těžké hyperkalcémii následoval během několika dnů, jak je patrné z grafu 1.

Těžkou hyperkalcémií se pouze v počátku onemocnění při prvním cyklu chemoterapie podařilo korigovat infuzní léčbou, při dalších recidivách hyperkalcémie bylo při každé nové atace (celkem 4 ataky) nutno přistoupit minimálně k jedné dialýze a současně k léčbě bisfosfonáty, kortikoidy, infúzní hydratací a furosemidem.

Celkem byla hemodialýza prováděna 15x, použit byl roztok s nízkým obsahem kalcia (1,25 mmol/l). Faktorem, který napomáhal k přechodným snížením kalcémie, byl zřejmě i účinek opakovaných chemoterapií. V literatuře se uvádí, že použití základních léčebných opatření (viz léčba MAH v úvodu) vede k poklesu hladiny kalcémie v prvních 12 hodinách po začátku léčby. Nejnižších hodnot kalcémie bývá dosaženo během prvních 4–7 dnů, kalcium poté setrvává v přibližně normálním rozmezí jeden až tři týdny, kdy vzniká příležitost k léčbě maligního onemocnění, které hyperkalcémií způsobilo [4], je-li to možné.

I přes všechnu snahu se v získaném čase s normální či nízkou kalcémií nepodařilo opakovanými cykly chemoterapie zvrátit nepříznivý průběh základního onemocnění, došlo k transformaci B-CLL/SLL v agresivní maligní lymfom rezistentní na chemoterapii s infaustní prognózou. Paradoxně byla kalcémie v posledních dnech života pacientky nízká (v den smrti pacientky bylo celkové kalcium 1,25 mmol/l).

V literatuře se doporučuje při rozhodování o léčbě pacienta s MAH zhodnotit celkový klinický kontext a cíle léčby u konkrétního pacienta. Při opakovaných recidivách hyperkalcémie refrakterních na předchozí komplexní léčbu je třeba zvážit symptomatický léčebný postup [1]. Lze využít potenciál hospicové péče.

Závěr

Hyperkalcémie je nejčastějším metabolickým paraneoplastickým syndromem, který svými projevy může ohrožit pacienta na životě. Existuje řada léčebných prostředků ke snížení kalcémie, nejdůležitějšími jsou hydratace, kličková diuretika, bisfosfonáty a hemodialýza.

Kazuistika prezentuje průběh diagnostiky a léčby u nemocné s hematologickou malignitou, kde v popředí klinické symptomatologie stály projevy hyperkalcémie. Největší důraz v diagnostice byl kladen na přesné určení základní nemoci, které by umožnilo adekvátní kauzální léčbu a nepřímo zásadní stabilizaci kalcémie. K bezprostřednímu ovlivnění těžké hyperkalcémie byly opakovaně využity

všechny dostupné prostředky. Recidivující hyperkalcémie rezistentní na léčbu však korespondovala s nepříznivým vývojem základního onemocnění.

Literatura

1. Sláma O. Hyperkalcémie u maligních onemocnění. Paliativní medicína a léčba bolesti 2009;2:84–85.
2. Sulková S. Hypokalcémie a hyperkalcémie. Postgraduální medicína 2010;12: 579–583.
3. Broulík P. Hyperkalcémie: na co je třeba myslet a jaká vyšetření provést? Interní medicína pro praxi 2011;13:314–317.
4. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352: 373–379.
5. Paulíková S, Petera J, Paulík A. Metastatické postižení kostí. Postgraduální medicína 2011;13:753–759.

Adherence k SPC přípravku Aclasta®: výsledky neintervenční klinické studie

V. PALIČKA¹, R. KODYM², Z. BORTLIČEK³, Z. ZBOŽÍNKOVÁ³, L. PAVLÍKOVÁ¹

¹Osteocentrum, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta, Karlova univerzita Hradec Králové;

²Novartis, s. r. o., Česká republika; ³Institut biostatistiky a analýz, Masarykova Univerzita, Brno

SOUHRN

Palička V., Kodym R., Bortlíček Z., Zbožínková Z., Pavlíková L.: **Adherence k SPC přípravku Aclasta®: výsledky neintervenční klinické studie**

Cíl: Studie Adherence k SPC přípravku Aclasta® (Adherence To Aclasta® Summary of Product Characteristics (SPC) – ATLAS) hodnotila vliv adherence k léčebným specifikacím uvedeným v souhrnu údajů o přípravku na redukci potenciálních nežádoucích příhod (NP) u pacientů s osteoporózou.

Materiál a metody: Jednalo se o 24měsíční, multicentrickou, neintervenční studii hodnotící pacienty (> 18 let) s diagnózou postmenopauzální nebo glukokortikoidy indukované osteoporózy, u nichž byla indikována léčba kyselinou zoledronovou. Během čtyř následných sledování v průběhu 2 let byly pacientům podány tři infuze kyseliny zoledronové (jednou ročně) v souladu se standardní klinickou praxí. Primární hodnocení zahrnovala procentuální podíl pacientů, u kterých byly dodrženy standardní postupy uvedené v souhrnu údajů o přípravku (SPC), jako je například měření hladiny sérového kreatininu a kalcia, adekvátní hydratace a hodnocení potřeby akutního stomatologického ošetření. Dále byla hodnocena doba infuze kyseliny zoledronové a podávání paracetamolu nebo ibuprofenu. Sekundární hodnocení zahrnovala incidenci nežádoucích příhod (NP), možný vztah mezi nežádoucími příhodami a adherencí k SPC a hodnocení kvality života.

Výsledky: Z celkového počtu 585 pacientů zařazených do studie bylo hodnoceno 569 pacientů. Hladina sérového kreatininu před první, druhou a třetí infuzí byla stanovena u 515 (90,5 %), resp. 252 (85,7 %), resp. 101 (78,3 %) pacientů; hladina kalcia v séru před první, druhou a třetí infuzí byla vyšetřena u 500 (87,9 %), resp. 245 (83,7 %), resp. 102 (79,1 %) pacientů. U všech pacientů byl před každou infuzí posouzen stav hydratace. Téměř všem pacientům byla podávána infuze kyseliny zoledronové po dobu nejméně 15 minut. Pouze několika pacientům byl krátce po infuzi kyseliny zoledronové podán paracetamol nebo ibuprofen. Po první infuzi bylo hlášeno celkem 48 nežádoucích příhod, po druhé infuzi dvě nežádoucí příhody a po třetí infuzi nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody.

Závěr: Výsledky ukazují uspokojivé dodržování pokynů uvedených v souhrnu údajů o přípravku Aclasta®. Incidence nežádoucích příhod byla nízká a dále se snižovala s opakovanými infuzemi kyseliny zoledronové.

Klíčová slova: osteoporóza, adherence k SPC, bisfosfonáty, Aclasta®, studie ATLAS, hodnocení bezpečnosti

SUMMARY

Palička V., Kodym R., Bortlíček Z., Zbožínková Z., Pavlíková L.: **Adherence to Aclasta® (SPC): results of a non-interventional clinical trial**

Aim: The Adherence To Aclasta® Summary of Product Characteristics (SPC) study (ATLAS) evaluated the effect of adherence to treatment specifications provided in SPC in reducing the potential adverse events (AEs) in patients with osteoporosis.

Materials and Methods: This was a 24-month, multicentre, non-interventional study designed in patients (> 18 years) diagnosed with post-menopausal or glucocorticoid-induced osteoporosis indicated to zoledronic acid treatment. During four follow-ups in 2 years, patients were given three infusions of zoledronic acid (once yearly) in accordance with standard clinical practice. Primary assessments were percentage of patients who underwent standard procedures specified in SPC, such as measurement of serum creatinine and calcium, adequate hydration and need for acute dental surgery/treatment. Time of zoledronic acid infusion and administration of paracetamol or ibuprofen were also measured. Secondary assessments were incidence of AEs, possible relation between AEs and adherence with the SPC and the quality of life.

Results: Of the 585 patients enrolled in the study, 569 patients were analysed. Serum creatinine was examined in 515 (90.5 %), 252 (85.7 %) and 101 (78.3 %) patients and serum calcium in 500 (87.9 %), 245 (83.7 %) and 102 (79.1 %) patients before first, second and third infusions, respectively. All the patients were examined for hydration before each infusion. Almost all patients were given zoledronic acid infusion for at least 15 minutes. Only few patients were administered with paracetamol, ibuprofen shortly after zoledronic acid infusion. A total of 48 AEs were reported after the first infusion, two AEs after the second infusion and none after the third infusion.

Conclusion: The results show a satisfactory compliance with instructions specified in Aclasta® SPC. The incidence of AEs was low and decreased on repeated infusion of zoledronic acid.

Keywords: osteoporosis, adherence to Summary of Product Characteristics (SPC), bisphosphonates, Aclasta®, study (ATLAS)

Osteologický bulletin 2014;19(2–3):52–60

Adresa: Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Osteocentrum, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta, Sokolská 581, 500 09 Hradec Králové, e-mail: palicka@lfhk.cuni.cz

Došlo do redakce: 8. 4. 2014

Přijato k tisku: 12. 8. 2014

Úvod

Kyselina zoledronová (Aclasta®) patří do skupiny bisfosfonátů, obsahujících dusík a je schváleným lékem pro léčbu postmenopauzální osteoporózy, Pagetovy choroby, osteoporózy u mužů, glukokortikoidy indukované osteoporózy a prevence klinických fraktur po zlomenině kyčle [1,2]. Souhrn údajů o přípravku (SPC) Aclasta® obsahuje zvláštní upozornění a opatření, která je třeba dodržovat před infuzí kyseliny zoledronové. Kyselina zoledronová je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min, tedy 0,58 ml/s) vzhledem ke zvýšenému riziku selhání ledvin u této populace [3]. SPC proto uvádí, že je třeba sledovat hladinu sérového kreatininu a clearance kreatininu u rizikových pacientů před každou dávkou kyseliny zoledronové [3]. Infuze kyseliny zoledronové by mohla vyvolat přechodnou hypokalcemii v důsled-

ku rychlého nástupu účinku na kostní přestavbu. Proto se pacientům doporučuje dostatečný příjem kalcia a suplementace vitamínu D a vyšetření hladiny kalcia v séru. Před infuzí kyseliny zoledronové u pacientů se souběžně se vyskytujícími rizikovými faktory, zejména u pacientů s nádorovým onemocněním, se doporučuje stomatologické vyšetření, protože osteonekróza čelisti je hlášenou nežádoucí příhodou především u těchto pacientů [3]. Pacienti musí být před podáním kyseliny zoledronové dostatečně hydratováni, což platí zejména pro pacienty s diuretickou léčbou.

Několik klinických studií hlásilo výskyt mírných až středně těžkých nežádoucích účinků, jako jsou horečka, bolesti svalů a kloubů, příznaky podobné chřipce, bolesti hlavy do 3 dnů od první infuze kyseliny zoledronové [4–6]. Riziko těchto nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním paracetamolu nebo ibuprofenu krátce po infuzi jako preven-

Tabulka 1
Přehled jednotlivých vyšetření pacientů a jejich souhlas

Vyšetření	Úvodní (návštěva 1)	Po 6 měsících (návštěva 2)	Po 12 měsících (návštěva 3)	Po 24 měsících (návštěva 4)
Posouzení vstupních kritérií pro studii	X			
Podepsání informovaného souhlasu	X			
Demografické údaje (datum narození, pohlaví, etnická skupina)	X			
Diagnóza	X			
Výška, hmotnost, BMI	X			
Léčba bisfosfonáty	X	X	X	X
případné další léčby	X	X	X	X
Suplementace kalcia/vitamínu D	X	X	X	X
Zaznamenání incidence fraktur	X	X	X	X
Fyzikální vyšetření (TK, TF)	X	X	X	X
BMD (kostní denzitometrie)	X	X	X	X
Podání přípravku Aclasta®	X		X	X
Nežádoucí příhody (NP) a jejich zaznamenání	X	X	X	X
Dotazník Qualeffo	X	X	X	X

V tabulce je uveden přehled návštěv a předepsaných vyšetření. Symbol X znamená, že dané vyšetření nebo hodnocení bylo během příslušné návštěvy provedeno.

NP = nežádoucí příhody; TK = krevní tlak; TF = tepová frekvence; BMD = kostní minerální denzita; BMI = body mass index

ktivním opatřením [7]. Tyto informace jsou sice uvedeny v souhrnu údajů o přípravku, je však důležité vyhodnotit dodržování těchto postupů v každodenní klinické praxi.

Adherenční studie obvykle hodnotí, jak pacienti dodržují předepsanou léčbu, léčebné režimy a pokyny lékaře. K měření adherence pacienta se často používají systémy pro monitorování zdravotních událostí nebo dotazníky pro samostatné vykazování nežádoucích příhod [8]. Tyto údaje jsou spojeny s významnými chybami a zpravidla je nelze plně objektivizovat. Adherenční studie jen zřídka sledují adherence k souhrnu údajů o přípravku ze strany lékaře a to, zda je každá aplikace léku prováděna v souladu s těmito pokyny. Cílem popisované neintervenciční studie Adherence To Aclasta® SPC (ATLAS) bylo stanovit účinek adherence k pokynům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku ze strany lékařů na snižování nebo předcházení riziku potenciálních nežádoucích účinků během léčby kyseliny zoledronové.

Materiál a metody

Uspořádání studie

Jednalo se o 24měsíční, neintervenciční, multicentrickou prospektivní a otevřenou studii, která byla prováděna v České republice. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku > 18 let s diagnostikovanou postmenopauzální osteoporózou nebo glukokortikoidy indukovanou osteoporózou a vysokým rizikem fraktur, u nichž byla indikována léčba kyselinou zoledronovou. Pacienti byli léčeni podle standardní klinické

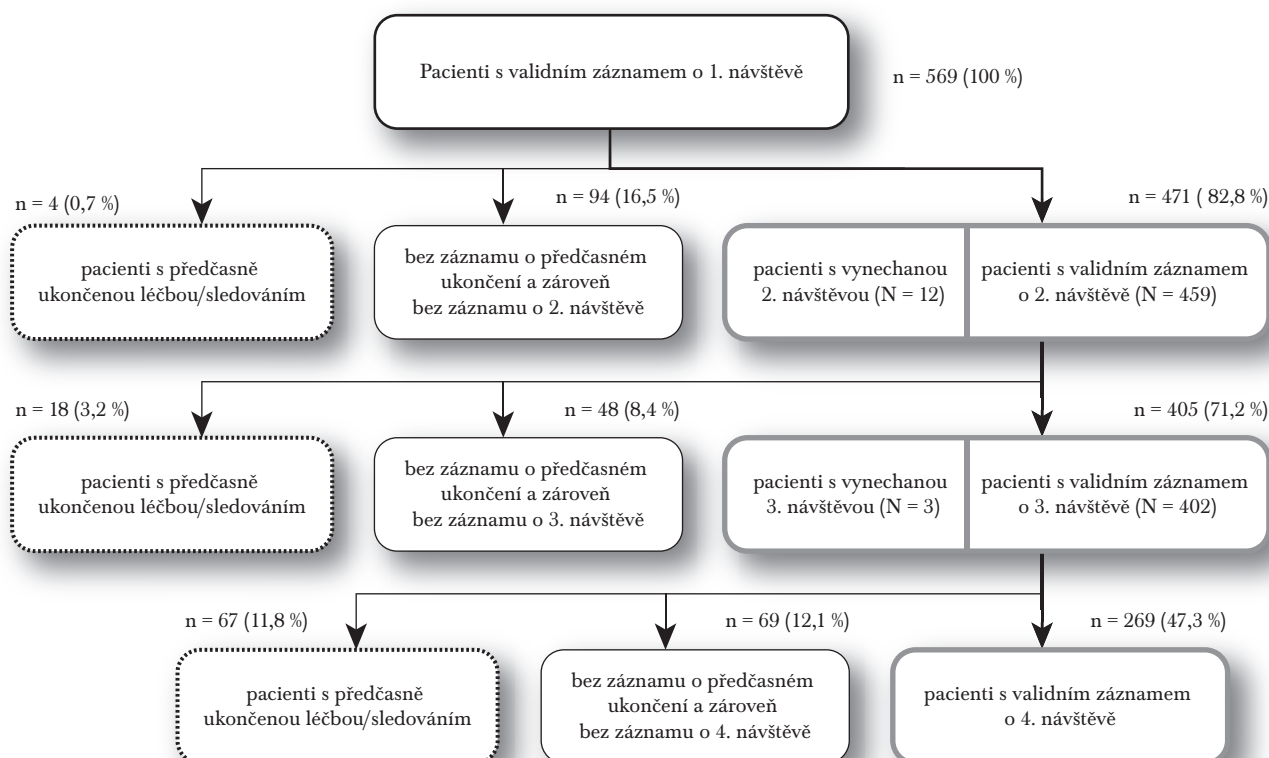
praxe. Lékaři byli vyzváni, aby na základě nejlepšího klinického úsudku identifikovali a realizovali opatření, o nichž

Tabulka 2
Osteoporotické fraktury v anamnéze pacientů

Místo*	N	% všech pacientů	% pacientů s frakturou
Celkem	290	51,0 %	–
Obratel	144	25,3 %	49,7 %
Distální předloktí	93	16,3 %	32,1 %
Proximální femur	41	7,2 %	14,1 %
Paže, klíční kost, lopatka	16	2,8 %	5,5 %
Žebro	13	2,3 %	4,5 %
Kotník	11	1,9 %	3,8 %
Holeň	8	1,4 %	2,8 %
Pánev	7	1,2 %	2,4 %
Prst	5	0,9 %	1,7 %
Zápěstí	3	0,5 %	1,0 %

*V tabulce jsou uvedena pouze místa, která se vyskytla alespoň u tří pacientů.

