

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

M. Bayer

83

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Zobrazovací metody při průkazu fraktur obratlových těl

J. Beran

84

Vliv terapie rakoviny prsu na denzitu kostního minerálu

A. Skladaná

93

PŮVODNÍ PRÁCE

Vliv argininu na kvalitu kostní tkáně u potkanů

H. Živná, P. Živný, K. Švejkovská, S. Fekete, M. Holeček

97

**Vliv kreatinu na kostní metabolický obrát
a kvalitu kostní tkáně u potkanů**

P. Živný, H. Živná, K. Švejkovská, S. Fekete, M. Holeček

103

ZPRÁVA

Před 10 lety zemřel Stanislav Havelka

J. Blahoš

110

Obrázek na titulní straně: Pacient s Pagetovou chorobou. Kost postižená Pagetovou
chorobou má nepravidelný mozaikovitý vzhled jakoby přemostujících se trámčů.

Výsledkem je zvětšení objemu a denzity kosti, ale kost je slabší a křehčí.

[foto z archivu doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.]

OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:

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

Associate Editor:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Advisory Board:

MUDr. Jan Rosa, Praha

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

Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

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

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

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

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

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

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

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

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

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

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

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

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

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

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



CONTENTS

EDITORIAL

M. Bayer

83

REVIEW

Imaging methods for detecting vertebral body fractures

J. Beran

84

Effect of breast cancer therapy on bone mineral density

A. Skladaná

93

ORIGINAL ARTICLE

Effect of arginine on the quality of bone tissue in rats

H. Živná, P. Živný, K. Švejkovská, S. Fekete, M. Holeček

97

Effect of creatine on the bone metabolic turnover and quality of bone tissue in rats

P. Živný, H. Živná, K. Švejkovská, S. Fekete, M. Holeček

103

NEWS

Stanislav Havelka died 10 years ago

J. Blahoš

110

Cover page: Bone afflicted by Paget's disease has an irregular mosaic pattern, as though the bricks were just dumped in place. The end result is bones that are large and dense, but weak and brittle [file image doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.]

Vážení a milí čtenáři,

Čas neskutečně rychle běží a ve dnech, kdy pší tyto řádky, je tu opět advent. Bohužel se mi nějak nedaří alespoň na chvíli se posadit ke klidnému rozjímání. Pokud Vám ano, trochu závidím a máte moji poklonu. Ty tam jsou doby, kdy jsme před svátky různé věci sháněli a stáli na ně fronty. To je jistě dobře. Přesto se mi zdá, že žijeme ještě uštvaneji než dříve. Přebujelá administrativa nás pomalu dusí, narůstají počty různých jednání a školení. Jistě znáte situaci, kdy se někde omluvíte, že musíte odejít dříve, abyste vzápětí spěchali jinam s omluvou, že přicházíte pozdě. Elektronická komunikace již dávno přerostla tu osobní a místo několika obálek z poštovní schránky na dveřích na vás vypadnou desítky mailů z virtuální schránky v počítači. Jsme schopni prakticky kdykoli vyhledat cokoli a spojit se s kýmkoli na světě. Ovšem nezdá se, že by nás to zrovna osvobodilo. Řešíme o mnoho více věcí najednou a jsme nuceni neustále třídit příval informací. Ještě že můžeme občas vzít do ruky tištnou knihu. Nebo třeba časopis.

Tímto číslem končí devatenáctý ročník vydávání Osteologického bulletinu. Nutno však říci, že jeho budoucnost je velice nejistá. Jestli se nám již před několika lety z pohledu redakce zdálo, že máme s vydáváním časopisu nemalé obtíže, netušili jsme, co teprve přijde. Úbytek příspěvatelů pokračuje. Neustále komunikuji s těmi, kteří ochotně články přislíbili, do předem dohodnutého termínu neposlali a poté se po řadu měsíců (někdy i roky!) vytácejí či častěji vůbec nereagují. Setkali jsme se též s autory, které připomínky, vyšlé z recenzního řízení, od definitivní úpravy textu odradily a nehodlají rukopisu věnovat již žádný čas. Nemáme tak

možnost výhled edičního plánu nabídnout potenciálním inzerentům, kterých v souvislosti s napjatou ekonomickou situací rovněž dramaticky ubylo. Vlastně už nejsou žádní.

V poslední době zanikla řada dříve slušně prosperujících odborných časopisů. Měl by mezi ně brzy patřit i Osteologický bulletin? Nezapomínejme, že je stále uznávaným vědeckým časopisem, indexovaným v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik Rady pro výzkum, vývoj a inovace. Jeho osud je nyní zcela ve vašich rukou. Může přežít jen tehdy, bude-li mít dostatek příspěvatelů a ochotné recenzenty. Kvalitní články budí zájem čtenářů a lze pak o ně opřít snahu o získání inzerentů či sponzorů. Jiné cesty není.

Děkuji vám všem, kteří v potřebu Osteologického bulletinu stále věříte a jste ochotni se o své zkušenosti či výsledky výzkumné práce na jeho stránkách podělit. Děkuji i těm, kteří se nezištně na žádost redakce dosud zhostili úlohy objektivních recenzentů, a tak přispěli k odborné úrovni otištěných prací. Pokusme se společně zajistit, aby náš časopis dokázal v roce 2015 dovršit druhou dekádu své existence. Jistě by si to zasloužil.

Šťastné vykročení do roku 2015 vám přeje redakce časopisu Osteologický Bulletin.

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.
šéfredaktor

Zobrazovací metody při průkazu fraktur obratlových těl

J. BERAN

Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie, IKEM, Praha

SOUHRN

Beran J.: **Zobrazovací metody při průkazu fraktur obratlových těl**

Porotické fraktury obratlových těl představují závažný problém nejen zdravotní, ale i ekonomický. Jejich včasná diagnostika umožňuje správnou léčbu, která při současných metodách umožňuje nechirurgické, miniinvasivní řešení bolestivých fraktur (vertebroplastika (VP), kyfoplastika (KP), stentoplastika (SP)).

V rámci diagnostiky je přínosná spolupráce radiologa s klinickým specialistou a jasně dané podmínky hodnocení fraktur. Velkým přínosem v zobrazování je kromě přehledného snímku i magnetická rezonance (MR), která je v případě vícečetných fraktur schopna zhodnotit akutní stav jednotlivých obratlových těl.

Klíčová slova: zobrazovací metody, osteoporóza, fraktury páteře

SUMMARY

Beran J.: **Imaging methods for detecting vertebral body fractures**

Osteoporotic vertebral body fractures constitute a serious health as well as economic problem. Their early diagnosis enables adequate treatment; current methods offer nonsurgical, minimally invasive management of painful fractures (vertebroplasty, kyphoplasty or stentoplasty).

In the diagnosis, cooperation between a radiologist and a clinical specialist and clearly predefined criteria are beneficial. In addition to radiographs, magnetic resonance imaging is also of great value; on its own, it is able to assess the acute condition of individual vertebral bodies in case of multiple fractures.

Keywords: imaging methods, osteoporosis, spinal fractures

Osteologický bulletin 2014;19(4):84–92

Adresa: MUDr. Jan Beran, Ph.D., Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie, IKEM, Praha, Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: honza.beran@gmail.cz

Došlo do redakce: 21. 7. 2014

Přijato k tisku: 14. 11. 2014

Úvod

Kostní soustava plní v lidském organismu celou řadu funkcí, tou nejdůležitější je funkce nosná, dále, vzhledem k úponu svalů a šlach na ní, funkci pohybovou a neméně důležitá je funkce regulační, kdy je zásobárnou vápníku s uložením až 99 % tělesného kalcia v kostech s jeho možnou mobilizací do krevního oběhu při různých fyziologických nebo patologických příležitostech [1].

Postižení kosti je buď lokální, nebo celkové, kdy je postižena kostra jako celek, například při osteoporóze.

Na stavbě kosti se podílejí 2 hlavní typy tkáně [2].

Hutná, lamelózní kost (substantia compacta), která tvoří povrch kosti.

Kost houbovitá (substantia spongiosa) je uložená uvnitř kosti. Tato struktura vytváří kostní, nosnou trámčinu, důležitou hlavně v obratlových tělech a v krčku femuru.

Při primární osteoporóze dochází k proporcionální redukci kostní tkáně na podkladě věku a endokrinních změn, zvyšuje se kostní fragilita a je větší náchylnost k frakturám [3].

Typ I (postmenopauzální osteoporóza) souvisí s chyběním estrogenů, většinou u žen nad 55 let, typické jsou pro ni zlomeniny obratlových těl.

Typ II (senilní osteoporóza) u pacientů nad 70 let s výraznější ztrátou trabekulární kosti, častější bývají zlomeniny krčku femuru a dlouhých kostí.