Obr. 1
Počty pacientů při jednotlivých návštěvách



se domnívali, že přispějí k nejlepšímu výsledku. Kyselina zoledronová byla podána při první návštěvě a mohla být podána znovu při třetí (12 měsíců) a čtvrté návštěvě (24 měsíců). Během druhé návštěvy (6 měsíců) byly pouze zaznamenány anamnestické informace a údaje z vyšetření pacienta. Současně užívané léky a léčebné postupy mimo protokol byly podávány a prováděny na základě uvážení zdravotnického pracovníka. Pacienti s alergií na léčbu bisfosfonáty a pacienti s hypokalciemií byli ze studie vyloučeni.

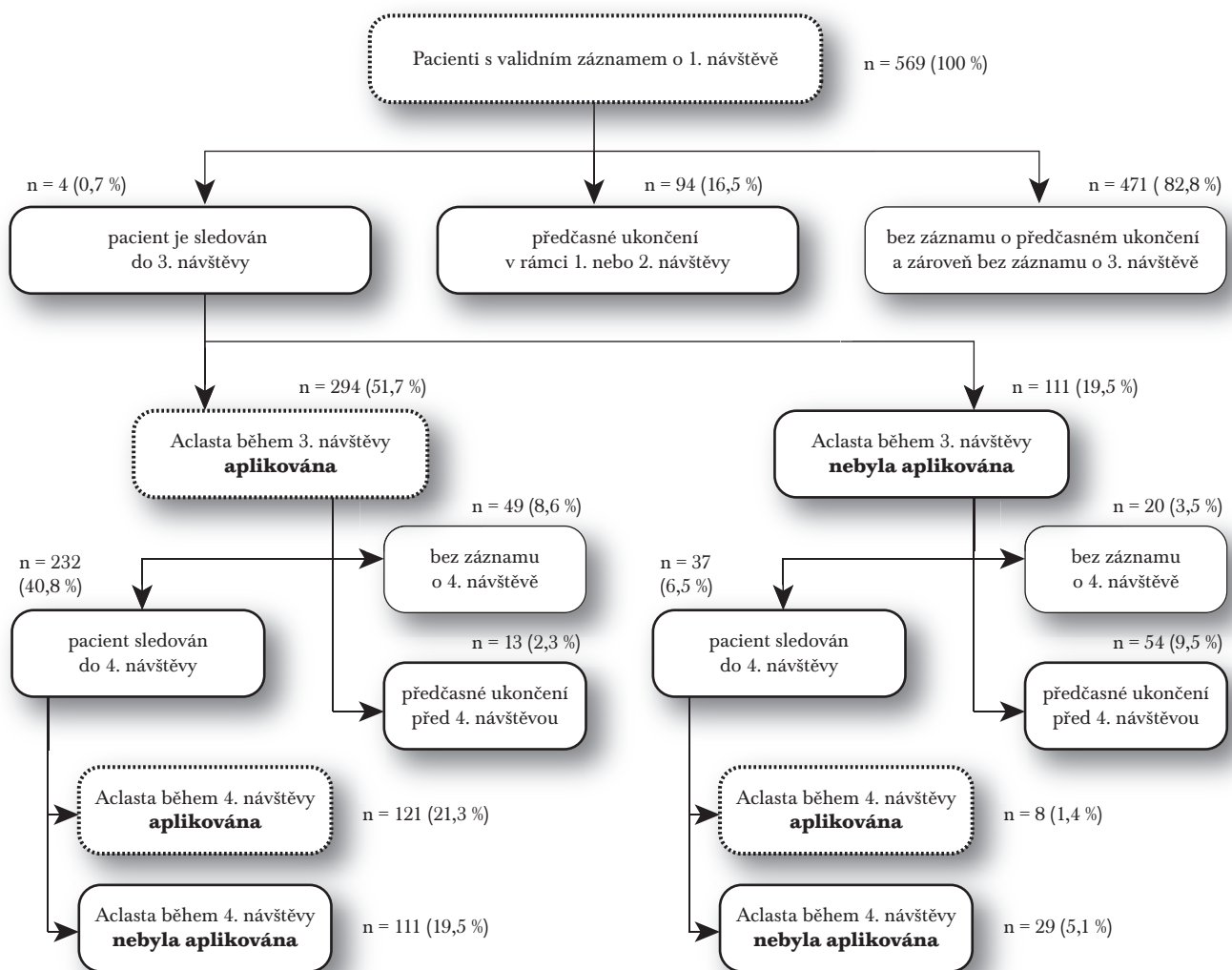
Návštěvy v rámci studie a hodnocení prováděná při každé návštěvě jsou popsány v *tabulce 1*. Údaje o pacientech byly zapsány po rozhodnutí lékaře o léčbě a podle každodenní klinické praxe a v souladu s českými zákony. Pacienti byli vyšetřeni čtyřikrát v průběhu studie. Studie byla provedena v souladu s etickými principy Helsinské deklarace. Všichni pacienti vstupující do studie byli informováni o jejím průběhu i cíli a podepsali informovaný souhlas. Studie je registrována u Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) pod identifikačním číslem 1002110000.

Cíle

Primárním cílem této studie bylo zjištění procentuálního podílu pacientů, u kterých byly dodrženy následující parametry podle SPC přípravku Aclasta®: stanovení hladiny sérového kreatininu a kalcia, zajištění dostatečné hydratace, zjištění potřeby akutní stomatologická operace/ošetření před podáním kyseliny zoledronové, dodržení doby infuze kyseliny zoledronové a podání paracetamolu nebo ibuprofenu krátce po infuzi.

V rámci studie byly hodnoceny následující sekundární cíle: vyhodnocení výskytu a četnosti nežádoucích příhod (NP), možný vztah mezi nežádoucími příhodami a adherencí k SPC a kvalita života posuzovaná během každé kontrolní návštěvy pomocí dotazníku Qualeffo-41 [9]. NP vedoucí k život ohrožujícímu stavu (nebo úmrtí), dočasná nebo trvalá invalidita, těhotenství nebo vrozená anomálie nebo NP vyžadující hospitalizaci pacienta a interní nebo chirurgické ošetření byly považovány za závažné nežádoucí příhody (ZNP).

Obr. 2
Aplikace kyseliny zoledronové při jednotlivých návštěvách



Statistická analýza

Všechny údaje byly sledovány a zpracovávány Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně. Studie byla navržena tak, aby byl získán vzorek o velikosti 600 pacientů. Byla použita analýza s optimální statistickou silou na hladině statistické významnosti $\alpha = 0,05$. Demografické údaje a výsledky pacientů byly prezentovány pomocí popisné statistiky. Porovnání celkového skóre z dotazníku Qualleffo-41 mezi první návštěvou a následnými kontrolními návštěvami bylo provedeno pomocí Friedmanova testu. Všechny výsledky byly interpretovány popisným způsobem.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 585 pacientů. Po úvodním vyšetření bylo ze studie vyloučeno 16 pacientů (2,7 %; u 11 pacientů nebyly k dispozici úplné údaje o prvním následném sledování a pět pacientů nesplnilo diagnostická kri-

teria). V období mezi únorem 2010 a dubnem 2011 bylo tedy do studie zařazeno celkem 569 pacientů ve 23 centrech. První, druhé, třetí a čtvrté následné sledování dokončilo celkem 569 (100 %), resp. 471 (82,8 %), resp. 405 (71,2 %), resp. 269 (47,3 %) pacientů. Data pacientů jsou shrnuta na obr. 1 a 2.

Z 569 pacientů mělo 455 (80 %) pacientů postmenopauzální osteoporózu a většina pacientů (93,3 %) byly ženy. Průměrný věk pacientů činil 69 roků. 438 pacientů (77,0 %) bylo léčeno bisfosfonáty již před vstupem do studie (165 pacientů alendronátem; 153 pacientů ibandronátem a 55 pacientů risedronátem). Přibližně polovina pacientů ($n = 290$) měla osteoporotickou frakturu před začátkem studie. V tabulce 2 je uveden výskyt osteoporotických zlomenin v anamnéze pacientů.

Hladina sérového kreatininu byla změřena před podáním léku při první, druhé a třetí infuzi u 515 (90,5 %), resp. 252 (85,7 %), resp. 101 (78,3 %) pacientů. Průměrná (minimum–maximum) glomerulární filtrace (eGFR) činila 1,30

Tabulka 3
Adherence k vyšetřením specifikovaným v SPC přípravku Aclasta®

Vyšetření/Hodnocení	První infuze N = 569	Druhá infuze N = 294	Třetí infuze N = 129
Vyšetření sérového kreatininu	515 (90,5 %)	252 (85,7 %)	101 (78,3 %)
Vyšetření sérové hladiny kalcia	500 (87,9 %)	245 (83,3 %)	102 (79,1 %)
Není zapotřebí akutní dentální ošetření	564 (99,1 %)	289 (98,3 %)	127 (98,4 %)
Trvání infuze alespoň 15 minut	567 (99,6 %)	292 (99,3 %)	129 (100 %)
Dostatečná hydratace	569 (100 %)	294 (100 %)	129 (100 %)
Podání paracetamolu a/nebo ibuprofenu	168 (29,5 %)	38 (12,9 %)	15 (11,6 %)

V tabulce jsou uvedeny procentuální podíly pacientů, kteří dodržovali různé parametry specifikované v souhrnu údajů o přípravku Aclasta®.

SPC = souhrn údajů o přípravku

Tabulka 4
Vztah mezi doporučeným postupem podle SPC a výskytem nežádoucích účinků ($n = 471$)

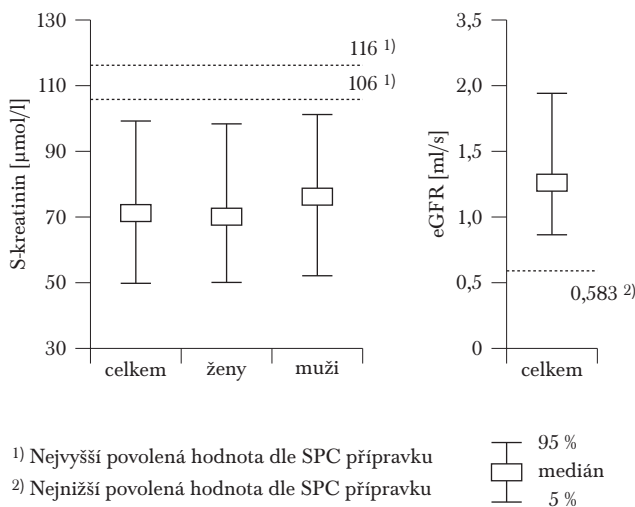
Stav	Pacienti bez NP N = 432	Pacienti s NP N = 39	Fisherův exaktní test, hodnota p
	Splněno N (% pacientů)	Splněno N (% pacientů)	
Vyšetření hladiny sérového kreatininu	398 (92,1 %)	34 (87,1 %)	0,355
Vyšetření kalcia	393 (91,0 %)	36 (92,3 %)	0,999
Není zapotřebí akutní stomatologická operace nebo ošetření	428 (99,1 %)	38 (97,4 %)	0,352
Doba trvání infuze alespoň 15 minut	430 (99,5 %)	39 (100 %)	0,999
Dostatečná hydratace	432 (100 %)	39 (100 %)	–

Procentuální podíl pacientů (kteří absolvovali alespoň dvě návštěvy) s výskytem, resp. bez výskytu NP ve vztahu k plnění podmínek uvedených v souhrnu údajů o přípravku.

(0,37–3,12) ml/s. Sérová hladina kalcia při první, druhé a třetí infuzi byla měřena u 500 (87,9 %) resp. 245 (83,7 %) resp. 102 (79,1 %) pacientů. Na *obrázku 3* a *4* je znázorněna sérová hladina kreatininu a kalcia před první infuzí kyseliny zoledronové. Všichni pacienti byli podle vyjádření ošetřujícího lékaře před podáním infuze dostatečně hydratováni.

Obr. 3

Hladina sérového kreatininu a vypočtená glomerulární filtrace před první infuzí kyseliny zoledronové. Obrázek znázorňuje sérové hladiny kreatininu v $\mu\text{mol/l}$ a hodnotu eGFR v ml/min společně s popisnými statistikami. eGFR = odhadovaná rychlost glomerulární filtrace.



1) Nejvyšší povolená hodnota dle SPC přípravku
2) Nejnižší povolená hodnota dle SPC přípravku

95 %
medián
5 %

	N	průměr	medián	5–95 %	min – max
S-kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	515	72,8	71,0	0,860; 1,932	0,373; 3,125
- ženy	481	72,4	70,0	50,0; 98,0	38,7; 196,0
- muži	34	77,6	76,0	52,0; 101,0	48,0; 104,4
eGFR [ml/s]	511	1,298	1,257	0,860; 1,932	0,373; 3,125

U více než 90 % pacientů nebylo zapotřebí akutní stomatologické ošetření. Téměř všem pacientům byla infuze podávána po dobu nejméně 15 minut. Po první, druhé a třetí infuzi byl podán paracetamol nebo ibuprofen 29,5 %, resp. 12,9 %, resp. 11,6 % pacientů. 468 pacientů (82,2 %) bylo dodrženo všech šest výše uvedených parametrů (*tabulka 3*). Naproti tomu při první infuzi kyseliny zoledronové u 34 pacientů nebyly dodrženy dvě základní podmínky (vyšetření hladiny sérového kreatininu a kalcia).

Před zahájením studie užívalo suplementaci kalcia a vitamínu D celkem 541 (95 %) pacientů. Při druhé návštěvě užívalo 441 (96,1 %) pacientů suplementaci kalcia a 448 (97,6 %) pacientů suplementaci vitamínu D. Podobně při třetí návštěvě užívalo 390 (97,0 %) pacientů suplementaci kalcia a 398 (99,0 %) pacientů suplementaci vitamínu D. Počet pacientů, kteří užívali suplementaci kalcia [265 (98,5 %)] a vitamínu D [267 (99,3 %)] navíc k léčbě kyselinou zoledronovou byl vysoký i při poslední návštěvě.

Po první infuzi kyseliny zoledronové bylo hlášeno 48 NP u 39 pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly příznaky podobné chřipce (2,5 %), horečka (vyšší než 38 °C, 1,6 %), myalgie (0,9 %), artralgie (0,7 %) a bolest hlavy (0,5 %). Po druhé infuzi byly hlášeny dvě nežádoucí příhody (syndrom podobný chřipce) a po třetí infuzi nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody. V průběhu studie byla hlášena jedna závažná nežádoucí příhoda (ZNP) (osteoporotická zlomenina tibie); nicméně u této příhody nebylo vysloveno podezření na souvislost s léčbou. Devět pacientů v průběhu studie zemřelo a v žádném z těchto případů neexistovala příčinná souvislost mezi úmrtím a léčbou osteoporózy. Mezi skupinou pacientů s výskytem nežádoucích příhod (NP) a bez výskytu nežádoucích příhod (NP) nebyl zjištěn žádný významný rozdíl související s adherencí k podmínkám uvedeným v SPC (*tabulka 4*). Ve většině případů lékař vyhodnotil vztah mezi NP a infuzí kyseliny zoledronové jako pravděpodobný nebo možný důvod.

Během studie se u 31 pacientů vyskytla nová osteoporotická zlomenina (hodnotu nelze statisticky posoudit kvůli poklesu počtu pacientů mezi návštěvami a existenci období bez sledování před zahájením terapie). Devět pacientů utrpělo osteoporotickou zlomeninu mezi první a druhou ná-

Tabulka 5
T-skóre hodnocených oblastí při jednotlivých návštěvách

Oblast	Návštěva	T-skóre			
		N	Průměr	Medián	5 %; 95 %
Bederní páteř	První návštěva	538	-2,5	-2,7	-4,2; -0,3
	Třetí návštěva	263	-2,2	-2,4	-3,7; 0,3
	Čtvrtá návštěva	152	-2,0	-2,3	-3,5; 0,2
Celá kyčel na nedominantní straně	První návštěva	501	-1,9	-1,9	-3,4; -0,3
	Třetí návštěva	245	-1,8	-1,8	-3,3; -0,5
	Čtvrtá návštěva	133	-1,7	-1,8	-3,1; -0,1
Krček femuru na nedominantní straně	První návštěva	515	-2,2	-2,3	-3,6; -0,8
	Třetí návštěva	244	-2,1	-2,1	-3,5; -0,9
	Čtvrtá návštěva	127	-2,0	-2,0	-3,3; -0,6

vštěvou, nejčastější byla zlomenina distálního předloktí. Pět pacientů utrpělo osteoporotickou zlomeninu mezi druhou a třetí návštěvou; v tomto období byla nejčastější zlomenina distálního předloktí nebo těla obratle. Mezi třetí a čtvrtou návštěvou utrpělo osteoporotickou zlomeninu 17 pacientů, ve většině případů se jednalo o vertebrální frakturu.

Kvalita života byla hodnocena pomocí dotazníku Qualeffo-41 k posouzení subjektivního vnímání bolesti, každodenní aktivity, domácí práce, mobility, volnočasových a společenských aktivit, vnímání celkového zdravotního stavu a nálady. Medián (5., 95. percentil) celkového skóre činil 50 (20, 88) při první návštěvě, 35 (15, 66) při druhé návštěvě, 34 (13, 66) při třetí návštěvě a 37 (15, 81) při čtvrté návštěvě (obrázek 5).

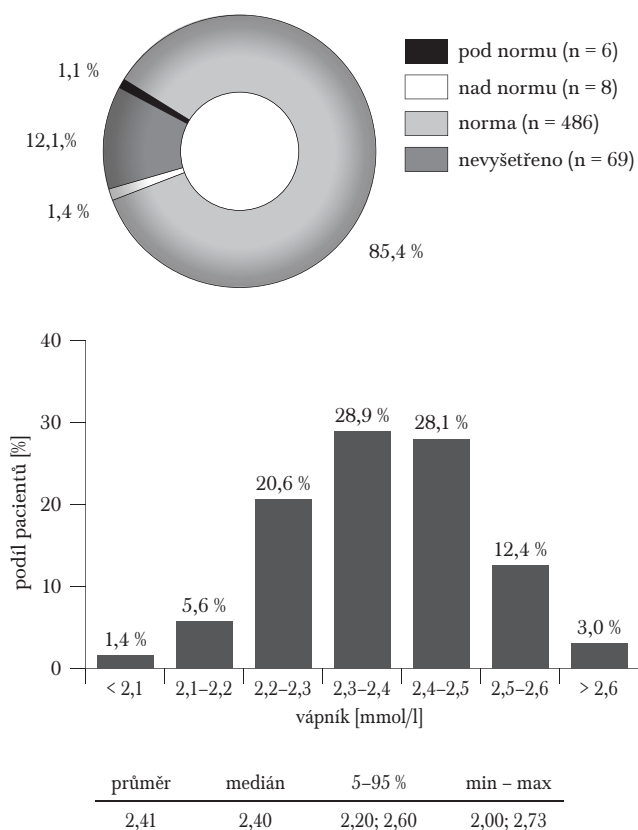
BMD byla vyšetřena u 279 pacientů při třetí návštěvě a u 162 pacientů při čtvrté návštěvě. Změny T-skóre pro bederní páteř, celou kyčel a proximální femur jsou znázorněny v tabulce 5.

Diskuze

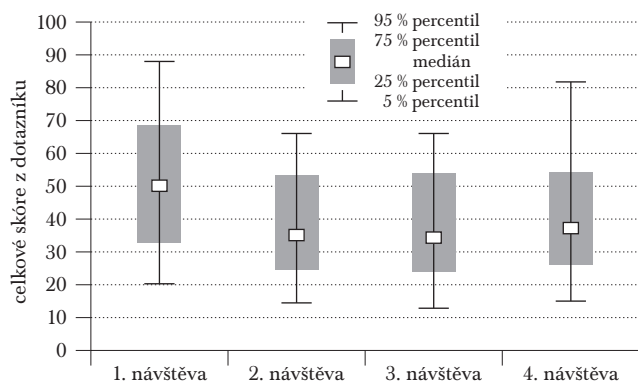
Většina klinických neinterventních studií zaměřených na hodnocení adherence sleduje chování pacientů, jejich spolupráci s lékařem, adherenci k léčebným pokynům a dobu, po kterou pacient dodržuje tato doporučení. Klinické studie jen zřídka sledují adherenci lékaře k souhrnu údajů o přípravku, který poskytuje informace o bezpečném a efektivním použití léků [10]. Adherence k pokynům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku je pro ošetřujícího lékaře povinností. Nedodržení těchto pokynů musí být lékařem hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. SPC přípravku Aclasta® obsahuje zvláštní upozornění a opatření, která je třeba dodržovat před infuzí kyseliny zoledronové. Studie ATLAS je jedna z prioritních studií zaměřených na hodnocení adherence k základním požadavkům pro podání kyseliny zoledronové lékařem u pacientů s postmenopauzální nebo glukokortikoidy indukovanou osteoporózou.

Bisfosfonáty, včetně nitrozilně podávané kyseliny zoledronové, mají potenciál ke zvyšování hladiny sérového kreatininu, které vede ke snížení funkce ledvin; proto je třeba dodržovat hodnocení hladiny sérového kreatininu před infuzí [3,11,12]. Před infuzí bisfosfonátů by pacienti navíc měli být dostatečně hydratováni. Dále se doporučuje vyšetření hladiny sérového kalcia nebo podání 500 mg kalcia dvakrát denně po dobu 10 a více dnů (k zamezení hypokalcemie) [13]. V této studii nebyla při první infuzi kyseliny zoledronové stanovena koncentrace kreatininu v séru přibližně u 10 % pacientů, a přibližně u 10 % pacientů tak nebyla vypočítána hodnota eGFR. Při opakované infuzi po 12 měsících se počet pacientů bez vyšetření renální funkce zvýšil až na 20 %. Podobný trend byl pozorován u měření sérového kalcia. Důležité je také zjištění, že kyselina zoledronová byla podávána i pacientům s hodnotou eGFR nižší než povolená mez, a pacientům s hypokalcemií. Renální dysfunkce nebo hypokalcemie během studie nebyla pravděpodobně spojena s žádným případem závažné nežádoucí příhody (ZNP), vysoké procento non-adherencí k důležitým pokynům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku je však znepokojující. V této studii byla hodnocena hydratace pacienta podle standardního klinického protokolu a pacienti byli

Obr. 4
Hladina sérového kalcia před první infuzí kyseliny zoledronové.
Obrázek 4 (vlevo) znázorňuje podíl pacientů s nižší než normální, normální, a vyšší než normální hladinou kalcia v séru (mmol/l), a dále podíl pacientů, kterým nebyla vyšetřena hladina sérového kalcia.
Obrázek 4 (vpravo) znázorňuje podíl pacientů se sérovou hladinou kalcia v různých rozmezích společně s popisnými statistikami.



Obr. 5
Celkové skóre dotazníku Qualeffo-41 vyplňovaného při jednotlivých návštěvách.
Obrázek znázorňuje medián a 5., 25., 75., a 95. percentil celkového skóre dotazníku Qualeffo-41 při první návštěvě a při následujících kontrolních návštěvách.



podle vyjádření ošetřujícího lékaře před infuzí kyseliny zoledronové dostatečně hydratováni.

Adherence k technickým parametrům podání přípravku byla ve studii vysoká. Doporučuje se, aby délka trvání infuze kyseliny zoledronové nebyla kratší než 15 minut [12]. Výsledky ukazují, že minimální doba pro infuzi přípravku byla ve většině případů dodržena.

Bylo prokázáno, že výskyt symptomů po podání dávky souvisejících s infuzí kyseliny zoledronové může být snížen podáním paracetamolu nebo ibuprofenu [14,15]. V této studii bylo preventivní podání paracetamolu či ibuprofenu nebo podání paracetamolu či ibuprofenu ihned po infuzi provedeno pouze u 29,5 % pacientů při první infuzi, a toto číslo se dále snížilo na cca. 10 % při dalších infuzích. Z parametrů, sledovaných v této studii nelze rozlišit, zda bylo podání paracetamolu nebo ibuprofenu provedeno jako preventivní opatření v souladu se souhrnem údajů o přípravku (SPC), nebo k řešení vzniklých nežádoucích účinků.

Výsledky hodnocení bezpečnosti přinesly zajímavé zjištění o výskytu nežádoucích účinků. I když se po první infuzi objevily mírné nežádoucí účinky potenciálně související s kyselinou zoledronovou, při opakovaném podávání kyseliny zoledronové v příslušných intervalech se počet nežádoucích účinků postupně snížil. Ve studii nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky související s léčbou.

Závěr

Výsledky ukazují pouze uspokojivé dodržování léčebných pokynů uvedených v souhrnu údajů o přípravku Aclasta®. Ve studii nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky související s léčbou. I když rozdíl mezi výskytem nežádoucích účinků a adherencí k požadavkům stanoveným v souhrnu údajů o přípravku nebyl statisticky významný, počet nežádoucích účinků se snižoval s opakovanými infuzemi. Je důležité věnovat výrazně větší pozornost adherenci k SPC.

Poděkování

Autoři si dovoluují vyjádřit svůj dík následujícím pracovníkům a zkušejícím (řešitelům) jednotlivých osteocenter: Ladislav Bortlík (Ostrava), Renata Čápková (Nový Jičín), Eva Dokoupilová (Uherské Hradiště), Vladimír Dvořák (Brno), Lenka Franeková (Praha), Jakub Gorgol, (Ostrava), Pavel Horák (Olomouc), Andrea Houzarová (Jihlava), Petr Hrdý (Zlín), Petr Kasalický (Praha), Irena Kučerová (České Budějovice), Jiří Máslo (Náchod), Petr Němec (Brno), Dagmar Opichalová (Olomouc), Šárka Ožanová (Ostrava),

Jana Rolová (Ostrava), Olga Růžičková (Praha), Aleš Skřivánek (Olomouc), František Šenk (Havlíčkův Brod), Jan Šlesinger (Brno), Miroslav Vdovák (Karlovy Vary), Vít Zikán (Praha) a Lenka Zouharová (Praha) za spolupráci v rámci studie a analýzu dat pro tento článek.

Autoři děkují zaměstnancům společnosti Novartis Healthcare: Srujana Takkallapally a Arvind Semwal za poskytnutí pomoci při psaní tohoto článku a za redakční podporu.

Literatura

1. Ringe JD. Development of clinical utility of zoledronic acid and patient considerations in the treatment of osteoporosis. *Pat Pref Adher* 2010;4:231–245.
2. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032–1045.
3. Aclasta® SPC. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000595/WC500020940.pdf.
4. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–1822.
5. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–1809.
6. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, Papanastasiou P, Ferreira A, Hartl F, Fashola T, Mesenbrink P, Sambrook PN. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253–1263.
7. Hamdy RC. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:321–335.
8. Shi L, Liu J, Fonseca V, Walker P, Kalsekar A, Pawaskar M. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:99.
9. Yilmaz F, Doğu B, Sahin F, Sirzai H, Kuran B. Investigation of responsiveness indices of generic and specific measures of health related quality of life in patients with osteoporosis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2014 [Epub ahead of print].
10. European Commission. A Guideline on Summary of Product Characteristics. Available at http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf.
11. Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K, Orlov-Morozov A, Abrams K, Mesenbrink P, Eriksen EF, Miller PD. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int* 2008;74:641–648.
12. Lambrinouadaki I, Vlachou S, Galapi F, Papadimitriou D, Papadias K. Once-yearly zoledronic acid in the prevention of osteoporotic bone fractures in postmenopausal women. *Clin Interv Aging* 2008;3:445–451.
13. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thürlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19:420–432.
14. Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist* 2005;10:52–62.
15. Wark JD, Bensen W, Recknor C, Ryabitsva O, Chiodo J 3rd, Mesenbrink P, de Villiers TJ. Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. *Osteoporos Int* 2012;23:503–512.

Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 4. července 2014 v Praze

1. Vyhodnocení konference Sekundární osteoporóza v Plzni: Odborná úroveň byla na výborné úrovni, výbor vyslovil poděkování hlavnímu organizátorovi konference, panu doc. Vyskočilovi. Agentura Hillary Consulting předložila závěrečnou zprávu a vyúčtování akce, podle které byla konference mírně zisková, což je při současné situaci potřebné hodnotit jako výrazný úspěch. Předseda SMOS projedná se společností Hillary Consulting způsob převodu patřičné částky ze zisku na účet SMOS.
2. Výbor projednal vědeckou a organizační část připravovaného společného kongresu SOMOK a SMOS ve dnech 25.–27. září 2014 v Horním Smokovci. Výbor schválil návrh odborných bloků, který předložil výbor SOMOK a do předsednictví jednotlivých bloků delegoval:
 1. Liečba osteoporózy: prof. Palička, Dr. Šenk.
 2. Nutričné a metabolické aspekty osteopatií: prof. Bayer, doc. Kutílek.
 3. Kvalita kostí a rizikový profil pacienta s osteoporózou: doc. Vyskočil, Dr. Rosa.
 4. Medzioborová spolupráca v osteologii: prof. Horák, Dr. Kasalický.
 5. Sekundárna osteoporóza: prof. Broulík, Dr. Pikner.

Do diskuzního fóra o odborných a legislativních problémech deleguje výbor prof. Paličku, doc. Vyskočila, Dr. Rosu a Dr. Kasalického.

Výbor odsouhlasil publikaci abstrakt a programu kongresu v Osteologickém bulletinu.
3. Příprava kongresu SMOS a SOMOK v roce 2015: po obsáhlé mailové korespondenci výbor navrhuje, aby se kongres konal v Brně, případně Ostravě – podle technických a finančních možností. Předseda projedná s agenturou BPP.
4. Výbor projednal potřebu aktualizovat znění Doporučených postupů pro léčbu postmenopauzální osteoporózy s tím, že je potřeba především (a) reagovat na změny v lékových možnostech a (b) zpracovat především jasné stanovisko k diagnostice a léčbě bez nutnosti obsáhlých referencí a výsledků studií. Termín: do konce roku 2014.
5. Výbor pověřil Dr. Piknera přípravou edukačních materiálů v elektronické formě.
6. Výbor projednal a vzal na vědomí, že akce „Capture the Fracture“, kterou (s podporou výboru SMOS) v červnu 2014 připravoval Dr. Novosad ve Zlíně, byla pro malý zájem účastníků zrušena.
7. Doc. Vyskočil informoval o technické závadě serveru, na kterém jsou webové stránky SMOS. Výbor vyjádřil naději, že stav se bude co nejdříve normalizovat a požádal doc. Vyskočila o aktivní sledování situace.
8. Výbor konstatoval, že značné části akreditovaných pracovišť pro atestační přípravu v oboru klinické osteologie bude v brzké době končit platnost osvědčení. Předseda osloví Akreditační komisi MZ ČR s žádostí o prověření a prodloužení akreditace.
9. Výbor znovu projednával velmi komplikovanou situaci ve vydávání časopisu Osteologický bulletin. Časopis je v ekonomických problémech (které pomáhá SMOS řešit finanční podporou), ale především v problémech s nedostatkem kvalitních článků a značné neochotě potenciálních autorů přispívat. Ani po obsáhlé diskuzi nedospěl výbor k akceptovatelnému návrhu řešení. Existuje několik variant, z nichž nejhorší je, že by časopis mohl zaniknout. Vedoucí redaktoři a předseda výboru SMOS budou znovu jednat s potenciálními autory, se slovenskými kolegy a případně i s jinými, oborově blízkými časopisy.
10. Prof. Bayer písemně informoval o chystané hloubkové revizi SÚKL na přípravky denosumab, deriváty parathormonu a stroncium ranelát.
11. Výbor projednal informace z členské evidence ČLS JEP a konstatoval, že SMOS má v současnosti celkem 213 členů a členek. Výbor vzal na vědomí změny v adresách členů, jednu změnu příjmení a vzal na vědomí ukončení členství MUDr. Jiřího Nováka. Výbor vyjádřil souhlas se snížením členského příspěvku u členek SMOS, které jsou v současné době na rodičovské dovolené.

17. kongres slovenských a českých osteológov 25.–27. 9. 2014 Horný Smokovec

Odborný program

Témy kongresu:

Kvalita kosti a rizikový profil pacienta s osteoporózou
Medziodborová spolupráca v osteológii
Liečba osteoporózy
Sekundárna osteoporóza
Nutričné a metabolické aspekty osteopatií

ŠTVRTOK 25. 9. 2014

13.00–13.30 SLAVNOSTNÉ OTVORENIE

13.30–14.10 OTVÁRACIE PREDNÁŠKY

Predsedníctvo: prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.
prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.