Vyšetřovací metody [4,5]

Hodnocení difuzních změn struktury kostí z přehledného snímku je údajem pouze orientačním, závislým především na kvalitě snímku.

V časně době po objevu paprsků X Wilhelmem Konradem Röntgenem (8. 11. 1895) byla jediným kritériem zkušenost

hodnotícího lékaře, kvalita snímků v počátcích byla poměrně nízká a radiační riziko pro pacienty i personál vysoké.

Vyšetření skeletu, provedené lege artis, se provádí ve většině oblastí ve 2 na sebe kolmých projekcích, předozadní a boční (obr. 1a, b).

Prvé pokusy o kvantifikaci kostní hmoty byly prováděny měřením poměrů šíře kortikalis proti šíři celé kosti z rtg snímků, převážně na metakarpech ruky (střed 2. metakarpu) a na femurech, kde u normálního skeletu je poměr kolem 0,5 [6], později byly metody měření u dětského skeletu měřeny na metakarpech rukou (2.–4.) pomocí počítačového programu [7].

Další, možná podrobnější, metodou bylo měření Singhova indexu [8] v oblasti krčku femuru, kde se hodnotí hustota a uspořádání kostních trabekul. Nutným předpokladem je opět kvalitní rtg snímek. Patologické stavy jsou rozděleny do 6 skupin, kdy stupeň 6 představuje normální a stupeň 1 nejvyšší stupeň osteoporózy (obr. 2). Dochází k postupné redukci trabekul krčku, nejprve centrálních a poté i periferních, kompresních i tenzních (obr. 3). Myslím, že i dnes může tato klasifikace sloužit jako orientační hodnocení kvality osového skeletu.

Nejčastějším příznakem osteoporózy bývají fraktury obratlových těl [9,10]. Klinickými příznaky bývají výrazná, zvyšující se bolest v oblasti páteře bez zřetelného úrazu, prohlubující se, bolestivá hrudní kyfóza, ale někdy mohou být fraktury jen náhodným nálezem (až 30 %).

Vyšetření počítačovou tomografií (CT) umožňuje zachycení i celé páteře s následnými rekonstrukcemi skeletu ve všech rovinách [11]. Výsledné obrazy jsou kvalitnější, protože jsou tvořeny v úzkých řezech s odstraněním překrytí obratlových těl žebry, která někdy znesnadňují hodnocení na přehledných snímcích (obr. 4). Nevýhodou je poměrně vysoká radiační zátěž (až 100x vyšší) než při běžné skiagrafii.

MR [12] je pro hodnocení kostní tkáně méně přínosná (obr. 5), ale důležité je hodnocení změn kostní dřeně obratlových těl, při čerstvých frakturách je patrný její edém na rozdíl od fraktur starých, kdy je dřev již bez akutních změn signálu a dochází k její tukové přestavbě nebo k fibrózním změnám.

Obr. 1a
Standardní snímek hrudní páteře – boční projekce. Normální nález



Obr. 1 b
Standardní snímek hrudní páteře – předozadní projekce. Normální nález



Pro odstranění zvýšeného signálu z tukové tkáně je nutné provádět sekvence s potlačením signálu tukové tkáně jako např. short tau inversion recovery (STIR) u T2 vážených obrazů (obr. 6a, b).

MR velmi dobře zobrazuje měkké části, takže je v oblasti páteře nejlepší metodou pro hodnocení struktury meziobratlové ploténky a jejích výhřezů.

Semikvantitativní hodnocení páteřních fraktur (dle Genanta) [13] (obr. 7).

Dle údajů ze Spojených států má 25 % žen ve věku nad 50 let porotickou frakturu obratle, nad 70 let pak 1 žena ze 3.

Jako frakturu je možné označit to obratlové tělo, které je sníženo o 20–25 %, u klínovitých fraktur pak

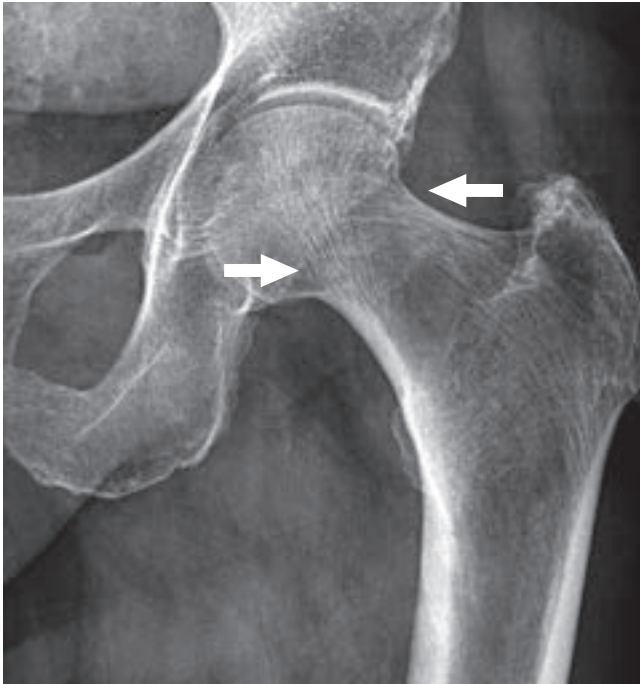
sníženou přední hranu obratlového těla o třetinu a více.

Genant rozdělil deformace obratlových těl do 3 kategorií podle tvaru, na klasickou klínovitou deformaci se snížením přední hrany obratlového těla (obr. 8, 9, 10a, b), bikonkávní deformaci s prohloubením konkavitu obou nebo jedné krycí destičky obratlového těla (obr. 11) a na deformaci kominutivní, kdy je v obratlovém těle více menších úlomků. Toto je hůře hodnotitelné na přehledných snímcích, zvláště v hrudním úseku. Dále jsou fraktury rozdělené do 3 stupňů podle závažnosti postižení obratlového těla.

Bikonkávní deformace bývá poměrně častá, protože dochází k prolomení krycích destiček v oblasti nejpevnější

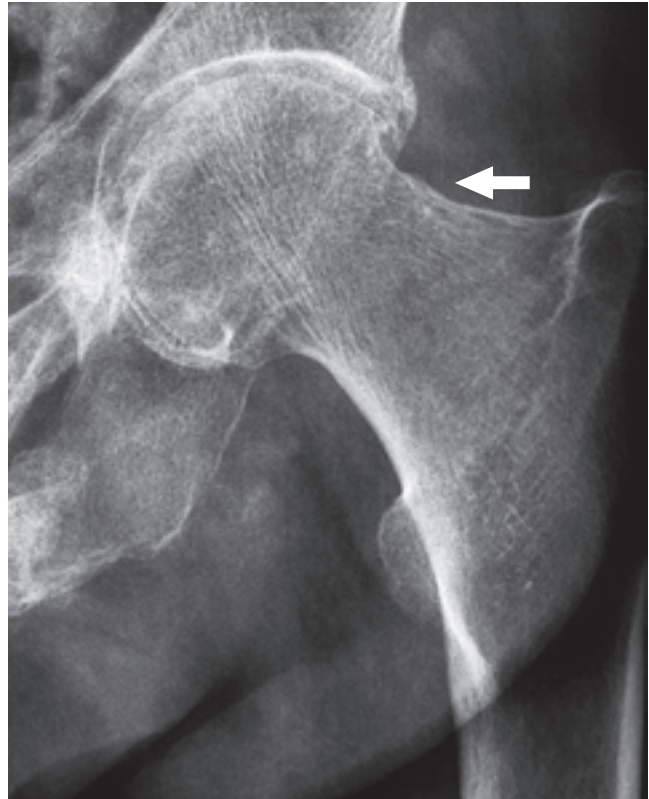
Obr. 2

70letá pacientka s prakticky normálním nálezem na levém kyčelním kloubu. Jsou zachovány hlavní tenzní (malá šipka) i kompresní (šipka) trabekuly (5. stupeň dle Singha)



Obr. 3

91letá pacientka s výraznou redukcí tenzních trabekul levého kyčle (2. stupeň dle Singha)



části meziobratlové ploténky, nucleus pulposus. Pro tvar obratlového těla se užívá název rybí obratle [14] (obr. 12).

Normální výška obratlů v hrudním úseku je 20–25 mm, v bederní oblasti 3 cm. Důvodem, proč dochází u obratlů s menším obsahem kostní hmoty k častějším poraněním, jsou i velká zatížení axiálního skeletu, kdy vleže je tlak v oblasti obratle a meziobratlové ploténky 25 kg, vstoje 100 kg, vsedě 140 kg a při předklonu až 250 kg.