13.30-13.50
Tatry - história, zaujímavosti, fauna, horolezectvo
P. Barabáš
Bratislava

13.50–14.10

Českí lékaři na Slovensku

Jozef Rovenský¹, M. Bernadič², J. Vajo³, Š. Šutaj³, P. Vitek⁴

¹Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany, ²Lekárska fakulta UK, Bratislava, ³Lekárska fakulta UPJŠ, Košice,

⁴KH FF UPJŠ, Košice; ⁵Štátny archív, Liptovský Mikuláš

14.10–14.55 Odborné sympóziium podporené edukačným grantom firmy Eli Lilly

14.55–15.15 Prestávka

15.15–16.00

**KVALITA KOSTI A RIZIKOVÝ PROFIL PACIENTA S OSTEOPORÓZOU I.
Odborný blok 1A**

Predsedsníctvo: doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.
MUDr. Peter Maresch
MUDr. Jan Rosa
doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.

15.15–15:30

Medzinárodné programy redukcie osteoporotických zlomenín – úvod do problematiky

Peter Maresch
I. ortop.-traumat. klinika, LF UK, UN Bratislava

15.30–15.40

Periprotetická kosť po implantácii TEP koxy

Jozef Vojtaššák^{1,2}, J. Vojtaššák, jr.¹
¹Orthos Paidion, s. r. o, ²Katedra ortopédie, Lekárskej fakulty SZU, Bratislava

15.40–15.50

Rozdielny vplyv liečby osteoporózy na kvalitu trabekulárnej kosti sledovanú pomocou TBS

Martin Kužma, L. Sterančáková, D. Holováčová, P. Jackuliak, Z. Killinger, J. Payer
V. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

15.50–16.00

Kvalita trabekulárnej kosti a jej vzťah k hladine parathormónu u pacientov s primárnou hyperparatyreózou

Adriana Bednárová, M. Kužma, J. Payer
V. Interná klinika LF UK a UN Bratislava

16.00–16.45

Odborné sympóziu podporené edukačným grantom firmy Servier

16.45–17.30

**KVALITA KOSTI A RIZIKOVÝ PROFIL PACIENTA S OSTEOPORÓZOU II.
Odborný blok 1B**

Predsedsníctvo: doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.
MUDr. Peter Maresch
MUDr. Jan Rosa
doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.

16.45–17.00

Hodnocení BMD mužů a vliv posledního doporučení ISCD (2013) na klinickou praxi

Petr Kasalický, J. Rosa, P. Bubeníček
Mediscan Group, s. r. o., DC Mediscan – Chodov, Praha

17.00–17.10

Kinezioterapia u pacientov s osteoporózou – dôležitý faktor zníženia rizika fraktúr

Elena Ďurišová¹, E. Rexová¹, P. Rexa¹, J. Zvarka²
¹Reumatologicko-rehabilitačné centrum, Hlohovec; ²Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

17.10–17.20

Statistická významnosť mutovaných polymorfismů VDR, ESR1, LRP5, OPG, SOST a jejich kombinací z pohledu personalizované medicíny v osteologii

Pavel Novosad¹, P. Hrdý¹, P. Fojtík², R. Richterová², M. Janura⁴, K. Janurová⁵
¹MEDIEKOS LABOR amb., s. r. o, Osteol. akademie Zlín; ²Vzdělávací a výzkumný institut AGEL – pobočka Ostrava-Vítkovice, Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, Ostrava-Vítkovice; ³Vzdělávací a výzkumný institut

AGEL – pobočka Nový Jičín, Laboratoře AGEL; ⁴Katedra přírodních věd v kinantropologii, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého v Olomouci; ⁵Katedra aplikované matematiky, Fakulta elektrotechniky a informatiky, Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava

17.20–17.30

Hodnotenie rizika osteoporotických fraktúr vo vybraných európskych krajinách

Lenka Sterančáková, E. Némethová, Z. Killinger, J. Payer
V. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

PIATOK 26. 9. 2014

08.30–09.30

MEDZIOBOROVÁ SPOLUPRÁCA V OSTEOLÓGII
Odborný blok 2

Predsedenstvo: MUDr. Viera Spustová
MUDr. Soňa Tomková, PhD.
Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
MUDr. Petr Kasalický, CSc.

8.30–8.45

Liečba osteoporózy u pacientov so zlyhaním obličiek – dáta zo slovenských dialyzačných centier

Viera Spustová¹, J. Rosenberger², I. Lajdová¹, L. Wsolová¹
¹Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava; ²FMC – dialyzačné služby, s. r. o., Košice

8.45–9.00

Dia-osteoporóza

Peter Jackuliak, J. Payer
V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

9.00–9.15

Poruchy kostného metabolizmu pri chorobách tráviaceho traktu a pečene

Tomáš Koller, J. Kollerová
V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

9.15–9.30

Manažment kostnej straty navodenej protinádorovou liečbou

Beata Špániková
Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

9.30–10.15

Odborné sympóziu podoporené edukačným grantom firmy Pfizer

10.15–10.35

Prestávka

10.35–11.20

Odborné sympóziu podoporené edukačným grantom firmy Amgen

11.20–12.10

LIEČBA OSTEOPORÓZY
Odborný blok 3

Predsednictvo: prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.
Prof. MUDr. Ivan Rybár, PhD.
prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.
MUDr. František Šenk

11.20–11.35

Periostální novotvorba kostní hmoty při léčení postmenopauzální osteoporózy

Jan Štěpán
Revmatologický ústav, Praha

11.35–11.50

Farmakoterapia osteoporózy z hľadiska gastrointestinálnej tolerancie

Ivan Rybár
Klinika reumatológie, LF SZU a NURCH, Piešťany

11.50–12.00

Sekvenční léčba osteoporózy: naše klinické zkušenosti

Dana Michalská, V. Zikán
3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

12.00–12.10

Osteoanabolická léčba glukokortikoidmi indukovanéj osteoporózy

Kristína Brázdilová¹, D. Čierny¹, Z. Killinger¹, P. Vaňuga², S. Tomková³, P. Masaryk⁴, A. Letkovská⁴, Z. Kmečová⁵, J. Payer¹

¹V. interná klinika LF UK a UN Bratislava; ²Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Lubochňa; ³Interná klinika nemocnice Košice – Šaca, a. s., Košice; ⁴Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany; ⁵II. interná klinika FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

12.10–12.55

Odborné sympóziu podporené edukačným grantom firmy Novartis

12.55–15.00

Obed

15.00–16.15

SEKUNDÁRNA OSTEOPORÓZA
Odborný blok 4

Predsednictvo: MUDr. Zlata Kmečová
MUDr. Peter Vaňuga
Prof. MUDr. Petr Broulík
MUDr. Richard Pikner

15.00–15.15

Popálení a vznik kostních změn (roční sledování)

Rajko Doleček, Z. Němečková-Crkvenjaš, L. Pleva, J. Tvrđík, Z. Švagera
Fakultní nemocnice, Ostrava, Katedra informatiky, Ostravská univerzita

15.15–15.25

Transplantácia pečene a kostná denzita

Zlata Kmečová, J. Vnenčáková, J. Švác, E. Miklošková, M. Škamlová
II. Interná klinika, SZU, FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

15.25–15.35

Diabetes mellitus 2. typu a riziko zlomenin: BMD, tělesné složení a kostní remodelaceIvan Raška, M. Rašková, J. Šoupal, J. Škrha, V. Zikán
3. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

15.35–15.45

Změny denzity kostního minerálu, tělesného složení a biochemických markerů kostní remodelace u pacientek s karcinomem prsu léčených inhibitory aromatázyMária Rašková¹, M. Zimovjanová², J. Příbylová², M. Čabiňáková², L. Petruželka², V. Zikán¹
¹3. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze; ²Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

15.45–15.55

Osteoporóza a graviditaEmőke Šteňová
I. interná klinika, LF UK a Univerzitnej nemocnice, Bratislava

15.55–16.05

Osteopatie u dialyzovaných pacientů-výsledky pilotní průřezové studieLudmila Brunerová^{1,2}, J. Verešová³, P. Ronová³, P. Beranová, I. Rychlík^{1,3}
¹II. interní klinika FNKV a 3. LFUK, Praha; ²Osteologické centrum, Mediscan Euromedic, Praha; ³Dialyzační středisko FMC, FNKV, Praha

16.05–16.15

Čípky s prednisonem jako příčina GIOP u dvou mladých žen s rektální formou ulcerózní kolitidyEva Kundrátová, V. Šmajstrla, L. Bortlík, E. Eberová, P. Falt
BorMed, NZZ, Ostrava-Třebovice

16.15–17.00

Odborné sympóziu podpořené edukačním grantem firmy Teva

SOBOTA 27. 9. 2014

8.30–9.15

Odborné sympóziu podpořené edukačním grantem firmy Takeda

9.15–10.15

NUTRIČNÉ A METABOLICKÉ ASPEKTY OSTEOPATÍ
Odborný blok 5Predsedníctvo: MUDr. Pavol Masaryk, CSc.
Doc. MUDr. Milan Ochodnický, CSc.
Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.
Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.

9.15–9.30

Sarkopénia – súčasné diagnostické možnostiPavol Masaryk, A. Letkovská
Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

9.30–9.45

Opomíjená hypofosfatázieMilan Bayer¹, J. Preis², E. Pařízková¹
¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Dětská klinika FN a LF; ²Oddělení dětské chirurgie a traumatologie, FN v Hradci Králové

9.45–9.55

Význam vitamínu K pre kvalitu kostí a kalcifikáciu mäkkých častí

M Stančíková, J. Rovenský

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

9.55–10.05

Vplyv nutričných faktorov na absorpciu vápnika

Zora Krivošíková

Oddelenie klinickej a experimentálnej farmakoterapie, Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Bratislava

10.05–10.15

Obtíže diagnostiky Pagetovy choroby

Martina Skácelová, P. Horák

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

10.15–10.25

Vplyv vysokotukovej diéty a cvičenia na kostný minerál a kostnú hustotu u samičiek potkanov

Z. Krivošíková

Bratislava

10.25–10.45

Prestávka

10.45–12.00

DISKUSNÉ FÓRUM**Aktuálne odborné a legislatívne problémy v starostlivosti o pacienta s osteoporózou v SR a ČR**

Juraj Payer, S. Tomková, Z. Killinger, P. Maresch, V. Palička, V. Vyskočil, J. Rosa, P. Kasalický

12.00

UKONČENIE KONGRESU

OPOMÍJENÁ HYPOFOSFATÁZIE**M. Bayer¹, J. Preis², E. Pařízková¹**¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Dětská klinika FN a LF; ²Oddělení dětské chirurgie a traumatologie, FN v Hradci Králové

Hypofosfatázie (HPP) je řazena mezi vzácné dědičné choroby s odhadovanou incidencí 1 : 100–300 000. Výskyt lehkých forem bude však zřejmě častější. Nemoc je způsobena inaktivační mutací genu kódujícího tkáňově nespecifickou alkalickou fosfatázou, což vede ke ztrátě funkce, hypomineralizaci kostí a ostatním komplikacím. Hlavním biochemickým nálezem je nízká plazmatická aktivita ALP, s následnou extracelulární kumulací příslušných substrátů (hlavně fosfoetanolaminu v moči a pyridoxal-5'-fosfátu v krvi). Klinická manifestace onemocnění může být velmi variabilní, od porodu mrtvého dítěte při těžké hypomineralizaci skeletu až po izolovanou časnou ztrátu dentice bez dalších příznaků. Liší se také podle věku, v němž se příznaky projevují. Na diagnózu by se mělo myslet u nemocných s nízkou plazmatickou aktivitou ALP, nálezy na skeletu a/nebo symptomatologií neurologickou (křeče, kraniosynostóza), renální (hyperkalcémie, hyperkalciurie, nefrokalcinóza), svalovou (myopatie) či dentální (předčasná ztráta mléčného chrupu). Diferenciální diagnostika zahrnuje některé choroby s častějším výskytem (osteoporóza; osteoarthritis; osteogenesis imperfecta). Diagnózu lze prokázat molekulární analýzou příslušného genu pro kostní/jaterní/renální ALP. Individuální vnímavost genu k mutaci vysvětluje velkou klinickou šíři projevů HPP. Navíc mohou působit další faktory včetně modifikujících genů, které ovlivní různou měrou fenotyp i při téměř genotypu. Těžké formy HPP se dědí autosomálně recesivně, mírnější formy se přenášejí i dominantně. Genetické poradenství při HPP je nelehké při existenci recesivních i dominantních rysů dědičnosti, existenci modifikujících genů a možnosti nekompletní penetrance dominantní alely. Dosavadní zavedené léčebné postupy nejsou jednoznačně úspěšné. Nadějným se jeví nově zkoumané použití rekombinantního enzymu. Připojena je kazuistika s doložením velmi obtížného hojení zlomeniny femuru.

KVALITA TRABEKULÁRNEJ KOSTI A JEJ VZŤAH K HLADINEPARATHORMÓNU U PACINETOV S PRIMÁRNOU HYPERPARATYREÓZOU**A. Bednárová, M. Kužma, J. Payer**¹ Interná klinika LF UK a UN Bratislava

Úvod: Primárna hyperparatyreóza (PHP) vedie k osteoporóze, ktorá postihuje predilekčne kortikálnu kosť. Na trabekulárnu kosť môže účinkovať anabolicky so vzostupom kostnej denzity v oblasti lumbálnej chrbtice, ktorá je ňou preferenčne tvorená. Paradoxne štúdie poukazujú na to, že kvalita trabekulárnej kosti (TBS) u pacientov s PHP môže byť znížená a viesť k častejším vertebrálnym fraktúram.

Cieľ: Retrospektívne zhodnotiť TBS lumbálnej chrbtice (L1-L4) u pacientov s PHP a porovnať ho s kontrolami. Sekundárny cieľ bol analyzovať vzťah hladiny parathormónu (PTH) a kalcia (Ca) s hodnotami BMD a TBS.

Metódy: Súbor tvorilo 20 pacientov s PHP (8 mužov a 12 žien) s priemerným vekom 67 rokov, u ktorých sme stanovovali TBS a porovnali ho so 14 kontrolami (8 žien a 6 mu-

žov) s vekovým priemerom 65 rokov. V skupine s PHP sme analyzovali vzťah hladiny PTH a kalcia k BMD a TBS nepárovým T-testom.

Výsledky: Nepotvrdili sme štatisticky významný rozdiel ani v BMD ani kvalite trabekulárnej kosti u pacientov s PHP v porovnaní s kontrolami (priemerné TBS 1,24 pre PHP versus 1,25 pre kontroly). Obe skupiny však mali TBS znížené pod normu (norma > 1,35). V rámci skupiny pacienti s PHP sme nepotvrdili významnú asociáciu medzi TBS a BMD a hladinami Ca a PTH.

Záver: V našom súbore sme nepotvrdili efekt PTH na kostnú denzitu a kvalitu trabekulárnej kosti. TBS bolo u oboch skupín znížené, čo môže byť dané jeho poklesom súvisiacim s vekom. Z výsledkov nášho malého súboru nevieme záverovať, či je TBS vhodným markerom na stanovovanie kvality trabekulárnej kosti u pacientov s PHP.

OSTEOANABOLICKÁ LIEČBA GLUKOKORTIKOIDMI INDUKOVANEJ OSTEOPORÓZY**Kristína Brázdilová¹, D. Čierny¹, Z. Killinger¹, P. Vaňuga², S. Tomková³, P. Masaryk⁴, A. Letkovská⁴, Z. Kmečová⁵, J. Payer¹**¹V. interná klinika LF UK a UN Bratislava; ²Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Lubochňa; ³Interná klinika nemocnice Košice – Šaca, a. s., Košice; ⁴Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany; ⁵II. interná klinika FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Úvod: Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza je najčastejšou a najzávažnejšou formou sekundárnej osteoporózy. Osteoanabolická liečba teriparatidom je jednou z jej liečebných modalít. Teriparatid je rekombinantný aminoterminálny fragment (1–34) ľudského parathormónu, ktorý má stimulačný efekt na osteoformáciu.

Ciele práce: Primárnym cieľom boli zmeny BMD a kostných markerov po 12 a 18 mesiacoch a sekundárnym prevalencia klinických fraktúr a tolerancia a bezpečnosť liečby.

Pacienti a metódy: Sledovaní boli 276 pacienti (222 žien, 54 mužov, priemerný vek 58,1 roku) s T-skóre < -2,9; alebo jednou a viacerými osteoporotickými fraktúrami, užívajúci glukokortikoidy > 3 mesiace, minimálne 5 mg denne. Všetci boli liečení teriparatidom 20 µg subkutánne s dennou suplementáciou vápnika 500–1000 mg a vitamínu D 400–800 IU. Kostná denzita bola meraná v oblasti lumbálnej chrbtice (L1-4), krčku femuru a total femur pred liečbou a po 12 a 18 mesiacoch denzitometrom Hologic Discovery. Koncentrácie CTx a osteokalcínu boli stanovované vstupne a po 6 a 18 mesiacoch. Na hodnotenie zmien BMD a kostných markerov bol použitý t-test.

Výsledky: Liečba teriparatidom viedla k vzostupu BMD v oblasti total femur (+0,75 % po 12 a +3,48 % po 18 mesiacoch) aj lumbálnej chrbtice (+5,74 % po 12 a +9,15 % po 18 mesiacoch). Terapia viedla aj k významnému vzostupu koncentrácií CTx a osteokalcínu (CTx +167,2 % po 6 mesiacoch, +201 % po 12 mesiacoch, osteokalcín +236,5 % po 6 a +259,5 % po 12 mesiacoch). Bola dobre tolerovaná a bezpečná.

Záver: Osteoanabolická liečba teriparatidom vedie k nárastu kostnej hustoty v oblasti total femur a lumbálnej chrb-

tice a tiež ku zvýšeniu kostných markerov. Zároveň je dobre tolerovaná a bezpečná.

OSTEOPATIE U DIALYZOVANÝCH PACIENTŮ – VÝSLEDKY PILOTNÍ PRŮŘEZOVÉ STUDIE

L. Brunerová^{1,2}, J. Verešová³, P. Ronová³, P. Beranová, I. Rychlík^{1,3}

¹II. interní klinika FN KV a 3. LF UK, Praha; ²Osteologické centrum, Mediscan Euromedic, Praha; ³Dialyzační středisko FMC, FN KV, Praha

Úvod: Metabolické kostní onemocnění (CKD-MBD) se u pacientů s pokročilejší CKD vyskytuje velmi často a obvykle se jedná o projev sekundární hyperparatyreózy (SHPT). Jen malá pozornost je věnována jiným typům osteopatií. Cílem této průřezové studie bylo zhodnotit výskyt a tíži osteoporózy u pacientů s ESRD z jednoho dialyzačního centra.

Metody: Denzitometricky (Lunar Prodigy) a laboratorně (osteomarkery /cross laps, PINP – propeptid kolagenu 1/, 25-OH vitamín D, Ca-P metabolismus) bylo pilotně vyšetřeno 26 pacientů (průměrný věk 66,7 ± 13,4 let) z Dialyzačního střediska FMC. Všichni pacienti byli léčeni vysokoobjemovou online hemodialyzací.

Výsledky: Normální denzitometrický nálezy byly přítomny u 5 pacientů (19 %), pokles minerálové kostní hustoty (BMD) do pásma osteoporózy (T-skóre ≤ -2,5) jsme našli u 10 (38,5 %; průměrný věk 66,7 ± 11 let; 60 % mužů), BMD ostatních pacientů se pohybovala v pásmu osteopenie/snížené BMD (u mužů). Z pacientů s T-skóre ≤ -2,5 byl u 40 % přítomen vysoký kostní obrát (průměr cross laps 2,9 ± 0,2 ug/l, pouze u jednoho výrazná SHPT (PTH 1 064 ng/l, u ostatních PTH v mírně zvýšené 399 ± 15). Výrazné snížení kostního obrátu (obraz „adynamické kosti“) nebylo zjištěno u žádného pacienta. Hladina 25-OH vitamínu D byla pouze u 2 pacientů v pásmu deficitu (pod 50 nmol/l, průměr 40), u ostatních v pásmu normy či insuficience. Všichni pacienti byli léčeni aktivním analogem vitamínu D. Po vyloučení jiných osteopatií se u 9/10 pacientů s nízkým T-skóre jednalo o osteoporózu, ačkoli histologicky nebyl nálezy ověřen.

Závěr: Pilotní studie ukazuje vysokou prevalenci nízké BMD (osteoporózy) u pacientů (zvláště mužů) s ESRD léčených hemodialyzací a naznačuje vhodnost denzitometrického vyšetření u těchto pacientů.

KINEZIOTERAPIA U PACIENTOV S OSTEOPORÓZOU – DŮLEŽITÝ FAKTOR ZNÍŽENIA RIZIKA FRAKTÚR

E. Ďurišová¹, E. Rexová¹, P. Rexa¹, J. Zvarka²

¹Reumatologicko-rehabilitačné centrum, Hlohovec; ²Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Manifestácia osteoporózy závisí aj od faktorov, ktoré možno v priebehu života ovplyvniť. K najdôležitejším rizikovým faktorom patria výživové vplyvy a nedostatočná pohybová aktivita. Už v detstve a dospelovaní možno správnu výživu a fyzickú aktivitu výrazne podporiť utváranie silnej kostry dosiahnutím geneticky naprogramovaného maxi-

ma kostnej hmoty, čím znížime riziko rozvoja osteoporózy a zlomenín.

Fyzická aktivita a gravitácia sú dôležité stimuly pre kostný rast a remodeláciu. Autori prezentujú jednotlivé typy pohybovej aktivity i špeciálne zostavy cvičení pre pacientov s osteoporózou.

Primeraná fyzická aktivita môže pomôcť udržať skeletálnu integritu počas celého života jedinca. Správne zostavené cvičenie zabezpečuje zvýšenie množstva kostnej masy, zlepšuje svalovú silu, pohyblivosť, stabilitu, držanie tela, a tým znižuje incidenciu a závažnosť pádov s redukciami rizika vzniku osteoporotických fraktúr. Pravidelné cvičenie by malo byť samozrejmom a neoddeliteľnou súčasťou komplexnej liečby osteoporózy. Podrobné informácie o kinezioterapii pri osteoporóze sú uvedené v publikácii s CD „Bolesti chrčtice, klbov, kostí a...“, CD obsahuje nahrávky špeciálnych cvičebných zostáv.

Zo všetkých hľadísk je najdôležitejšie, aby kosti boli odolnejšie voči zlomeninám, a práve odolnosť voči zlomeninám je konečným testom pevnosti kosti.

DIA-OSTEOPORÓZA

P. Jackuliak, J. Payer

V. interná klinika, LF UK a UN Bratislava

Úvod: Osteoporóza sa dnes považuje spolu s kardiovaskulárnymi a onkologickými ochoreniami za civilizačnú chorobu, ktorá predstavuje celosvetovo významne narastajúci zdravotný problém. Diabetes mellitus (DM) je ďalšie závažné chronické ochorenie, ktoré v súčasnosti postihuje asi vyše 250 miliónov ľudí na celom svete. Existuje množstvo údajov potvrdzujúcich vysoký výskyt osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus 1. aj 2. typu. U diabetikov 1. typu je dôvod znížená kostná denzita, u diabetikov 2. typu sa vzhľadom na normálnu až vyššiu kostnú denzitu predpokladá porušená mikroarchitektonika kosti.

Cieľ: Zistiť zmeny BMD u pacientov s DM oproti kontrolnej skupine, zhodnotiť kvalitu kosti pomocou Trabecular Bone Score.

Súbor a metodika: Prierezové štúdie v kohortách postmenopauzálnych žien. Súbor tvorilo 207 pacientok s DM a 168 žien bez DM. U všetkých pacientok bola vyšetrená centrálna kostná denzita, parametre glykemickej kompenzácie, hladiny vitamínu D3. Kvalitu kosti sme analyzovali využitím softveru TBS. Na vyhodnotenie sme použili štatistický program MedCalc.

Výsledky: Hodnota BMD bola u DM 1. typu nižšia oproti kontrolnej skupine v oblasti LS (0,71 ± 0,13 g/cm² vs. 0,98 ± 0,13 g/cm²) aj bedra (0,61 ± 0,10 g/cm² vs. 0,81 ± 0,13 g/cm²) (p = 0,007). Pacientky s DM 2. typu mali oproti kontrolnej skupine síce nižšiu BMD (LS 0,91 ± 0,16 g/cm² vs. 0,98 ± 0,13 g/cm²; bedro: 0,79 ± 0,17 g/cm² vs. 0,81 ± 0,13 g/cm²), ale rozdiel nebol štatisticky významný. Pacientky s DM 2. typu mali vyššiu hodnotu BMD (p = 0,01) oproti DM 1. typu (LS 0,91 ± 0,16 g/cm² vs. 0,71 ± 0,13 g/cm²; bedro: 0,79 ± 0,17 g/cm² vs. 0,61 ± 0,10 g/cm²). U pacientok s DM 2. typu je nižšia hodnota TBS (1,185 ± 0,123) oproti kontrolnej skupine (1,259 ± 0,121, p = 0,01). Existuje pozitívna korelácia (r = 0,18) medzi BMD a BMI (p = 0,031).

Záver: U DM 1. typu je výrazne znížená kostná denzita. U DM 2. typu je porušená kvalita kosti pri dobrej BMD. Nová metodika TBS je vhodná prídavná modalita na posúdenie kvality kosti a rizikovosti pacientov s DM 2. typu. Diabetici patria do rizikovej skupiny z pohľadu osteoporózy a fraktúr, preto u všetkých pacientov je indikované denzitometrické vyšetrenie a u DM 2. typu je vhodné doplniť aj hodnotenie kvality kosti metodikou TBS.

HODNOCENÍ BMD MUŽŮ A VLIV POSLEDNÍHO DOPORUČENÍ ISCD (2013) NA KLINICKOU PRAXI

P. Kasalický, J. Rosa, P. Bubeníček

Mediscan Group, s. r. o., DC Mediscan – Chodov, Praha

Problém osteoporózy u mužů v posledních letech nabývá na významu, a proto u řady léků dochází postupně k rozšíření indikace z postmenopauzální osteoporózy (základní indikace) i na další rostoucí skupinu – osteoporózu u mužů.

Pro diagnostiku mužské osteoporózy a indikaci léčby (resp. její úhradu) zůstává nadále zásadním nástrojem celotělová kostní denzitometrie (DXA) a hodnoty T-skóre, vypočtené na základě referenční populace. Oba hlavní celosvětoví výrobci DXA přístrojů (Lunar i Hologic) mají standardně pro hodnocení žen i mužů nastavenou příslušnou sex-specifickou referenční databázi.

V roce 2013 ale došlo k zásadní změně doporučení ISCD, kdy bylo doporučeno i pro muže používat ženskou referenční populaci. Akceptace tohoto doporučení by ale zásadně změnila dosavadní hodnocení BMD mužů, a tedy ev. terapeutický práh.

V dubnu 2014 bylo na DXA pracovišti Mediscan Praha vyšetřeno 1 181 pacientů, z toho bylo 111 mužů. Tito muži byli původně hodnoceni pomocí standardní výrobcem dodávané mužské referenční populace. Pro přepočítání T-skóre dle nového doporučení ISCD byla použita referenční data pro populaci žen. Následně byly porovnány změny v hodnocení a zařazení do kategorií a vliv aplikace tohoto doporučení na možnou terapii. Vzhledem k posunu referenčních křivek ve všech případech byly hodnoty T-skóre lepší, s posunem v kategoriích dle BMD.

Aplikace tohoto ISCD doporučení a porovnání „nového“ T-skóre v tomto případě znamená „zlepšení“ stavu pacienta i při nezměněných absolutních hodnotách BMD, toto může vést k výrazným problémům v klinickém hodnocení pacientů-mužů.

TRANSPLANTÁCIA PEČENE A KOSTNÁ DENZITA

Z. Kmečová, J. Vnenčáková, J. Švác, E. Miklošková, M. Škamlová

II. Interná klinika, SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Zníženie kostnej denzity je častou komplikáciou cirhózy pečene. Etiológia osteoporózy pri chorobách pečene je multifaktorová, závisí od typu základnej choroby pečene a má niekoľko spoločných charakteristík: malabsorpcia živín, minerálov, kalcia, vitamínu D, porucha konverzie vitamínu D, cytokíny, liečba glukokortikoidmi, symptomatický hypogo-

andizmus, sekundárna hypoparthyreóza, genetická predispozícia, pohlavie, fajčenie a alkohol. V súlade s literárnymi údajmi sme potvrdili už v predchádzajúcich prácach zvýšený výskyt zníženia kostnej denzity u pacientov s pečeňovou cirhózou. Včasná diagnostika zníženia kostnej denzity umožňuje včas preventívne a terapeuticky zasiahnuť a zabrániť rozvoju závažných kostných zmien, ktoré vedú k osteoporotickým fraktúram. U mnohých pacientov so závažnou pečeňovou cirhózou je často nevyhnutná transplantácia pečene, ktorá vedie k ešte vyššej akcelerácii kostného úbytku s predominciou vertebrálnych fraktúr, najmä v prvých mesiacoch po transplantácii pečene. Na našom pracovišti vyšetrujeme pacientov nielen pred, ale aj po transplantácii pečene a prvé výsledky po roku od transplantácie pečene uvedieme v našej práci. U pacientov po transplantácii pečene sledujeme kostnú denzitu a výskyt zlomenín s cieľom minimalizovať riziko výraznejšieho zníženia kostnej denzity s následnou redukciou osteoporotických fraktúr.

PORUCHY KOSTNÉHO METABOLIZMU PRI CHOROBYCH TRÁVIACEHO TRAKTU A PEČENE

T. Koller, J. Kollerová

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Správna funkcia tráviaceho traktu a pečene je dôležitou podmienkou na fyziologické fungovanie kostného metabolizmu. Dodávka aminokyselín je zabezpečená nerušeným trávením a vstrebávaním peptidov a aminokyselín a kalciová rovnováha vyžaduje dostatočné množstvo vstrebávaného kalcia. Z chorôb tráviaceho traktu sa najčastejšie stretávame s poruchami kostného metabolizmu u pacientov s celiakiou zistenou v dospelosti, u ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby, pri chronickej pankreatitíde a pri stavoch po resekcii tráviaceho traktu a pankreasu. Poznanie a predvídanie porúch kostného metabolizmu pri týchto stavoch umožní skoré nasadenie preventívnych opatrení a skorú diagnózu závažnejších porúch kostného metabolizmu. Pri chorobách pečene sú najčastejšie postihnutí pacienti s chronickou cholestázou pri primárnej biliárnej cirhóze, alebo sklerotizujúcej cholangitíde, ako aj pacienti s cirhózou pečene. Poznanie porúch kostného metabolizmu taktiež umožní nasadenie preventívnych opatrení. Pacienti, ktorí sú kandidátmi na transplantáciu pečene sú najviac ohrozenou skupinou. Osteoporotické fraktúry v období po transplantácii pečene sú tak časté, že u poruchy kostného metabolizmu je potrebné aktívne vyhľadávať a liečiť. V súčasnosti existujú odporúčania na skrýning porúch kostného metabolizmu u rizikových pacientov s chorobami pečene a tráviaceho traktu. Globálne platí, že je potrebné liečiť najmä základnú chorobu tráviaceho traktu a pečene a substituovať kalcium a vitamín D. Už pri tejto liečbe často dôjde ku úprave kostnej denzity. Pri závažnejších prípadoch sa pridáva aj špecifická liečba na úpravu kostného metabolizmu. Poznatky o liečbe týchto porúch však zväčša vychádzajú z údajov o postmenopauzálny osteoporóze, menšie štúdie sú k dispozícii pri zápalových chorobách čreva, pri cholestázach a cirhóze. Správny manažment týchto chorôb preto vyžaduje medziobdobovú spoluprácu a komunikáciu medzi zúčastnenými špecialistami.

VPLYV NUTRIČNÝCH FAKTOROV NA ABSORPCIU VÁPNIKA

Z. Krivošíková

Oddelenie klinickej a experimentálnej farmakoterapie, Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave

Dostatočný príjem vápnika z potravy je esenciálny pre udržanie jeho homeostázy, a tým aj pre dostatočnú mineralizáciu kosti. Sú doklady o zvýšenom riziku zlomenín krčka femuru u postmenopauzálnych žien s nízkou frakčnou absorpciou vápnika.

Nutričné faktory, ktoré ovplyvňujú absorpciu vápnika v čreve, sú rôzne. Vysoký obsah vlákniny, kyseliny fytovej a šťavelovej v rastlinnej potrave významne znižuje dostupnosť vápnika u vegetariánov. Vysoký príjem alkoholu a kofeínu má tiež negatívny účinok na absorpciu vápnika. Naopak príjem vápnika pozitívne koreluje s príjmom proteínov. Vyšší príjem proteínov zvyšuje transcelulárny transport vápnika v čreve. Mliečny kazeín zabraňuje tvorbe nerozpustných vápenatých solí, a tým zvyšuje rozpustnosť a vstrebateľnosť vápnika.