Důležitá je včasná diagnóza onemocnění, která umožňuje prevenci dalších fraktur v okolí. Někteří z pacientů mají fraktury ve více etážích, často různého stáří. Správná léčba pak výrazně snižuje četnost dalších fraktur.

Nález podobného charakteru se vyskytuje i v oblasti kosti svaté, kde dochází k frakturám z přetížení, které jsou hodnotitelné pouze na MR, kdy je v kosti opět patrný edém kostní dřevě bez zřetelných lomných linií, klinickým příznakem je opět bolest.

Základní vyšetření pro diagnostiku porotických fraktur je skiografické vyšetření hrudní a bederní páteře, obě oblasti ve 2 projekcích, s možnou doplňkovou projekcí na ThL přechod bočně, pokud je postižení na dolních hrudních nebo horních bederních obratlích.

Indikací k vyšetření je akutní bolest zad, ztráta výšky o více než 4 centimetry, lokální bolestivost páteře nebo podezření na osteoporózu.

Pro sledování pacientů s vícečetnými porotickými frakturami se používá index deformace páteře (SDI) [15,16], kde se hodnotí stupeň deformace 13 obratlových těl (Th 4 – L 4) podle Genantovy klasifikace a výsledný součet se porovnává s následujícím vyšetřením. K nárůstu dochází buď při

zhoršení jednotlivých fraktur, nebo při větším počtu postižených obratlů.

Podrobnější, ale méně užívanou metodou pro měření deformace jednotlivých obratlových těl je 6 bodová morfometrie [17] s danými body v oblasti krycích destiček (3 na horní a 3 na dolní), vyhodnocení je prováděno počítačovým programem.

Diferenciální diagnóza

Ne každá klínovitá nebo jiná deformace obratlového těla je porotická fraktura.

Mezi postižení se změnou tvaru obratlových těl se řadí choroby vývojové, vrozené, nádorová onemocnění, degenerativní změny páteře, které bývají v pozdním věku poměrně časté, osteonekróza nebo jasná traumatická etiologie při vzniku deformity.

Vývojové poruchy:

Mezi ně patří porucha osifikace obratlových těl, kdy se nespojí růstová jádra těla, a to je i v dospělém věku složeno z několika, nejčastěji dvou částí (hemivertebra).

Porucha regrese chorda dorsalis způsobuje atypickou stavbu nucleus pulposus a jeho herniaci do přilehlých krycích destiček. V rozvinutém stavu je tato jednotka nazývána Scheuermannovou chorobou, její lehce rozvinutou formu

označujeme jako stigmatizovanou páteř. Choroba bývá převážně na dolní hrudní páteři, ale je možná i forma bederní, kde bývají nálezy atypičtější. První manifestace bývá u mladých jedinců, postupem času se k ní přidávají i změny regresivní [18].

Mezi základní obraz Scheuermannovy choroby patří klínovitá deformace obratlových těl, intraspongiozní herniace disků do krycích destiček obratlů (Schmorlovy uzly), snížení meziobratlových plotének a prohloubení hrudní kyfózy [19] (obr. 13, 14).

Nádorová onemocnění:

Nejčastěji klínovitá nebo bikonkávní patologická fraktura při postižení obratlových těl u myelomu nebo metastáz (obr. 15).

Degenerativní změny páteře:

Vzhledem k tomu, že se porotické fraktury vyskytují v pozdějším věku, mohou obraz modifikovat i další změny na obratlových tělech, jako jsou hypertrofické osteofyty a arrotické postižení malých kloubů (obr. 16). Obě jednotky deformují obratle a současně způsobují bolesti páteře, většinou nekořenové.

Osteonekróza:

Do této skupiny byla v dřívější době zařazována i Scheuermannova choroba. Málo častou, ale závažnou jednotkou je choroba Kümmel – Verneuil [20] s rychlým průběhem a výraznou deformací až destrukcí obratlového těla (obr. 17). Při časně diagnóze je léčba úspěšnější.

Léčba porotických fraktur intervenčními metodami:

Kromě medikamentózní léčby se od přelomu 80. a 90. let začíná uplatňovat i léčba intervenční, zavedená francouzskými autory [21]. Do postiženého obratlového těla se ze zadního přístupu a pod kontrolou CT a skiaskopie zavádějí přes pedikly poměrně široké jehly a přes ně se aplikuje kostní cement, který obratlové tělo zpevní a zabrání jeho další kompresi. Pro lepší viditelnost jsou do něj přidávány rentgenkontrastní složky.

Indikace k výkonům jsou převážně porotické fraktury, dále symptomatické hemangiomy páteře a další nádory (myelom, osteolytická metastáza).

Obr. 4
CT rekonstrukce hrudní a bederní páteře v sagitální rovině. Nález – růstové postižení páteře s ohraničenými regresivními změnami L 2–3 (šipka)



Obr. 5
MR hrudní a bederní páteře v sagitální rovině, T2 vážený obraz. Nález – drobný výhřez ploténky Th 6–7 (šipka)



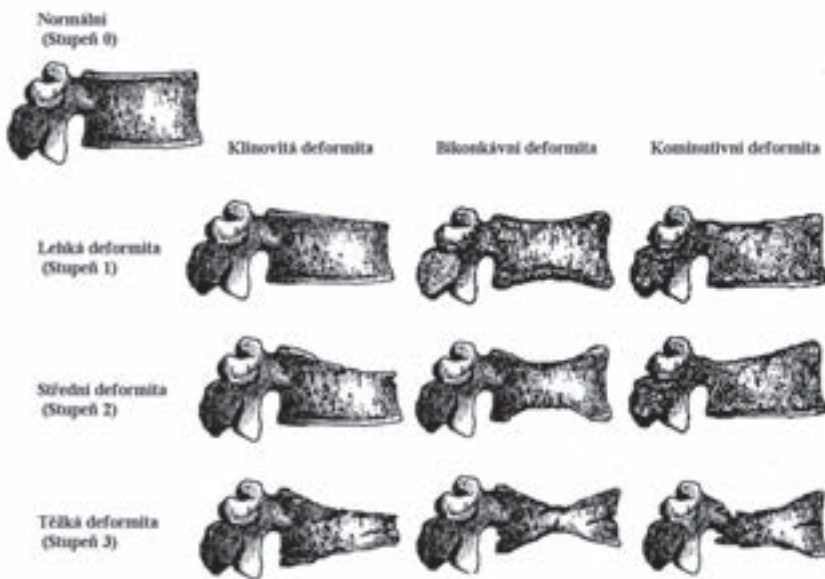
Obr. 6a
Hrudní páteř, klínovitá fraktura Th 11,
MR T2 vážený obraz, sagitální řezy



Obr. 6b
Hrudní páteř, klínovitá fraktura Th 11,
MR T2 vážený obraz, STIR,
sagitální řezy



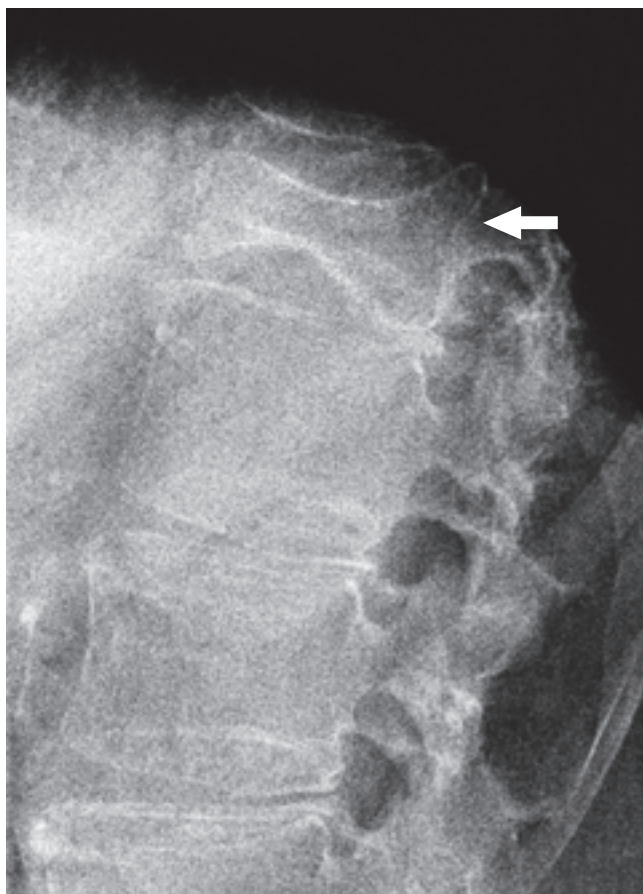
Obr. 7
Semikvantitativní hodnocení porotických fraktur páteře (náčrsek z [10])