Údaje o účinku tuku z potravy na absorpciu vápnika sú rozporné. Niektorí autori popisujú pozitívnu koreláciu medzi absorpciou vápnika a príjmom tuku. Na druhej strane bolo publikovaných viacero štúdií, podľa ktorých sa vápnik viaže s tukom vo forme nerozpustných vápenatých solí, a tým sa jeho dostupnosť vo vysokotukovej strave významne znižuje. V poslednom období sa pozornosť upriamuje skôr na zloženie prijímaného tuku než na jeho množstvo. Ukazuje sa, že rozhodujúcim činiteľom by mohlo byť zastúpenie nasýtených (SFA), mono-nenasýtených (MUFA) a poly-nenasýtených mastných kyselín (PUFA). Niektoré štúdie, aj keď nie všetky, naznačujú potenciálny vzťah medzi vyšším príjmom n-3 PUFA a zlepšenými markermi kostného obratu a BMD. Takzvaná „diéta západného typu“ má vysoký obsah n-6 a nízky obsah n-3 PUFA. Zníženie tohoto pomeru v prospech n-3 PUFA by mohlo prispieť k zlepšeniu absorpcie vápnika, a n-3 PUFA by sa tak mohli považovať za významný nutričný faktor v prevencii osteoporózy.

VPLYV VYSOKOTUKOVEJ DIÉTY A CVIČENIA NA KOSTNÝ MINERÁL A KOSTNÚ HUSTOTU U SAMIČIEK POTKANOV S/BEZ OVARIJEKTÓMIE

Z. Krivošíková¹, P. Kramárová², A. Kebis², K. Šteffiková¹, M. Ursínyová¹, I. Uhnáková¹, V. Mašánová¹, M. Šterzel¹, K. Krivošíková³, M. Gajdoš¹

¹Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, ²Fakulta verejného zdravotníctva Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, ³Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

Úvod: Údaje o vzťahu telesnej hmotnosti a osteoporózy sú diskrepantné. Je publikovaných mnoho prác, podľa ktorých so stúpajúcou telesnou hmotnosťou, klesá riziko vzniku a rozvoja osteoporózy a jej komplikácií. Na druhej strane neustále pribúdajú doklady o škodlivom účinku tukového tkaniva na kosť, hlavne z epidemiologických a experimentálnych štúdií.

Cieľ: Vyhodnotiť vplyv zmeny telesnej hmotnosti (BW) indukovanej príjmom vysokotukovej diéty (HFD) a cvičenia

na obsah kostného minerálu (BMC) a kostnú hustotu (BMD) u samičiek potkanov s/bez ovariektómie.

Metódy: Štyridsať osem samičiek potkanov (vek 4 týždne) sme rozdelili do dvoch skupín podľa diéty. V skupine so štandardnou diétou (SD) bolo 16 potkanov a v HFD skupine bolo 32 potkanov. Po 8 týždňoch sme u 8 zvierat v každej skupine vykonali ovariektómiu (Ovx), ostatné zvieratá sa podrobili sham operácii. Ďalších 10 týždňov všetky zvieratá pokračovali v diéte, pričom 8 zvierat s HFD z Ovxa a 8 zvierat s SD zo sham skupiny pravidelne cvičili (1 hod., 20 m/min., 5 dní/týždeň).

Výsledky: Ovxa a HFD zvieratá mali významne vyššie BW, obvod pásu, celkový telesný tuk a plochu kostí. U cvičiacich zvierat v porovnaní s necvičiacimi bolo zvýšenie BMC a tuku nevýznamné, ale bol zistený vyšší nárast BMD. Najvýznamnejší účinok sme pozorovali v túbii, menej výrazný vo femure a chrbtici. Nárast tuku významne pozitívne koreloval s nárastom plochy kosti a s nárastom BMC, pričom nárast BMD významne klesol.

Záver: Nárast hmotnosti viedol k akcelerácii rastu kosti so súčasným zhoršením kvality kosti, hlavne z dôvodu nedostatočnej mineralizácie. Cvičenie čiastočne tieto zmeny zmiernilo, najmä v oblasti túbie.

Finančná podpora:

„Center of excellence of environmental health“, ITMS No. 26240120033, based on the supporting Operational Research and Development Program financed from the European Regional Development Fund.

Projekt SK0020 „Výskum vplyvu metalómov a genetických faktorov na zdravie detí v SR – Centrum medicínskej metalomiky“, financovaný z FM EHP, NFM a štátneho rozpočtu SR.

ČÍPKY S PREDNISONEM JAKO PŘÍČINA GIOP U DVOU MLADÝCH ŽEN S REKTÁLNÍ FORMOU ULCERÓZNÍ KOLITIDY

E. Kundrátová, V. Šmajstrla, L. Bortlík, E. Eberová, P. Falt

Bormed, NZZ, Ostrava-Třebovice

Jsou prezentovány dvě kazuistiky:

JB, nar. 1973 byla od r. 2006 léčena pro ulcerózní kolitidu s postižením rekta intermitentním podáváním čípků s prednisonem v dávce 5–10 mg denně. Po třech letech užívání byl zachycen pokles kostní denzity na femuru o 14 % a na páteři o 12 % – hodnoty Z sk. byly sníženy významně pod věkovou normu, dosahovaly stupně osteoporózy. Po změně léčby se kostní denzita významně zlepšila.

IA, nar. 1968 byla léčena pro stejnou diagnózu čípků s prednisonem v dávce 5–10 mg denně od r. 2002. Kostní denzita po sedmi letech klesla o 16 % na femuru a o 17 % na páteři. Hodnoty byly sníženy pod věkovou normou, v pásmu osteopenie. Po vysazení kortikoidních čípků se denzita upravila na normální hodnoty.

Referovány kazuistiky dvou premenopauzálních žen s ulcerózní kolitidou s postižením rekta – kortikoidy byly podávány nepravidelně ve formě magistraliter čípků po dobu tří, resp. šesti let. Přes preventivní podávání vápníku a vitamínu

Došlo k výraznému poklesu kostní denzity. Po vysazení se kostní denzita upravila prakticky na původní hodnoty.

Při léčbě proktitidy je lékem volby topický mesalazin. Při jeho neefektivitě jsou další léčebné možnosti omezené – používají se mj. čípky s obsahem prednisonu s předpokladem menší resorpce kortikoidů rektální sliznicí oproti jejich systémovému podání. Negativní vliv na skelet je přesto i při této formě léčby třeba brát v úvahu.

ROZDIELNY VPLYV LIEČBY OSTEOPORÓZY NA KVALITU TRABEKULÁRNEJ KOSTI SLEDOVANÚ POMOCOU TBS

M. Kužma, L. Sterančáková, D. Holováčová, P. Jackuliak, Z. Killinger, J. Payer

V. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

Úvod: Kvalita kosti je významným determinantom kostnej sily, prediktorom fraktúry ako aj ukazovateľom efektu liečby. Metódou stanovenia kvality kosti je aj trabekulárne kostné skóre (TBS), ktoré analyzuje textúru DXA skenu lumbálnej chrbtice.

Cieľ práce: Stanovenie efektu liečby stroncium ranelátom (SRn), denosumabom (DMAB) a teriparatidom (TPT) na TBS a porovnanie s efektom na BMD.

Metódy: Analýza 3 liečebných modalít u pacientov Osteocentra V. internej kliniky. Všetci pacienti boli bez prechádzajúcej liečby osteoporózy. TBS stanovené z DXA skenov L-chrbtice bolo stanovené pomocou softvéru TBS INsight®. Z laboratórnych parametrov kostného statusu sme stanovovali CTx a osteokalcín (OC). Všetci pacienti boli suplementovaní štandardnou dávkou (800 IU/day) 25-OH-D3 a kalcia (1 000 mg/deň).

Výsledky: Celkovo bolo zaradených 245 pacientov (SRn: N = 113; priemer. vek 72 r.; DMAB: N = 74; 71,7 r.; TPT: N = 58; 76,2 r.). Po 1. roku došlo v SRn skupine k vzostupu BMD o 4,8 % (p < 0,007) vs. 0,5 % (NS) vzostup TBS; Skupina DMAB: BMD + 3,8 % (p = 0,003) vs. TBS +2,43 % (p = 0,001); Skupina TPT: BMD +2,05 % (NS) vs. TBS +3,1 % (p = 0,03). Po 2. roku liečby: skupina SRn: BMD +6,5 % (p < 0,001) vs. TBS +2,5 % (NS); Skupina TPT: BMD + 5,9 % (NS) vs. TBS +6,1 % (NS). Pozitívnu koreláciu medzi TBS a BMD sme potvrdili v TPT skupine (R = 0,544; p = 0,0001).

Záver: V tejto analýze sme potvrdili pozitívny efekt všetkých troch modalít na BMD a TBS s významným vzostupom v TPT a DMAB skupine. Vzťah TBS a BMD sme zaznamenali len pri osteoformačnej liečbe. TBS sa zdá byť dostatočným ukazovateľom vplyvu liečby na kostnú mikroarchitektúru a spolu s BMD prináša komplexný pohľad na skutočný kostný status.

MEDZINÁRODNÉ PROGRAMY REDUKCIE OSTEOPOROTICKÝCH ZLOMENÍN – ÚVOD DO PROBLEMATIKY

P. Maresch

I. ortop.-traumat. klinika, LF UK, UN Bratislava

Na potrebu skvalitnenia prevencie primárnych a sekundárnych osteoporotických zlomenín upozorňujú demografické, epidemiologické a v neposlednom rade aj ekonomické

údaje, ktoré zaznamenávajú stúpajúcu tendenciu týchto ukazovateľov celosvetovo.

So snahou o zlepšenie situácie v tejto oblasti vznikla pod záštitou IOF pracovná skupina – Fracture working group, ktorá vypracúva doporučenia a možnosti ich implementácie do klinickej praxe cestou programu Capture the Fracture a jej konkrétnou formou – Fracture Liaison Services (FLS).

Jedná sa o realizáciu širokého spektra opatrení, ktorých cieľom je predovšetkým redukcia výskytu sekundárnych alebo následných osteoporotických zlomenín.

Nevyhnutnou podmienkou úspešného zvládnutia tohto ambiciózneho programu je multidisciplinárna spolupráca zainteresovaných medicínskych odborov, občianskych iniciatív a samozrejme samotných pacientov.

SARKOPÉNIA – SÚČASNÉ DIAGNOSTICKÉ MOŽNOSTI

P. Masaryk, A. Letkovská

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Ludské svaly podliehajú neustálym zmenám. Po 50. roku svalová hmota klesá rýchlosťou 1–2 %/rok, svalová sila ešte rýchlejšie – 1,5–3 %/rok. Pojem sarkopénia bol prvý krát použitý v roku 1988 pre znížené množstvo svalovej hmoty. S rozširovaním poznatkov boli potom zavedené aj ďalšie pojmy ako myopenia a dynapénia, pričom stále panuje určitá nejednotnosť definícií. EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) v roku 2010 navrhla definíciu sarkopénie ako syndrom charakterizovaný progredujúcou generalizovanou stratou skeletálnej svalovej hmoty a sily, ktorý môže viesť k rôznym dôsledkom ako fyzická neschopnosť, zhoršená kvalita života a smrť. Patrí do skupiny geriatrických syndromov ako sú kachexia a syndrom slabosti (frailty syndrome). Prevalencia sarkopénie je vo veku 60–70 rokov 5–11 %, vo veku nad 80 rokov je to už 11–50 %. Vzhľadom k tomu, že sarkopénia je prejavom starnutia, často sa spája s osteopéniou. Sarkopénia však vedie k zvýšenému riziku zlomenín aj nepriamo, a to zvýšením rizika pádov. EWGSOP navrhla rozdelenie sarkopénie na primárnu (vekom podmienenú) a sekundárnu (v dôsledku iných ochorení) a rozlišovanie troch základných kategórií: presarkopénia, sarkopénia a závažná sarkopénia. Na diagnostické účely sa testujú v súčasnosti viaceré metodiky, pre klinickú prax je ich význam však obmedzený. EWGSOP doporučuje v klinickej praxi nasledovné: pre hodnotenie svalovej hmoty: bioimendančnú analýzu, DXA, antropometriu, pre hodnotenie svalovej sily: silu úchopu, pre hodnotenie svalovej funkcie: svalové testy zamerané na rýchlosť chôdze, tandémový postoj, či vstávanie zo stoličky (SPPB-Short Physical Performance Battery). V DXA metodike sa zaviedol pojem SMI (skeletal muscle mass index), ktorý sa však definuje rôzne ako svalová hmota/hmotnosť tela × 100, alebo ako svalová hmota končatín/výška². Okrem toho existujú jednoduché dotazníky (SARC-F, FRAIL), uľahčujúce skrining. Zjednodušene sa dá povedať, že pri poklese svalovej hmoty pod 2 SD mladých osôb a poklese rýchlosti chôdze pod 0,8 m/s možno hovoriť o klinickej diagnóze sarkopénie. Diagnostika závažnosti sarkopénie zvyšuje presnosť predikcie pádov a tým aj zlomenín. Prevenciou sarkopénie je dostatočný príjem bielkovín, rezistované cvičenie

a vitamín D. V léčbě sa experimentálne skúšajú pohlavné hormóny, rastový hormón, ACE inhibítory, aktivín receptora IIB (ActRIIB) a inhibícia myostatínu.

SEKVENČNÍ LÉČBA OSTEOPORÓZY: NAŠE KLINICKÉ ZKUŠENOSTI

D. Michalská, V. Zikán

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

Teriparatid stimuluje kostní novotvorbu a má osteoanabolické účinky na kostní hmotu. Antiosteoresorpční léky, jako jsou aminobisfosfonáty, selektivní modulátory estrogenových receptorů nebo denosumab inhibují osteoresorpci a zvyšují denzitu kostního minerálu (BMD). Sekvenční léčba teriparatidem s antiresorpčními léky je v současné době nejúčinnější možností, jak zlepšit množství a kvalitu kostní hmoty. Cílem naší práce bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost sekvenční léčby teriparatidem u pacientů s těžkou a glukokortikoidy indukovanou osteoporózou.

Metody: U pacientů byly hodnoceny změny BMD v bederní páteři a proximálním femuru metodou DXA před zahájením léčby teriparatidem, po jejím ukončení a dále v ročních intervalech během následné antiosteoresorpční léčby. Biochemické markery kostní remodelace N terminální propeptid prokolagenu typu I (PINP) a C-terminální peptid kolagenu I (CTX) byly kontrolovány v ročních intervalech. Všichni pacienti byli substituováni vitamínem D (1 000 až 2 000 IU) a vápníkem (500–1 000 mg denně). Po celou dobu byla sledována incidence klinických zlomenin. Naše předběžné výsledky svědčí pro účinnost sekvenční léčby z hlediska udržení nárůstu BMD, zejména v bederní páteři bez ohledu na užitou antiosteoresorpční léčbu. K interindividuální variabilitě změn BMD při léčbě teriparatidem mohou přispívat další rizikové faktory, zejména omezená mobilita.

Závěr: Antiosteoresorpční léčba účinně brání úbytku BMD po předchozí léčbě teriparatidem a pacienti by měli být k této léčbě dostatečně motivováni. U pacientů s omezenou mobilitou a při pokračující dlouhodobé léčbě glukokortikoidy může být odpověď BMD na dlouhodobou léčbu snížena. K ověření účinnosti případného opakování léčby teriparatidem ale zatím chybí potřebné klinické studie.

STATISTICKÁ VÝZNAMNOST MUTOVANÝCH POLYMORFISMŮ VDR, ESR1, LRP5, OPG, SOST A JEJICH KOMBINACÍ Z POHLEDU PERSONALIZOVANÉ MEDICÍNY V OSTELOGII

P. Novosad¹, P. Hrdý¹, P. Fojtík², R. Richterová³, M. Janura⁴, K. Janurová⁵

¹MEDIEKOS LABOR amb., s. r. o, Osteol. akademie Zlín; ²Vzdělávací a výzkumný institut AGEL – pobočka Ostrava-Vítkovice, Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, Ostrava-Vítkovice; ³Vzdělávací a výzkumný institut AGEL – pobočka Nový Jičín, Laboratoře AGEL; ⁴Katedra přírodních věd v kinantropologii, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého v Olomouci; ⁵Katedra aplikované matematiky, Fakulta elektrotechniky a informatiky, Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava

Cíl práce: Byly zkoumány jednotlivé četnosti polymorfismů a jejich kombinace v definovaných skupinách probandů. Cílem práce bylo posouzení možnosti matematické predikce metabolických poruch kostní tkáně a určení četnosti zastoupení vybraných polymorfismů.

Klinická charakteristika souboru: Jedná se o soubory s primární osteoporózou, resp. osteopenií, kde byl postupně vyšetřován udaný počet, typy a kombinace polymorfismů. Ze souboru byli vyloučeni probandi se sekundární osteoporózou, resp. medikací poškozující skelet, byla vyšetřována ženská populace od 45 do 79 let věku.

Vyšetřované soubory a definované polymorfismy: V souborech vyšetřovaných v časovém intervalu let 2011–2013 pro osteopenii a osteoporózu jsme se zabývali polymorfismy: VDR-BsnI (G > A), ESR1-(PvuII(T > C) LRP5-(Val667Met) LRP5-(AlaI330Val), OPG (1181G > C), SOST (10565ins/delGGA). V samostatném souboru (n = 780) bylo zkoumáno složení podle typu Apo E.

Vyšetřované osoby byly rozděleny do souborů:

- I. (n = 2127): polymorfismy VDR, ESR1,
- II. (n = 1624): polymorfismy VDR, ESR1, LRP5 (Val667Met), LRP5(AlaI330Val),
- III. (n = 457): polymorfismy VDR, ESR, OPG, SOST,
- IV. (n = 780): podle typu Apo E,
- V. (n = 80): kontrolní soubor bez výskytu polymorfismů, známek osteoporózy

Tyto soubory byly hodnoceny samostatně. K výpočtu se použil soubor VI

VI. (n=283). Vyšetřované kombinace polymorfismů

Samostatně: VDR (n = 4), ESR1 (n = 14), OPG (n = 34), SOST(n = 48).

Dvojice: VDR + ESR1 (n = 2), VDR + OPG (n = 16), VDR + SOST (n = 5), ESR1 + OPG (n = 9), ESR1 + SOST (n = 14).

Vícečetné kombinace: VDR + ESR1 + OPG (n = 5), VDR + ESR1 + SOST (n = 1), PG + SOST +VDR (n = 3), OPG + SOST + ESR1 (n = 2), VDR + ESR1 + SOST + OPG (n = 1).

Tabulka 1
Významné rozdíly mezi měřenými skupinami

Parametr	Významné rozdíly
BMD L1-L4	2 × 8*, 3 × 8*, 6 × 8*, 7 × 8†
BMD – fem. neck	1 × 6*, 2 × 6*, 3 × 6*, 4 × 6*, 6 × 7†, 1 × 8*, 2 × 8**, 3 × 8**, 7 × 8†
CTx	3 × 7†, 4 × 7†
PTH	3 × 8*
Ca	5 × 8†

Legenda: 1 – ESR; 2 – OPG; 3 – SOST; 4 – VDR, OPG; 5 – ESR, OPG; 6 – ESR, SOST; 7 – OPG, SOST; 8 – CONTROL;

** p < 0,01; * p < 0,05; † p < 0,10

Vyšetřované osteologické parametry

BMD L-páteře a proximálního femuru (iDEXA GE Lunar), markery kostního metabolismu OC (osteocalcin) a CTX. Vitamín 25OHD₃, PTH (parathormon), Ca (celkový vápník).

Laboratorní stanovení polymorfismů

Metody odpovídají světovému standardu.

Statistická metoda

Naměřená data byla statisticky zpracována v programu STATISTICA (10.0, StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Normalita rozložení dat byla ověřena pomocí Kolmogorov-Smirnovova testu. Pro určení meziskupinových rozdílů u jednotlivých měřených parametrů byla použita jednofaktorová analýza rozptylu (ANOVA) a LSD post hoc test. Rozdíly na hladině významnosti 0,05 byly posouzeny jako statisticky významné.

Výsledky: Ve statistickém zpracování byly vyhodnoceny skupiny, kde $n > 8$. Nalezené rozdíly jsou uvedeny v *tabulce 1*.

Závěr: Tato práce slouží jako pilotní studie možnosti statistického vyhodnocení při zpracování genové charakteristiky daného regionu. Přestože porovnávané skupiny jsou malé, získané statistické rozdíly naznačují na nutnost zařazení některých genových vyšetření v kontextu úvah o individuální genomické a personalisované medicíně v oblasti osteologie.

DIABETES MELLITUS 2. TYPU A RIZIKO ZLOMENIN: BMD, TĚLESNÉ SLOŽENÍ A KOSTNÍ REMODELACE

I. Raška, M. Rašková, J. Šoupal, J. Škrha, V. Zikán

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

Denzita kostního minerálu (BMD) nevysvětluje zvýšené riziko zlomenin u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Cílem naší studie bylo posoudit biochemické parametry kostního a fosfokalciového metabolismu, BMD a tělesné složení u pacientů s DM 2. typu a u kontrolní skupiny osob bez diabetu.

Metody: Do prospektivní studie byli zařazováni pacienti s DM 2. typu (muži starší 50 let a postmenopauzální ženy) a kontrolní osoby bez diabetu. BMD a parametry tělesného složení byly měřeny pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA). Intaktní parathormon, 25 hydroxyvitamín D a biochemické markery kostní remodelace: N-terminální propeptid prokolagenu I (PINP), C-terminální telopeptid kolagenu I (CTX) a osteocalcin (OC) byly měřeny v séru nebo v plazmě na automatickém analyzátoru (COBAS). Sklerostin v plazmě byl měřen pomocí ELISA.

Výsledky: Naše výsledky ukazují, že pacienti s DM 2. typu mají nižší markery kostní remodelace (CTX, OC, PINP) ve srovnání s kontrolní skupinou osob bez DM. Diabetici se zlomeninou obratle měli nižší osteocalcin ve srovnání s diabetiky s osteoporózou bez zlomenin nebo s kontrolní skupinou osob bez diabetu. Rozdíly v plazmatických hladinách sklerostinu nebyly zaznamenány, ale hladiny sklerostinu pozitivně korelovaly s BMD. Prevalence deficitu vitamínu D u pacientů s DM 2. typu byla signifikantně vyšší ve srovnání s kontrolní skupinou osob.

Závěr: Výsledky nižší kostní remodelace u pacientů s DM 2. typu a zvláště nižší koncentrace osteocalcinu u diabetiků s obratlovou zlomeninou naznačují, že změny kostní remodelace u pacientů s DM 2. typu mohou přispívat ke zhoršené kvalitě kosti.

Práce byla podpořena grantem IGA MZČR No.11335-6/2010.

ZMĚNY DENZITY KOSTNÍHO MINERÁLU, TĚLESNÉHO SLOŽENÍ A BIOCHEMICKÝCH MARKERŮ KOSTNÍ REMODELACE U PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU LÉČENÝCH INHIBITORY AROMATÁZY

M. Rašková¹, M. Zimovjanová², J. Příbylová², M. Čabiňáková², L. Petruželka², V. Zikán¹

¹3. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze, ²Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Léčba inhibitory aromatázy (AI) patří mezi standardní možnosti adjuvantní terapie postmenopauzálních žen s karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory. K nežádoucím účinkům této léčby patří pokles denzity kostního minerálu (BMD) a zvýšené riziko zlomeniny. Cílem naší studie bylo posoudit změny biochemických markerů kostní remodelace, BMD a vybraných parametrů tělesného složení u pacientek léčených AI.

Metody: BMD byla měřena v oblasti bederní páteře, celkového proximálního femuru, krčku femuru a celotělově pomocí DXA před zahájením a po 12 měsících terapie IA. Markery kostní novotvorby (PINP, N – terminální propeptid prokolagenu typu I), kostní resorpce (CTX, C – telopeptid kolagenu typu I), 25-hydroxyvitamín D, parathormon (PTH) a sklerostin byly měřeny vstupně a dále po 6 a 12 měsících léčby.

Výsledky: V našem souboru pacientek ($n = 90$) byla vysoká prevalence insuficience vitamínu D (71 %). Po 6 měsících léčby AI došlo k významnému vzestupu markerů kostní resorpce a sklerostinu. Po roce léčby AI byl zjištěn významný pokles BMD ve všech sledovaných oblastech. Během léčby jsme nezaznamenali významnou změnu BMI, ale byly pozorovány významné změny v jednotlivých parametrech tělesného složení (vzestup % zastoupení celkového tělesného tuku, A/G ratio, % tuku v oblasti trupu a zároveň poklesu % zastoupení total lean mass).

Závěr: Léčba AI vedla k významnému vzestupu CTX a sklerostinu a k poklesu BMD ve všech měřených místech. Deficit vitamínu D a změny tělesného složení mohou dále přispívat k úbytku BMD. Včasná identifikace rizikových pacientů a včasné zahájení preventivních, nebo léčebných opatření, včetně zajištění vhodné pohybové aktivity u pacientek s karcinomem prsu léčených IA může zabránit úbytku BMD a svalové hmoty a snížit riziko zlomenin.

ČESKÍ LEKÁŘI NA SLOVENSKU

J. Rovenský¹, M. Bernadič², J. Vajo³, Š. Šutaj⁴, P. Víték⁵

¹Národní ústav reumatických chorób, Piešťany, ²Lekárska fakulta UK, Bratislava, ³Lekárska fakulta UPJŠ, Košice, ⁴KH FF UPJŠ, Košice, ⁵Štátny archív, Liptovský Mikuláš

V prednáške predkladáme historickú skutočnosť, ktorá vznikla po vytvorení Československej republiky, kedy bolo

potrebné vychovávať nových lekárov na Slovensku a hlavne bolo nevyhnutné zlepšiť zdravotnú starostlivosť. Boli to práve českí lekári, ktorí vybudovali Lekársku fakultu Univerzity Komenského, čím pripravili podmienky pre zlepšenie úrovne zdravotníctva na Slovensku. Najmä vďaka úsiliu skúsených českých lekárov sa na Slovensku už v 20. rokoch 20. storočia vybudovalo viacero významných zdravotníckych zariadení, ktoré prispeli k zlepšeniu osudov chorých. Celý proces budovania slovenského zdravotníctva pomocou českých lekárov sa násilne prerhol ich núteným návratom do českých krajín roku 1939. Ich dobre začatá práca umožnila ich nasledovníkom úspešne pokračovať aj v podmienkach vojnovnej Slovenskej republiky.

Po skončení druhej svetovej vojny bol neustále nedostatok nových lekárov, rozvíjali sa aj pôvodné a vznikali nové medicínske odbory. Opäť bola potrebná pomoc lekárov z českých lekárskejších fakúlt. Mnohí lekári sa dostali na Slovensko prostredníctvom umiestnenky ihneď po skončení štúdia. No ich pôsobenie v slovenských podmienkach nijako táto skutočnosť neovplyvnila. Mnohí z nich si tu vybudovali pevné priateľstvá, či vzťahy. Viacerí lekári si založili v nových pôsobiskách rodiny a svoje poslanie vykonávali až do odchodu do dôchodku, či do smrti. Je známe, že miestenský systém bol ukončený v Československu až roku 1966. Nepriamo však výrazne dopomohol k rozvoju zdravotníckej starostlivosti na Slovensku.

V povojnových rokoch sa reorganizovalo aj zdravotnícke školstvo na Slovensku. Od 20. 7. 1948 na základe ustanovení zákona 191/1948 Sb. vznikla postupne aj druhá lekárska fakulta – najprv ako pobočka Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a neskôr ako jedna z fakúlt Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach. Roku 1962 vzniklo v Martine detašované pracovisko bratislavskej lekárskej fakulty. Samostatná fakulta bola zriadená roku 1969 a stala sa integrálnou súčasťou Univerzity Komenského. Do roku 1953 siahajú aj počiatky lekárskej fakulty dnešnej Slovenskej zdravotníckej univerzity. Aj pri zriaďovaní a fungovaní týchto vedeckých ustanovizní mali svoje zásluhy mnohí českí lekári.

FARMAKOTERAPIA OSTEOPORÓZY Z HLADISKA GASTROINTESTINÁLNEJ TOLERANCIE

I. Rybár

Klinika reumatológie, LF SZU a NURCH, Piešťany

Vo farmakoterapii osteoporózy od konca deväťdesiatych rokov 20. storočia dominujú bisfosfonáty. Randomizované, kontrolované klinické štúdie potvrdili ich nespornú účinnosť v znižovaní rizika zlomenín, a tiež ich celkovo priaznivý bezpečnostný profil u žien s postmenopauzálnou osteoporózou. Avšak ich dlhodobé použitie v klinickej praxi v časových úsekoch, ktoré sú neporovnateľne dlhšie s trvaním uvedených klinických štúdií, poukázalo na výskyt neočakávaných nežiadúcich účinkov týchto liekov, ako sú: gastrointestinálna (GI) intolerancia, osteonekróza čefuste, atypické zlomeniny femuru, rakovina pažeráka, predsieňová fibrilácia a chronická muskuloskeletálna bolesť.

Komplikácie v hornej časti GITu sú známou komplikáciou liečby orálnymi bisfosfonátmi a zahŕňujú ezofagitídu,

ulcerácie ezofágu, ezofageálnu perforáciu a gastroduodenálne vredy. Analýza týchto nežiadúcich účinkov nie je jednoduchá a vyžaduje zohľadniť výskyt týchto GI príznakov v období už pred zavedením bisfosfonátov, a tiež zohľadniť sprievodnú medikáciu. Posledné výsledky poukazujú aj na vyššie riziko rakoviny pažeráku u žien s postmenopauzálnou osteoporózou liečených bisfosfonátmi, pričom riziko rakoviny žalúdka nie je zvýšené. Znalosť bezpečnostných aspektov dlhodobej liečby osteoporózy je podstatná pre zabezpečenie ich účinnosti.

OBŤIŽE DIAGNOSTIKY PAGETOVY CHOROBY

M. Skácelová, P. Horák

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

Pagetova choroba je fokálna porucha kostného metabolismu, charakterizovaná akcelerovanou kostnou remodeláciou v postihnutých miestach, pričom primárnou poruchou je porucha funkcie osteoklastu. Onemocnenie býva často asymptomatické a jediným jeho prejavom je elevácia sérových hladín alkalických fosfatázy, alebo sa môže manifestovať celou radou symptomů – bolesťivosť a deformity postihnutých kostí, patologickej zlomeniny, príznaky vyplývajúce z útlaku nervů apod. V diagnostike má význam vyšetrenie sérových hladín ALP, zejména jejího kostního izoenzymu a dále pak zobrazovací metody – konvenční radiografie a zejména scintigrafie skeletu. Prostřednictvím našeho sdělení bude prezentována kazuistika 65leté pacientky s ročními obtížemi charakteru postupně vzniklých hmatných rezistencí na kalvě parietálně a bolestivosti v oblasti stehenní kosti a kolene vlevo. CT vyšetření lebky prokázalo hyperostosis frontalis interna, tento nálezh byl patrný i na kontrolním vyšetření v odstupu 4 měsíců, kdy byly dále popisovány i sytící se hyperdenzity v měkkých tkáních při kalvě. Dále byla provedena scintigrafie skeletu, kde byla přítomna zvýšená četnost impulzů v lebce ložiskového charakteru parietálně vpravo, vlevo frontálně podél sagit. švu a v oblasti nadočnicového oblouku, také degenerativní změny v oblasti Th a L páteře, dále výrazná akumulace radiofarmaka skvrnitého charakteru ve střední části levého femuru a v jeho epifyze (obě léze délky asi 6 cm) – v dif. dg. zvažován M. Paget, jiná etiologie méně pravděpodobná. Vzhledem k nálezu na levém femuru bylo provedeno i CT vyšetření, na kterém bylo popsáno mírné rozšíření kortikalis ve střední části levého femuru (více mediálně v délce asi 6 cm) s jemnou reakcí periostu – obraz spíše patol. reakce periostu na měkkotkáňovou patologii, ovšem nelze vyloučit prim. kostní lézi. Laboratorní nálezh byl nevýrazný, jen mírná elevace ALP, kostní obrat byl v normě, rovněž tak i hladiny PTH a vitamínu D. Vzhledem k nejednoznačným nálezům byla doplněna biopsie z ložiska na kalvě, histologický nálezh potvrzuje difúzní velkobuněčný B lymfom. Následně bylo doplněno PET CT vyšetření, které prokázalo zvýšenou kumulaci 18F-FDG v ložisku infiltrujícím distální cca 2/3 distálního femuru vlevo a okolní měkké tkáně, v těle Th 2, v příčném výběžku Th 1 vlevo a ve 3. žeburu vpravo a v ložisku vycházejícím z kalvy frontálně vlevo s měkkotkáňovou složkou promínující do podkoží a mírně pod kalvu, na CT byla patrná skle-

roticko-lytická prestavba frontálnej kosti, patrná periostálna reakcia na vnútornú i zevnú laminu. Pacientka bola predaná do péče hematológom, v súčasnej dobe bolo dosiahnuté kompletné remisie ochorenia.

LIEČBA OSTEOPORÓZY U PACIENTOV SO ZLYHANÍM OBLIČIEK – DÁTA ZO SLOVENSKÝCH DIALYZAČNÝCH CENTIER

V. Spustová¹, J. Rosenberger², I. Lajdová¹, L. Wsolová¹

¹Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, ²FMC-dialyzačné služby, s. r. o., Košice

Úvod: Príčinou fraktúr vyvolaných minimálnou traumou u pacientov so zlyhaním obličiek môže byť kostná choroba, ktorá sa vyvíja pri chronickom ochorení obličiek (CKD-MBD Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders), ale aj osteoporóza. Ich jednoznačné rozlíšenie je možné len na základe kvantitatívneho histomorfometrického vyšetrenia kostnej biopsie. Jediným dostupným antiprotetickým prípravkom, ktorého podávanie nie je limitované renálnymi funkciami, je denosumab. Cieľom štúdie bolo vyhodnotiť skúsenosti s liečbou denosumabom u pacientov so zlyhaním obličiek liečených hemodialýzou.