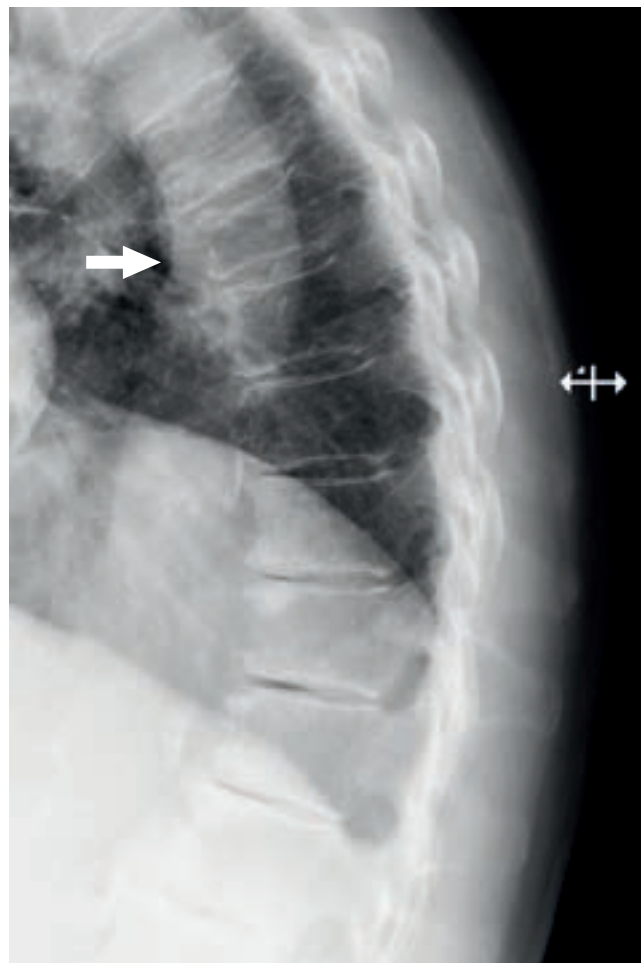
Obr. 8
Bederní páteř, klínovitá fraktura těla L 1 (stupeň 1 dle Genanta)



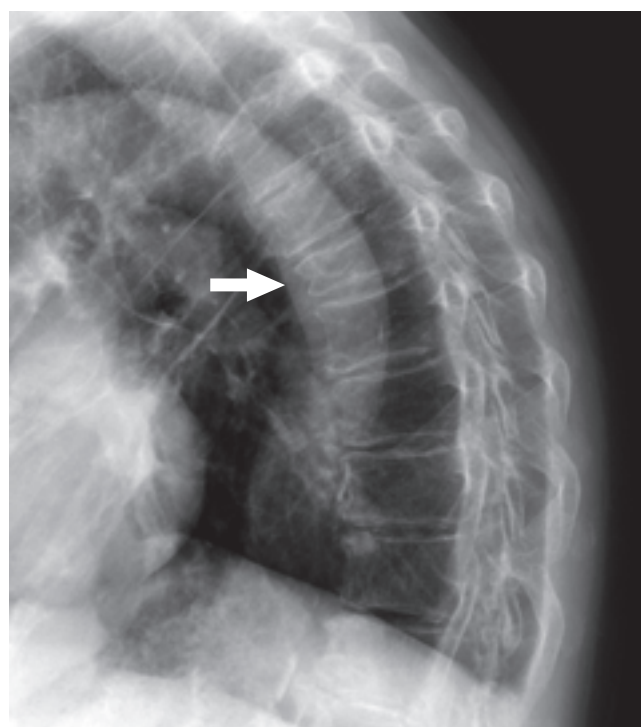
Obr. 9
ThL přechod, významná klínovitá fraktura těla Th 12
(stupeň 2–3 dle Genanta)



Obr. 10a
Hrudní páteř (1/2011), jen hraniční nález na Th 7



Obr. 10b
Hrudní páteř (kontrola 9/13), progresse nálezu,
fraktura Th 7 (2. stupeň dle Genanta),
prohloubení hrudní kyfózy

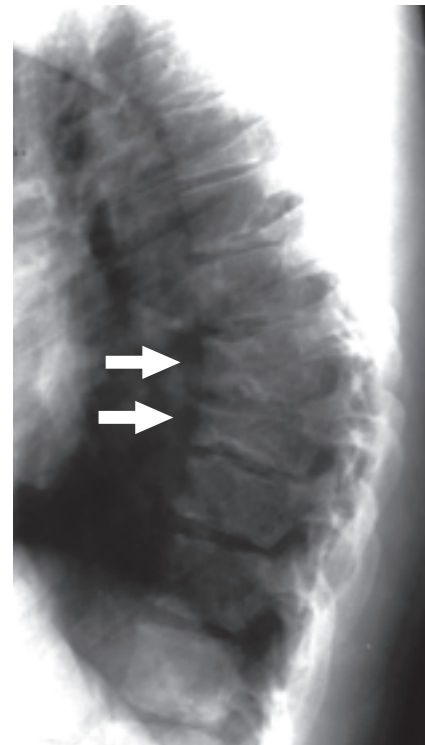




Obr. 11
CT hrudní páteře, sagitální rekonstrukce, bikonkávní fraktura Th 11 (1. stupeň dle Genanta), prohloubená hrudní kyfóza, regresivní změny (obr. vlevo)



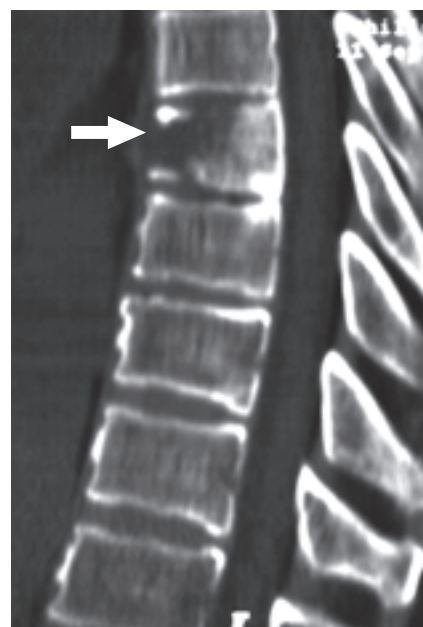
Obr. 12
Bederní páteř, rybí obratle, pokročilá osteoporóza



Obr. 13
18letý muž, hrudní páteř, klínovitá deformace 2 obratlových těl (šipky) ve vrcholu hrudní kyfózy u morbus Scheuermann



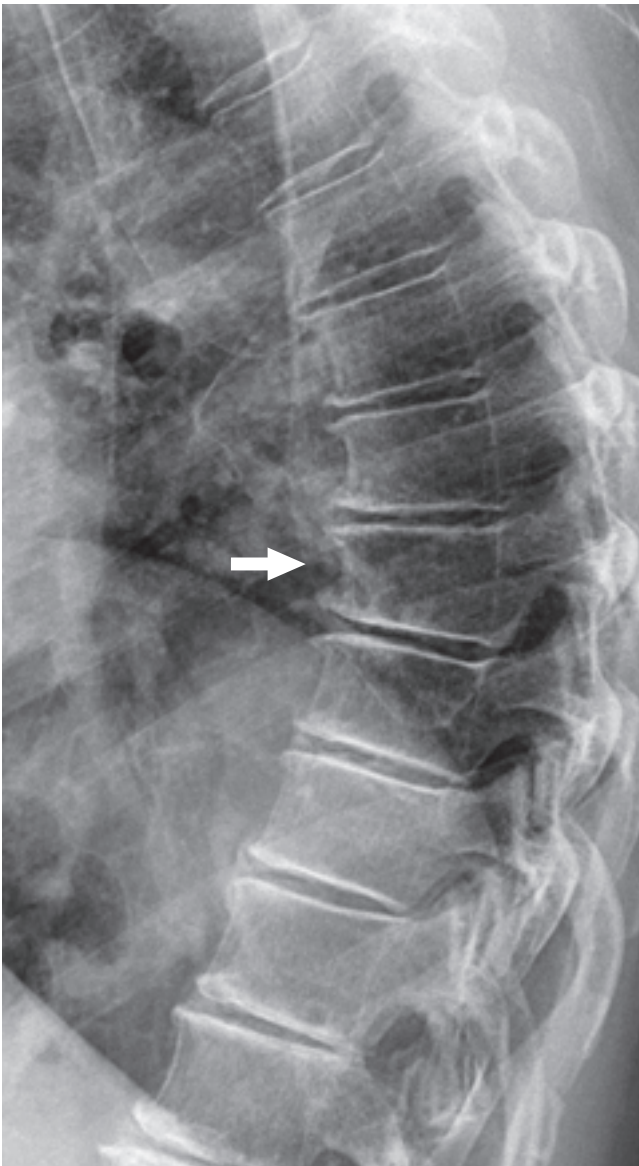
Obr. 14
73letý muž, bederní páteř, MR T2 vážený obraz v sagitální rovině. Výrazné nepravidelnosti krycích destiček všech zachycených obratlů s nasedajícími regresivními změnami u morbus Scheuermann. (obr. vlevo)



Obr. 15
Hrudní páteř, CT sagitální rekonstrukce. Osteolytická metastáza horního hrudního obratle (šipka) – obr. vpravo

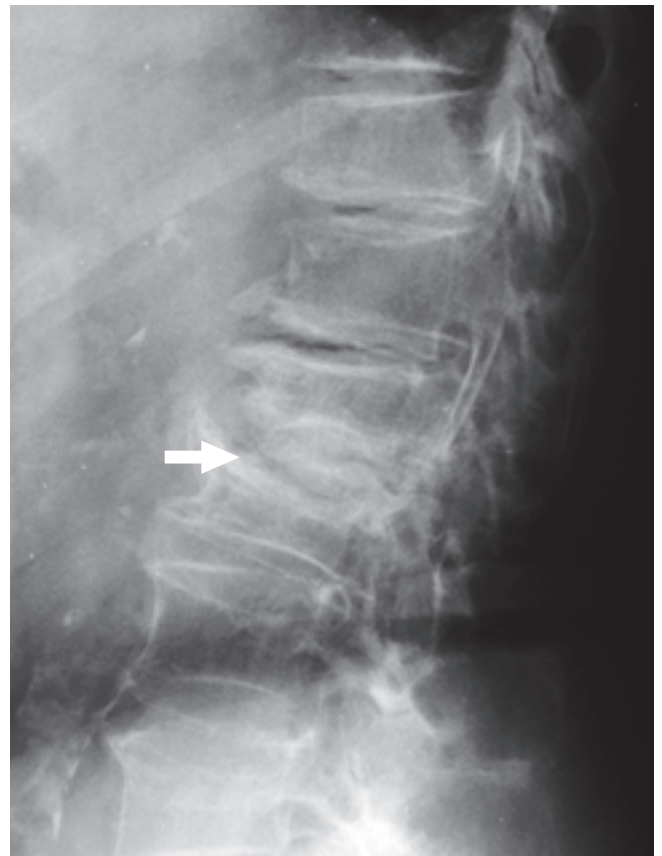
Obr. 16

Hrudní páteř, lehká klínovitá deformace těla ve vrcholu hrudní kyfózy (šipka) s nevelkými degenerativními změnami přilehlých obratlů



Obr. 17

ThL přechod, výrazná deformace těla L 2 se sekvestrem při horní krycí destičce, odděleným vakuovým fenoménem od obratlového těla (šipka). Tento nálezn je typický pro morbus Kummell – Verneuill. Dále i klínovitá deformace těla L 1



U cévnatých nádorů je nutná před výkonem jejich embolizace.

Kontraindikací jsou poruchy krevní koagulace a porušení zadní hrany obratlového těla nebo výrazná deformace obratle, kdy by mohlo dojít k úniku cementu do měkkých částí nebo do páteřního kanálu.

Efekt výkonu bývá u porotických fraktur prakticky okamžitý, ústup bolesti je patrný již během výkonu.

Vertebroplastika [22]:

Cement se do obratlového těla dostává pod vysokým tlakem, úprava výše obratlového těla je méně častá a hrozí vyšší riziko úniku cementu mimo obratlové tělo.

Kyfoplastika [23]:

Do obratlového těla se nejdříve zavádějí balonkové katetry, které po naplnění vytvoří v těle dutinu, někdy dojde i k úpravě výše obratlového těla. Balonek se odstraní a do vytvořených dutin se aplikuje cement pod výrazně nižším tlakem.

Stentoplastika [24]:

Je nejnovější metodou pro léčbu porotických fraktur. Do obratlových těl se zavádějí balonky se stenty, které po výkonu zůstávají na místě a dutina se opět naplní cementem. Stent zajišťuje oporu v obratli a je větší možnost remodelace deformovaného obratlového těla.

Sakroplastika:

Velmi podobná metoda, kterou se léčí fraktury v oblasti kosti svaté.

Závěr

Diagnostika a léčba fraktur obratlových těl zaznamenala v posledních letech velký pokrok.

Časná diagnóza je základem pro dostatečný úspěch a prevenci dalších zlomenin v patologickém terénu.

Možnosti intervenčního řešení fraktur se v poslední době výrazně posunuly a nové postupy umožňují stabilizaci a někdy i návrat obratlových těl na svoji původní výšku.

Literatura

- Kolář J, Zídková H. Nárýs kostní radiodiagnostiky. Avicenum 1986; p 34.
- Čihák R. Anatomie 1. 3. vydání. Grada 2011.
- Briggs AM, Greig AM, Wark JD. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. *Osteoporos Int* 2007;18:575–584.
- Link TM. Osteoporosis imaging: State of the art and advanced imaging. *Radiology* 2012;263:1:3–17.
- Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A. Integrated imaging approach to osteoporosis: state-of-the-art review and update. *Radio Graphics* 2011;31:1343–1364.
- Exton – Smith AN, Millard PH, Payne Erica PR, Wheeler F. Pattern of development and loss of bone with age. *The Lancet* 1969;294:1154–1157.
- Martin DD, Heckmann C, Neuhof J, Jenni OG, Ranke MB, Binder G. Comparison of radiogrammetrical metacarpal indices in children and reference data from the first Zurich longitudinal study. *Pediatr Radiol* 2012;42:982–991.
- Singh M, Nagrath AR, Maini PS. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *The Journal of Bone and Joint Surg* 1970; 3:457–467.
- Bennett DL, Post RD. The role of the radiologist when encountering osteoporosis in women. *AJR* 2011;196:331–337.
- Lenchik R, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: Importance of recognition and description by radiologist. *AJR* 2004;183:949–958.
- Müller D, Bauer JS, Zeile M, Rummeny EJ, Link TM. Significance of sagittal reformations in routine thoracic and abdominal multislice CT studies for detecting osteoporotic fractures and other spine abnormalities. *Eur Radiol* 2008;18: 1696–1702.
- Abdel-Wanis ME, Solyman MTM, Hasan NMA. Sensitivity, specificity and accuracy of magnetic resonance imaging for differentiating vertebral compression fractures caused by malignancy, osteoporosis and infections. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2011;19:145–150.
- Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral fractures in osteoporosis: A new method for clinical assessment. *J Clin Densitom* 2000;3:281–290.
- Murphy WA, DiVito DM, Fuller Albright, postmenopausal osteoporosis and fish vertebrae. *Radiology* 2013;268:323–326.
- Kerkeni S, Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C. Spinal deformity index (SDI) is a good predictor of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2009;20:1547–1552.
- Guglielmi G, Diacinti D, Kuijk C, Aparisi F, Krestan C, Adams JE, Link TM. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. *Eur Radiol* 2008;18:1484–1496.
- Guglielmi G, Palmieri F, Placentino MG, D Errico F, Stoppino LP. Assessment of osteoporotic vertebral fractures using specialized workflow software for 6-point morphometry. *European Journal of Radiology* 2009;70:142–148.
- Anakwenze OA, Kancherla V, Rendon N, Drummond D. Adolescent disc dysplasia and back pain. *J Child Orthop* 2011;5:49–53.
- Vasishtha VG, Pinto LJ. Aviation radiology: Teaching series. *Ind J Aerospace Med* 2003;47:42–44.
- Li H, Liang CZ, Chen QX. Kümmell's disease, an uncommon and complicated spinal disorder: a review. *Journal of International Medical Research* 2012;40:406–414.
- Kondo KL. Osteoporotic vertebral compression fractures and vertebral augmentation. *Semin Intervent Radiol* 2008;25:413–424.
- Seebach C, Maier B, Henrich D, Marzi I. Osteoporotic vertebral fractures. *Eur J Trauma* 2005;31:424–432.
- Spiegel UJA, Beisse E, Hauck S, Grillhösl A, Bühren V. Value of MRI imaging prior to a kyphoplasty for osteoporotic insufficiency fractures. *Eur Spine J* 2009; 18:1287–1292.
- Heini PF, Teuscher R. Vertebral body stenting/stentoplasty. *Swiss Med Wkly* 2012;142:1–10.