Súbor pacientov: Retrospektívnou analýzou sme vyhodnotili 29 dialyzovaných pacientov zo 17 dialyzačných centier. Traja pacienti boli po parciálnej paratyreoidektómii. Deväť pacientov malo zlomeninu z toho troja v priebehu, alebo po liečbe denosumabom. Približne v mesačných intervaloch sa hodnotili kľúčové biochemické ukazovatele (Ca, P, iPTH) a zmena liečby pacientov.

Výsledky: Po podaní denosumabu dochádza v prvom mesiaci k významnému poklesu sérového vápnika (pred podaním $2,27 \pm 0,21$, po podaní $1,99 \pm 0,36$ mmol/l, $p < 0,001$) a vzostupu iPTH (pred podaním 222 ± 178 , po podaní 613 ± 516 pg/ml, $p < 0,001$). Zároveň došlo k významnému poklesu koncentrácie sérového fosforu ($1,62 \pm 0,46$ vs $1,43 \pm 0,46$ mmol/l, $p < 0,05$). Tieto zmeny viedli u každého pacienta k úprave ich štandardnej liečby CKD-MBD, najčastejšie sa menila dávka aktívneho vitamínu D, podávanie kalciových fosfátových viazačov, alebo koncentrácia vápnika v dialyzáte. V priebehu ďalších piatich mesiacov došlo k postupnej úprave Ca, P a iPTH na hodnoty blízke východným hodnotám.

Záver: Liečba denosumabom u dialyzovaných pacientov by sa podľa súčasných poznatkov mala indikovať na základe klinickej zhody špecialistov s nefrológom a nemala by byť automaticky indikovaná ako liečba voľby.

VÝZNAM VITAMÍNU K PRE KVALITU KOSTÍ A KALCIFIKÁCIU MÄKKÝCH TKANÍV

M. Stančíková, J. Rovenský

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Vitamín K je nevyhnutný kofaktor karboxylácie glutamátu na γ -karboxyglutamát (Gla). Pri tejto posttranslačnej modifikácii proteínov vznikajú Gla-proteíny (osteokalcín, matrixGla proteín, koagulačné faktory a ďalšie). Do rodiny vitamínu K patria vitamín K1 (fylochinón), ktorý sa nachádza v listovej zelenine a vitamíny K2 (menachinóny),

ktoré produkujú najmä baktérie. Vitamíny K1 a K2 sa líšia nie len pôvodom, ale aj štruktúrou, biodostupnosťou a funkciou. Vitamín K1 sa podieľa najmä na γ -karboxylácii hemokoagulačných faktorov v pečeni. Vitamín K2 zohráva dôležitú úlohu pri stavbe zdravých kostí a v prevencii kalcifikácie ciev a mäkkých tkanív. Je nevyhnutný pre γ -karboxyláciu osteokalcínu a matrixGla proteínu, ktorý je silným inhibítorom kalcifikácie mäkkých tkanív. Ukazuje sa, že príjem vitamínu K2 je najmä u staršej populácie nedostatočný. Výsledkom je nedostatočná karboxylácia osteokalcínu, čo priamo ovplyvňuje kvalitu kostí. Niektoré klinické štúdie ukázali, že vitamín K2 zvyšuje BMD a znižuje riziko zlomenín. Veľká populačná štúdia (Rotterdamská) ukázala, že s pribúdajúcim množstvom K2 v strave sa významne znižuje kalcifikácia artérií a riziko úmrtí na kardiovaskulárne ochorenia. Predpokladá sa, že deficiencia K2 je zodpovedná za tzv. „kalciový paradox“, čo znamená nedostatok kalcia v kostiach a naopak jeho ukladanie v cievach. Dlhodobý nedostatok vitamínu K2 môže byť rizikovým faktorom pre vznik osteoporózy aj aterosklerózy. Suplementácia K2 predstavuje jednu z možností ovplyvnenia vývoja týchto chorôb. Avšak na potvrdenie súčasných pozorovaní sú potrebné veľké klinické štúdie a presvedčivá korelácia medzi deficienciou K2 a jej patologickými dôsledkami.

OSTEOPORÓZA A GRAVIDITA

E. Šteňová

I. interná klinika, LF UK a Univerzitnej nemocnice, Bratislava

Muskuloskeletálne symptómy v gravidite sú najčastejšie prezentované ako bolesť chrbta alebo v oblasti panvového pletenca. Vyskytujú sa ako dôsledok chybného držania tela, dysfunkcie symphysy pubica, avšak môžeme sa stretnúť aj so závažnejšími komplikáciami, ako je graviditou asociovaná osteoporóza, alebo tranzitná regionálna osteoporóza (TRO). Neskorá diagnostika týchto ochorení môže viesť k chronickým ťažkostiam až trvalým následkom.

Graviditou asociovaná osteoporóza je raritné ochorenie, charakterizované nízkou hustotou kosti a zlomeninou bez úrazovej anamnézy počas tehotenstva, alebo v krátkom období po pôrode. Najčastejšie manifestuje vertebrálnymi fraktúrami. Nešpecifické bolesti chrbta často vedú k neskoršej diagnostike a vývoju komplikácií v zmysle zlomenín, ktoré okrem konzervatívnej liečby často vyžadujú aj chirurgickú intervenciu.

TRO vo väčšine prípadov postihuje bedro, kľúčové príznaky sú bolesť a progresia funkčného obmedzenia. Vzhľadom na tieto nešpecifické symptómy u mladých pacientiek diagnostika je obtiažna ak vyšetrujúci lekár na základe klinických príznakov nevysloví suspekciu na TRO. Densitometrické vyšetrenie často neodhalí túto diagnózu. Edém kostnej drene diagnostikovaný magnetickou rezonanciou je patognomickým nálezom.

Vo svojej prednáške prezentáciou kazuistik by som chcela upozorniť na graviditou asociovanú osteoporózu a tranzitnú regionálnu osteoporózu a naznačiť možnosti prevencie a liečby týchto zriedkavých komplikácií tehotenstva.

PERIOSTÁLNÍ NOVOTVORBA KOSTNÍ HMOTY PŘI LÉČENÍ POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY

J. Štěpán

Revmatologický ústav Praha

Většina úbytku kostní hmoty a nárůst rizika neobratlových zlomenin u žen mezi padesátým a osmdesátým rokem života jde na vrub intrakortikální remodelace a trabekularizace kortikální hmoty skeletu, jejichž rozsah narůstá exponenciálně s věkem. Antiresorpční terapie zpomaluje remodelaci kosti, úbytek kostní hmoty a zhoršování mikroarchitektury kosti, tlumí však i novotvorbu kosti. Nezdopovězenou otázkou zůstává, zda lze změny novotvorby (obnovování organické kostní matrix a kostní hmoty) při léčbě různými antiresorpčními léky vysvětlit jen jako důsledek sprážením funkce osteoblastů a osteoklastů. Je totiž třeba posuzovat také modelaci kosti na klidových površích kosti, kde podmínkou novotvorby není předchozí osteoklastická resorpce. Na klinický význam remodelace skeletu upozornily studie remodelačních i modelačních účinků intermitentního podávání teriparatidu (lidský rekombinantní PTH1-34). Zhruba třetina nárůstu hmoty na trabekulárních a endokortikálních površích při léčbě teriparatidem se vysvětluje novotvorbou nezávislou na předchozí osteoresorpci.

Výsledky: Podle naší studie dynamické histomorfometrie párových kostních biopsií u žen s postmenopauzální osteoporózou (Ma LY, et al, Bone 2014;59:139–147) se periostální remodelace kosti po dobu léčby teriparatidem postupně zvyšuje (po 24 měsících o 198 % proti počátku, $p < 0,001$). Významným mechanismem zlepšení kvality kortikální kostní hmoty je také intrakortikální novotvorba, iniciovaná osteoresorpcí.

Závěr: V souhlase s tím se u žen s postmenopauzální osteoporózou léčených teriparatidem snižuje riziko neobratlových zlomenin (o 68 %) jako projev významného zlepšení kvality a pevnosti trámčité i kortikální kostní hmoty.

HODNOTENIE RIZIKA OSTEOPOROTICKÝCH FRAKTÚR VO VYBRANÝCH EURÓPSKYCH KRAJINÁCH

L. Sterančáková, E. Némethová, Z. Killinger, J. Payer

V. interná klinika, LF UK a UN, Bratislava

Úvod: FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) je nástroj, ktorý stanovuje 10-ročné absolútne riziko fraktúry na základe zhodnotenia klinických rizikových faktorov na pozadí epidemiologickej situácie vo výskyte fraktúr danej krajiny. Krajiny, ktoré nemajú vlastné epidemiologické dáta pre FRAX, používajú na hodnotenie rizika zlomeniny spravidla FRAX kalibrovaný pre susedné krajiny, čo môže viesť ku skresleniu.

Cieľ práce: Porovnať podiel pacientov indikovaných na liečbu na základe hodnôt získaných slovenským FRAXom a FRAXom pre krajiny strednej Európy.

Súbor a metodika: Vyšetřili sme 473 postmenopauzálnych žien. Každá pacientka absolvovala meranie kostnej denzity (BMD) metódou DXA prístrojom Hologic Discovery. 10-ročné riziko zlomeniny sme hodnotili použitím kalkulatora FRAX. Hodnoty vypočítané slovenským FRAXom sme komparovali s údajmi pre vybrané európske krajiny (Česká Republika, Maďarsko, Rakúsko, Poľsko, Nemecko, Švaj-

čiarsko). Indikácia na antiporotickú liečbu bola stanovená na základe kritérií National Osteoporosis Foundation – NOF (t. j. ≥ 20 % pre hlavnú osteoporotickú fraktúru alebo ≥ 3 % pre fraktúru femuru).

Výsledky: Pri indikácii antiporotickej liečby na základe FRAXu s intervenčným prahom NOF, by sme liečili 172 (36,4 %) pacientov (z toho 59,3 % pacientov malo BMD len v pásme osteopénie). Pri porovnaní počtu pacientov indikovaných na antiporotickú liečbu za použitia FRAXu jednotlivých krajín sme zistili medzi krajinami signifikantné rozdiely. Najvýraznejší rozdiel v počte indikovaných pacientov sme zaznamenali medzi slovenskou a poľskou populáciou, pričom v Poľsku by bolo k antiporotickej liečbe indikovaných len 83 pacientov, čo predstavuje 48% pokles oproti SR. So Slovenskom porovnateľné počty indikovaných pacientov sme zaznamenali v rakúskej populácii (172/172). Nesignifikantný rozdiel v indikácii k antiporotickej liečbe v porovnaní so SR je aj v Švajčiarsku a Česku.

Záver: Diferencie v epidemiologickej situácii jednotlivých krajín môžu spôsobiť významné rozdiely v počte pacientov indikovaných na antiporotickú liečbu. Pri indikácii liečby osteoporózy na základe hodnôt FRAX je preto vhodné využívať kalkulator kalibrovaný pre populáciu danej krajiny.

MANAŽMENT KOSTNEJ STRATY NAVODENEJ PROTINÁDOROVOU LIEČBOU

B. Špániková

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Niektoré onkologické ochorenia, najmä tie, ktoré sa diagnostikujú a liečia v rannom štádiu, majú pomerne dobrú prognózu a pacienti dosahujú vo vysokom percente dlhodobé prežívanie bez choroby. Preto sa môžu prejavíť niektoré prejavy neskorej toxicity protinádorovej liečby. Jedným z nich je výskyt sekundárnej osteoporózy. Hormónová liečba niektorých nádorových ochorení vedie k poklesu hladiny estrogénov, poklesu kostnej denzity a vzniku osteoporózy. Patrí sem karcinóm prsníka liečený inhibítormi aromatázy. Tie zablokujú tvorbu estrogénov, ich hladina klesá na nemeateľné hodnoty a riziko poklesu BMD (bone mineral density) je 2,6 % za rok v porovnaní s poklesom u postmenopauzálnych žien, kde kostná hustota klesá asi o 1–2 % ročne. Ešte väčší pokles, a to až 4,6 % ročne je u pacientov s karcinómom prostaty na androgén deprivačnej liečbe. Tá spôsobuje pokles hladiny testosterónu, ktorý sa konvertuje na estradiol, hormón s kľúčovým postavením v procese kostnej remodelácie. Po 9 mesačnej androgénovej deprivácii klesá hladina testosterónu na hodnoty ako po bilaterálnej orchiektómii. Ďalšou rizikovou skupinou sú mladé pacientky po bilaterálnej ovariectómii pre gynekologické malignity, alebo pacienti s testikulárnymi malignitami. Nádory štítnej žľazy sa liečia radikálnym chirurgickým odstránením – totálnou tyreoidektómiou. Celozivotne sa potom podáva tyreosupresívna liečba, ktorá má zabrániť rastu možného reziduálneho tumoru. Táto liečba vedie k úmyselne navodenej subklinickej hypertyreóze. Pokles BMD v tejto skupine pacientov nie je jednoznačný.

V rámci diferenciálnej diagnostiky je dôležité rozpoznať či ide o osteoporózu potencovanú protinádorovou liečbou,

alebo sú prítomné kostné metastázy. Preto je dôležitá spolupráca s onkológom a využívanie laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení.

V liečbe osteoporózy u onkologických pacientov používame podobné postupy ako pri liečbe postmenopauzálnej osteoporózy. Životospráva, substitúcia vápnika, D vitamín. Z anti-resorpčnej liečby sa využívajú najmä bisfosfonáty alebo denosumab. Pôsobia na potlačenie osteresorpcie, tým aj uvoľnenia tkanivových mediátorov, ktoré vplyvajú aj na rast nádorových buniek. Antiporotická liečba zvyšuje kostnú densitu, alebo aspoň zastavuje pokles BMD, tak vedie k zvýšeniu kvality života onkologických pacientov. Vplyv na predĺženie prežívania sa ale zatiaľ jednoznačne nepotvrdil.

Najmä pre túto skupinu pacientov vzniklo Osteologické centrum pre pacientov s vybranými onkologickými ochoreniami v rámci Onkologického ústavu sv. Alžbety a tiež sa schvaľuje Metodické usmernenie pre liečbu sekundárnej osteoporózy onkologických pacientov.

PERIPROTETICKÁ KOSŤ PO IMPLANTÁCII TEP KOXY

J. Vojtaššák, sen.^{1,2}, J. Vojtaššák, jr.¹

¹*Orthos Paidion, s. r. o,* ²*Katedra ortopedie, Lekárskej fakulty SZU, Bratislava*

Kvalita kosti má zásadným význam pre dlhodobú funkciu totálnej endoprotézy koxy. Autori na základe vlastných skúseností upriamujú pozornosť na rôznych stav kvality kosti po implantácii TEP koxy. Formou kazuistík vlastného súboru charakterizujú jednotlivé klinické stavy a klasifikujú kvalitu kosti nasledovne:

A: kvalita kosti v norme

B: Osteopatie so zníženou kostnou hmotou:

1. Periprotetická osteoporóza
2. Periprotetická aseptická ostitída – synonymum: uvoľnenie TEP, aseptické uvoľnenie TEP, protrúzia TEP

3. Periprotetická infekčná ostitída – synonymum: osteomyelitída, infikovaná TEP
4. Periprotetická osteolýza
5. Periprotetická atrofia kosti
6. Periprotetická osteomalácia
7. Periprotetická algoneurodystrofia
8. Periprotetická nepolázia – tumor

C: Osteopatie so zvýšenou kostnou hmotou

1. Periprotetická hypertrofia kosti
2. Periprotetická osteoskleróza
3. Periprotetická osteodystrofia

D: Zvláštna skupina patologickej kalcifikácie:

1. Periprotetická (paraoseálna) kalcifikácia
2. Periprotetická artérioskleróza

Klinické prejavy insuficiencie TEP koxy: bolesť, porucha chôdze, obmedzenie hybnosti, kontraktúra, skrátenie končatiny, porušenie osy končatiny, svalová hypotrofia, hypomobilita až imobilizácia.

Etiológia periprotetickej osteopatie:

1. Všeobecné príčiny osteoporózy primárne a sekundárne
2. Statické a biomechanické príčiny
3. Nadváha, jednorazové alebo repetitívne preťažovanie
4. Úraz
5. Hypomobilita, imobilizácia, paréza
6. Infekcie
7. Polyetylénová choroba
8. Alergia
9. Toxické vplyvy na kosť
10. Iné ochorenie organizmu

Záver: V endoprotetike je snaha, aby funkčnosť endoprotézy bola 15, 20 alebo aj 30 rokov. Nebýva to vždy pravidlom, často je funkčnosť TEP kratšia. Autori prezentujú formou obrazových kazuistík patologické stavy kosti, ktoré majú zásadný význam na dlhodobú funkciu TEP koxy.