Vliv terapie rakoviny prsu na denzitu kostního minerálu

A. SKLADANÁ

Osteocentrum, revmatologicko-rehabilitační oddělení, Thomayerova nemocnice Praha

SOUHRN

Skladaná A.: **Vliv terapie rakoviny prsu na denzitu kostního minerálu**

U 75–80 % rakovin prsu jsou přítomny hormonální receptory (estrogenové nebo progesteronové) s progresí růstu nádoru vlivem estrogenů a regresí vlivem ovariectomie, blokátorů receptorů, chemoterapie (u premenopauzálních žen navozuje primární ovariální selhání) a léčbou antihormonálními léky (inhibitory aromatázy, agonisti LHRH). Výše uvedené postupy mají potenciál snížit denzitu kostního minerálu primárně přes narušení osy estrogen-osteoblast-útlum osteoresorpce. Snížená produkce estrogenů zvyšuje aktivitu osteoklastů. Současná doporučení k prevenci poklesu kostní denzity při terapii rakoviny prsu zahrnuje adekvátní příjem vápníku a vitamínu D, pravidelnou fyzickou aktivitu, vynechání kouření, redukce příjmu alkoholu a u osteoporotických pacientů i terapii bisfosfonáty.

Klíčová slova: rakovina prsu, estrogeny, hormonální terapie, osteoresorpce

SUMMARY

Skladaná A.: **Effect of breast cancer therapy on bone mineral density**

In 75 % to 80 % of breast cancer cases, estrogen or progesterone hormone receptors are present, with tumor growth progression influenced by estrogens and regression influenced by ovariectomy, receptor blockers, chemotherapy (inducing primary ovarian failure in premenopausal women) and antihormone therapy with drugs (aromatase inhibitors, LHRH agonists). The above procedures have a potential to decrease bone mineral density, primarily by disrupting the estrogen-osteoblast-bone resorption inhibition axis. Lower estrogen production increases the activity of osteoclasts. Current recommendations for preventing bone mineral density decrease in breast cancer therapy include adequate calcium and vitamin D intake, regular physical activity, avoiding smoking, reduced alcohol intake and, in osteoporotic patients, bisphosphonate therapy.

Keywords: breast cancer, estrogens, hormone therapy, bone resorption

Osteologický bulletin 2014;19(4):93–96

Adresa: MUDr. Andrea Skladaná, osteocentrum, revmatologicko-rehabilitační oddělení, Thomayerova nemocnice, Videňská 800, 140 59 Praha 4, e-mail: andrea.skladana@ftn.cz

Došlo do redakce: 15. 9. 2014

Přijato k tisku: 2. 12. 2014

Úvod

Rakovina prsu je nejčastější nádorové onemocnění u žen se stále rostoucí incidencí. Přibližně 60–80 % těchto nádorů vykazuje pozitivitu pro hormonální receptory, tj. estrogenové anebo progesteronové receptory. U žen s časným karcinomem prsu, které mají pozitivní hormonální receptory, je hlavní léčebnou adjuvantní strategií následující ihned po lokální léčbě, systémová endokrinní terapie. Pacientky s karcinomem prsu bez metastáz do skeletu mají až 5× vyšší riziko kostních příhod, včetně kompresivních fraktur obratlových těl ve srovnání s běžnou populací žen podobného věku. Důvodem této morbidit je navození předčasné menopauzy onkologickou terapií, léčbou antihormonálními léky (agonisty LHRH, inhibitory aromatázy) a přímým účinkem chemoterapie. Snížení produkce estrogenů vede ke zvýšení aktivity osteoklastů, výsledkem je pokles denzity kostního minerálu a zvýšení rizika nízkozátěžových zlomenin. Inhibitory aromatázy (IA) jsou v současnosti první volbou endokrinní léčby karcinomu prsu s expresí hormo-

nálních receptorů u postmenopauzálních žen. Jejich dlouhodobé užívání je spojeno s negativním dopadem na skelet.

Terapie rakoviny prsu

Snížení produkce estrogenů nebo blokádu signálu zprostředkovaného estrogeny lze dosáhnout několika různými způsoby [1].

1. **Ablativní způsob** znamená odstranění orgánu produkujícího estrogeny (chirurgická a radiační ovariectomie) nebo odstranění orgánu ovlivňujícího jejich produkci (hypofyzektomie – dnes obsolentní). Stejný účinek má vyřazení orgánu z funkce jiným způsobem – medikamentózní vyřazení funkce vaječnicků (analogy LHRH-gonadoliberinu). Zatímco chirurgická a radiační kastrace jsou ireverzibilní, medikamentózní zásah je vratný a po vysazení léku je funkce obnovena. Tyto výkony se provádějí u premenopauzálních žen [1].

- Kompetitivní inhibice** znamená nemožnost přenosu signálu na vazebné místo – estrogenový receptor – buď obsazením vazebného místa, nebo jeho degradací. Látky, které jsou schopné vazbou na ER antagonistovat jeho funkci, se jmenují selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM). Patří sem především tamoxifen. Čisté steroidní antiestrogeny (fulvestrant) nejen antagonistují ER, ale způsobují též jeho degradaci (SERD- selektivní-degradátory estrogenních receptorů) [1].
- Inhibice syntézy estrogenů** se provádí blokadou enzymů, které jsou rozhodující pro syntézu estrogenů v nadledvinách a tukové tkáni u žen po menopauze. K tomu se používají inhibitory aromatáz – látky, jež snižují koncentraci estrogenů u postmenopauzálních žen ve vlastní nádorové tkáni. Nepoužívají se u žen před menopauzou [1].

Patofyziologie kostních ztrát při terapii rakoviny prsu

Centrální role deficitu estrogenů v patogenezi osteoporózy u postmenopauzálních žen je známa již několik let. Estrogeny účinkují přes estrogenní receptory (ER), které jsou exprimovány v některých kostních buňkách. Stimulují osteoblasty k produkci osteoprotegerinu „návnadě“ pro ligand receptoru aktivovaného nukleárního faktoru kappa B (RANKL). Osteoprotegerin tak blokuje vazbu RANKL na receptor aktivovaného nukleárního faktoru kappa B (RANK) v osteoklastech, poškozují osteoklastickou aktivitu a vede k poklesu kostní resorpce. Souhrnně tedy u premenopauzálních žen estrogeny inhibují kostní remodelaci a suprimují kostní resorpci a přispívají k pevnosti kosti [2].

U 60–80 % případů rakoviny prsu jsou přítomné estrogenní hormonální receptory s progresí růstu nádoru vlivem estrogenů a regresí vlivem blokátorů receptorů (tamoxifen), chemoterapie (způsobuje ovariální selhání), ovariectomie, inhibitorů aromatáz (IA), GnRH agonistů, nebo kombinací IA a GnRH agonistů. Každá z výše zmíněných terapií má efekt na množství a kvalitu kostní hmoty. Ovariectomie, chemoterapie, agonisti GnRH a inhibitory aromatázy snižují endogenní hladiny estrogenů a způsobují pokles denzity kostního minerálu a zvyšují riziko zlomeniny [3–9]. Čím rychlejší a výraznější je estrogenní nedostatek, tím větší je kostní ztráta [4,5,10,11].

Farmakoterapie rakoviny prsu

Chemoterapie – incidence primárního ovariálního selhání u žen s rakovinou prsu užívajících chemoterapii se pohybuje v rozmezí 20–90 %, v závislosti na věku a léčebném režimu [12–14]. Primární ovariální selhání vede k náhlému poklesu estrogenní produkce a časné menopauze [15,16]. Tento pokles způsobí také zvýšené přežívání a aktivitu osteoklastů [17,18,19]. Následkem toho se u žen vyvine osteopenie a zvyšuje se jim riziko vzniku osteoporózy

Selektivní modulátory estrogenových receptorů

Tamoxifen je selektivní modulátor estrogenních receptorů (ER), který se váže na ER a v prsní tkáni funguje jako estrogenní antagonist. V jiných tkáních má účinky agonisty: v krvi snižuje koncentraci cholesterolu, v kostech má tamoxifen oba – pozitivní i negativní účinky v závislosti od

menopauzálního statusu ženy. U premenopauzálních žen může docházet ke kostním ztrátám, zatímco u postmenopauzálních žen má tamoxifen na kost agonistický efekt [20,21]. Tamoxifen má také estrogenní účinek na dělohu, což vede ke zvýšenému riziku karcinomu endometria u žen, které jsou dlouhodobě léčeny tamoxifenem.

Inhibitory aromatázy představují zlatý standard v adjuvantní léčbě postmenopauzálních žen s rakovinou prsu s pozitivními estrogenními receptory [22,23].

Charakteristika inhibitorů aromatáz

V období menopauzy ustává vaječnicková produkce estrogenů, dochází k poklesu jejich koncentrace a hlavním zdrojem estrogenů je proces aromatizace. Postmenopauzální ženy si zachovávají nízkou hladinu cirkulujících estrogenů díky aromatizaci androgenů na estrogeny, ve tkáních jako tuková a svalová, enzymem cytochrom P450 aromatázou. Působením inhibitorů aromatáz dochází k supresi tvorby estrogenů. Z tohoto důvodu léčba inhibitory aromatázy vede ke ztrátě kostního minerálu na podkladě estrogenního deficitu [24]. Existují dvě hlavní skupiny inhibitorů aromatáz: nesteroidní, reverzibilní inhibitory jako anastrozol a letrozol a steroidní, ireverzibilní inhibitory, a to exemestan [25]. Inhibice aromatázy vede k poklesu konverze androgenů na estrogeny – letrozol 98,9 %, exemestan 97,9 %, anastrozol 96,7 %. Inhibitory aromatázy jsou většinou podávány postmenopauzálním ženám s rakovinou prsu s pozitivními ER.

Vliv inhibitorů aromatáz na denzitu kostního minerálu

U zdravé postmenopauzální ženy je meziroční pokles denzity kostního minerálu kolem 1–2 % ročně [26]. Roční pokles denzity u postmenopauzální ženy léčené inhibitory aromatázy je přibližně 2,5% [27]. I když inhibitory aromatázy nepředstavují standardní léčbu u premenopauzálních žen, studie s kombinací léčbou anastrozolem a GnRH agonistou ukázaly roční pokles denzity kostního minerálu o 7 %. Předčasně navozená menopauza u mladých žen následovaná adjuvantní chemoterapií vede k akcelerovanému ročnímu poklesu denzity do 8 % [28].

Byl prokázán rozdílný vliv jednotlivých inhibitorů aromatáz na denzitu kostního minerálu. Pokles BMD o 2–4 % v bederní páteři po roční léčbě anastrozolem byl pozorován ve studiích ATAC, IES a MA-17 [29], zatímco v jiných studiích byl popisován nižší pokles BMD po léčbě letrozolem (3 % za 7 let) [30] a exemestanem (2 % za 5 let) [31]. Pokles BMD byl evidentně nižší u pacientek léčených exemestanem, pravděpodobně pro jeho steroidní strukturu [32]. Riziko zlomenin u pacientek léčených inhibitory aromatázy je vyšší na periferním skeletu v porovnání s páteří a kyčlemi [33].

Management pacientek léčených terapií inhibitory aromatázy

Navzdory současnému zvyšujícím se poznatkům ohledně frekvence a dopadů léčby inhibitory aromatáz na kost, neexistuje doporučený postup k jejich prevenci. ESCEO (European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis) skupina doporučuje u všech žen začínajících

léčbu inhibitory aromatáz individuální zhodnocení rizika osteoporotické zlomeniny, a to cestou denzitometrického vyšetření a celkovým zhodnocením klinických rizikových faktorů (zahrnujících věk, rodinnou anamnézu zlomeniny krčku femuru, BMI méně 20 kg/m², kouření, léčbu systémovými kortikoidy, nedostatečný dietní příjem kalcia a tendence k pádům). Biochemické vyšetření by mělo zahrnovat stanovení kalcémie, PTH a hladiny vitamínu D k vyloučení primární hyperparatyreózy a insuficience nebo deficitu vitamínu D [34–36]. Stanovením markerů kostního obratu lze pak do určité míry předpovědět kostní ztráty. Laboratorní vyšetření může identifikovat další příčiny poklesu denzity kostního minerálu jako renální nebo jaterní onemocnění a hypertyreózu. Obecné doporučení v prevenci a léčbě poklesu denzity kostního minerálu indukovaného terapií inhibitorů aromatázy zahrnuje změnu životního stylu (zvýšení fyzické aktivity, snížení nebo ukončení kouření) a u většiny pacientek suplementaci vitamínem D (týdenní dávka do 10 000 IU) a vápníkem, aby byl dosažen celkový denní příjem nejméně 1 000 mg. U žen s nízkými hladinami vitamínu D (25-OH vit. D méně 20 ng/ml) by suplementace vitamínem D měla předcházet léčbu bisfosfonáty. Nasazení bisfosfonátů v terénu vitamín D deficitu zvyšuje riziko hypokalcémie. Sekundární hyperparatyreóza rezultující z nízkých hladin vitamínu D může oslabit antiresorpční účinek bisfosfonátů, a tím pádem vést ke zvýšenému riziku zlomenin ve srovnání s pacientkami s normálními hladinami vitamínu D [37,38]. Na základě současných mezinárodních guidelines se doporučuje u žen s rakovinou prsu dávkování cholekalciferolu 10 000 IU týdně (20 kapek Vigantolu) [39].

Terapie poklesu BMD indukovaného hormonální terapií u žen s rakovinou prsu

Raloxifen – selektivní modulátor estrogenních receptorů, nesmí být nasazen ženám s rakovinou prsu. I když lidský rekombinantní parathormon je vhodný k léčbě postmenopauzální osteoporózy, všeobecně se u pacientek s rakovinou prsu neužívá. Ve studiích na zvířatech vysoké dávky **parathormonu** způsobily sarkom. Protože radiace je rizikový faktor vzniku kostního sarkomu, parathormon je kontraindikován u pacientek, které absolvovaly RTG ozáření. Léky vhodné k prevenci a léčbě ztrát denzity kostního minerálu indukovaného terapií inhibitory aromatázy jsou **bisfosfonáty a denosumab**.

Bisfosfonáty jsou specifické inhibitory osteoklasty mediované kostní resorpce [40]. Jsou to léky první volby léčby osteoporózy u postmenopauzálních žen. **Denosumab** je lidská monoklonální protilátka proti RANKL, která redukuje osteoklastogenezi, a tím zvyšuje denzitu kostního minerálu u postmenopauzálních žen. Neexistují porovnávací studie mezi bisfosfonáty a denosumabem z hlediska prevence zlomenin a kostních ztrát u pacientek užívajících inhibitory aromatáz.

Účinnost antiresorpční léčby v prevenci kostních ztrát indukovaných inhibitory aromatázy

V současnosti máme omezené údaje stanovující efektivitu jednotlivých bisfosfonátů. Pokud nejsou dostupná další

doplňující data, výběr bisfosfonátu závisí na reálných nákladech. Doporučuje se p.o. alendronát nebo risedronát týdně jako iniciální terapie, kyselina zoledronová 5 mg i.v. 1x ročně pak představuje alternativu u pacientek netolerujících p.o. bisfosfonáty (i když v současnosti není publikována žádná studie s touto dávkou). Pro pacientky, které neodpovídají na léčbu bisfosfonáty, nebo léčba bisfosfonáty je u nich kontraindikována, je další možností léčby denosumab (postmenopauzální ženy).

Kandidátky na antiresorpční léčbu

Ne všechny ženy léčené inhibitory aromatázy vyžadují antiresorpční léčbu. Stratifikace rizika zlomeniny na základě vstupního BMD a klinických rizikových faktorů mohou identifikovat ty pacientky, které by více či méně profitovaly z antiresorpční léčby.

U žen zahajujících terapii inhibitory aromatázy s BMD v pásmu osteoporózy nebo s anamnézou nízkozátěžové zlomeniny se doporučuje antiresorpční léčba.

Pacientky s BMD v pásmu osteopenie by dle ASCO (American Society of Clinical Oncology) měly být posuzovány individuálně [41] s možností nasazení bisfosfonátů po individuálním zhodnocení rizika a benefitu [42]. Neexistují jednotná doporučení, ovšem antiresorpční léčba je často doporučována ženám s BMD v pásmu osteopenie, které mají další rizikové faktory zlomeniny jiné než inhibitory aromatázy (věk nad 65 let, BMI méně než 20 kg/m², rodinná anamnéza zlomeniny krčku femuru, terapie perorálními kortikoidy v délce více jak 6 měsíců a kouření [43]). (Zde je nutno upozornit, že v ČR toto doporučení nespĺňuje podmínky úhrady antiresorpční léčby stanovené SUKLeM).

- Pacientky, které nespĺňují výše uvedená kritéria, se suplementují vápníkem a vitamínem D a denzitometricky vyšetřují každé 2 roky. Antiresorpční léčba je indikována po splnění výše uvedených kritérií nebo při signifikantním poklesu denzity.
- Britská expertní skupina dále doporučuje, že starší ženy (více než 75 let) s přítomností nejméně 1 rizikového faktoru, by měly být léčeny bisfosfonáty bez ohledu na BMD [44].

Problém optimální délky trvání antiresorpční léčby byl v roce 2008 přednesen mezinárodní skupině expertů [94], která navrhla délku léčby na nejméně 2 roky, nebo v délce trvání terapie inhibitory aromatáz (do 5 let).

Závěr

U 75–80 % případů rakoviny prsu jsou přítomny hormonální receptory s progresí růstu nádoru vlivem estrogenů a regresí vlivem blokátorů receptorů, chemoterapie, ovariectomie, IA, nebo GnRH. Všechny z výše uváděných postupů mají potenciál způsobit signifikantní ztrátu kostní denzity primárně přes narušení osy estrogen – osteoblast – útlu osteoresorpce. Je velice důležité identifikovat ženy s vysokým rizikem zlomenin [45], u těch pak zavést preventivní terapii. Současná doporučení k zabránění kostním ztrátám resultujícím z terapie rakoviny prsu zahrnují adekvátní pří-

jem kalcia a vitamínu D, pravidelnou fyzickou aktivitu, vynechání kouření, omezení alkoholu a léčbu bisfosfonáty u osteoporotických pacientek [12,46]. Antiresorpční léčba by měla být taky zahájena u všech žen s přítomnou nízkozátěžovou zlomeninou (bez ohledu na BMD). Guidelines pro antiresorpční léčbu u postmenopauzálních žen s rakovinou prsu užívajících hormonální léčbu nemají jednotná doporučení. Terapie bisfosfonáty je doporučována nejen u osteoporotických pacientek, ale také u osteopenických, pokud jsou přítomné některé z výše jmenovaných rizikových faktorů zlomenin. **Je potřeba ovšem zdůraznit, že v ČR postmenopauzální pacientky s osteopenií, které neprodělaly nízkozátěžovou zlomeninu, nesplňují podmínky úhrady antiresorpční léčby stanovené SUKLeM.**

Literatura:

- Abrahámová J. Adjuvantní hormonální léčba časného karcinomu prsu u postmenopauzálních žen. *Onkologická péče* 2008;2:6–7.
- Hirbe A, Morgn EA, Ulackan O, Weilbaeher K. Skeletal complications of breast cancer therapies. *J Clin Cancer res* 2006; 12:6309.
- Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820.
- Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3306.
- Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1341.
- McCloskey E. Effects of third-generation aromatase inhibitors on bone. *Eur J Cancer* 2006;42:1044.
- Perez EA. Safety of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *Breast Cancer Res treat* 2007;105 Suppl 1:75.
- Eastell R. Aromatase inhibitors and bone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 106:157.
- Saad F, Adachi JD, Brown JP, et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5465.
- Eastell R, Adams JE, Coleman RE et al. Effect of anastrozole on bone mineral density 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051.
- Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporosis Int* 2002;13:105.
- Ramaswamy B, Shapiro C. Osteopenia and osteoporosis in women in breast cancer. *Semin oncol* 2003;763–775.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365–2370.
- Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14: 1718–1729.
- Lester J, Dodwell D, McCloskey E, Coleman R. The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. *Cancer Treat Rev* 2005;31:115–142.
- Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3306–3311.
- Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF- β . *Nat Med* 1996;2:1132–1136.
- Kameda T, Mano H, Yuasa T et al. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med* 1997;186: 489–495.
- Saad F, Olsson C, Schulman CC. Skeletal morbidity in men with prostate cancer: quality of life considerations through the continuum of care. *Eur Urol* 2004;46: 731–739; discussion 739–740.
- Cosman F. Selective estrogen receptor modulators. *Clin Geriatr Med* 2003;19: 371–379.
- Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14:78–84.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736–1747.
- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28: 509–518.
- Confavreux CB, Fontana A, Guastalla JP et al. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. *Bone* 2007;41:346.
- Simpson ER, Dowsett M. Aromatase and its inhibitors: significance for breast cancer therapy. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:317–338.
- Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C 3rd et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137–1141.
- Eastell R, Hannon RA, Cuzick J et al. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 2006;21:1215–1223.
- Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3306–3311.
- Coleman RE, Banks LM, Girgis SI et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007;8:119–127.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262–1271.
- Eastell R, Adams JE, Coleman RE et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051–1057.
- Tang SC. Women and bone health: maximizing the benefits of aromatase inhibitor therapy. *Oncology* 2010;79:13–26.
- Rabaglio M, Sun Z, Price KN et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2009;20:1489–1498.
- Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporosis Int* 2010;21:1121–1132.
- Peterlik M, Grant WB, Cross HS et al. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer res* 2007;29:3687–3698.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–281.
- Adami S, Giannini S, Bianchi G et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009;20:239–244.
- Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer* 2004;108:104–108.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011.
- Rusell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis Int* 2008;19:733.
- Hillner B, Inge J, Berenson J et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042–4057.
- Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol* 2011.
- Hadji P, Body JJ, Aapro MS et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008;19:1407–1416.
- Reid DM, Doughty J, Eastell R et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008;34:S3–S18.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–2917.
- Smith MR. Osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2002;60:79–85, discussion 86.

Vliv argininu na kvalitu kostní tkáně u potkanů

H. ŽIVNÁ¹, P. ŽIVNÝ², K. ŠVEJKOVSKÁ², S. FEKETE², M. HOLEČEK³

¹Radioizotopové laboratoře a vivárium, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové,

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze,

³Ústav fyziologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

SOUHRN

Živná H., Živný P., Švejkovská K., Fekete S., Holeček M.: **Vliv argininu na kvalitu kostní tkáně u potkanů**

Cíl práce: V experimentu jsme sledovali vliv argininu podávaného v dietě po dobu 12 týdnů na kostní metabolismus u intaktních potkanů samců kmene Wistar (n = 20).

Materiál a metody: Potkani byli rozděleni do 2 skupin: 1. skupina **ST1-S** (n = 10) – byla živena standardní laboratorní dietou *ad libitum* (ST1). 2. skupina **Arg-S** (n = 10) – byla živena ST1 obohacenou o 10 % argininu *ad libitum* (Arg) po celou dobu trvání pokusu. Potkani byli usmrceni vykrvácením z břišní aorty, poté byla u potkanů stanovena kostní minerální hustota (BMD; g/cm²) a složení těla dvouenergií rentgenovou absorpciometrií (Hologic Delphi A, Osteocentrum FN HK). Biomechanická odolnost kostí byla měřena přístrojem vyrobeným na zakázku (Košek a Trnečka, Hradec Králové). V homogenátu kostí byly stanoveny ukazatele kostního obratu: N terminální propeptid prokolagenu (PINP; pg/ml), kostní frakce alkalické fosfatázy (BALP; ng/ml), kostní morfogenetický protein 2 (BMP2; pg/ml), karboxyterminální telopeptid kolagenu (CTX; pg/ml) a insulin like growth factor (IGF; pg/ml) pomocí metody EIA. Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr nebo medián. Statistické zpracování bylo provedeno s využitím software SigmaStat Jandel Scientific.

Výsledky: V hodnotách BMD nebyly významné rozdíly mezi skupinami, nižší množství tukové tkáně bylo u skupiny Arg-S. Síly nezbytné ke zlomení tibií byly nevýznamně slabší u potkanů živených dietou obohacenou o arginin (tříbodové lámání 1. sk. 131 N; 2. sk. 109 N; torze 1. sk. 297 N/m; 2. sk. 272 N/m).

Závěr: Vliv diety obohacené o arginin pouze nevýznamně snížil odolnost tibiae k tříbodovému zlomení.

Klíčová slova: arginin, kostní markery, hustota kostního minerálu, biomechanické testování

SUMMARY

Živná H., Živný P., Švejkovská K., Fekete S., Holeček M.: **Effect of arginine on the quality of bone tissue in rats**

Objective: We investigated the effect of arginine administered in the diet for 12 weeks on bone metabolism in intact male Wistar rats (n = 20).

Material and Methods: Rats were divided into two groups. The first ST1-S group (n = 10) was fed a standard laboratory diet *ad libitum* (ST1). The second Arg-S group (n = 10) was fed the ST1 diet enriched with 10 % arginine (Arg) *ad libitum*. Rats were killed by exsanguination from the abdominal aorta and bone mineral density (BMD; g/cm²) and body composition were determined using dual-energy X-ray absorptiometry (Hologic Delphi A device). Biomechanical bone resistance was measured with a custom-made device (Kosek and Trnečka, Hradec Kralove). The following markers of bone turnover were determined in bone homogenates: procollagen type I N-terminal propeptide (PINP; pg/ml), bone-specific alkaline phosphatase (BALP; ng/ml), bone morphogenetic protein 2 (BMP-2; pg/ml), carboxy-terminal collagen crosslinks (CTX; pg/ml) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1; pg/ml) by EIA. Values are expressed as the mean or median. Statistical analysis was performed using SigmaStat software (Jandel Scientific).

Results: There were no significant differences in BMD between the groups; a lower amount of adipose tissue was found in the Arg-S group. The forces necessary to fracture the tibia were nonsignificantly weaker in rats fed the diet enriched with arginine (3-point fracture 1st group 131 N; 2nd group 109 N; torsion 1st group 297 N/m; 2nd group 272 N/m).

Conclusion: The effect of the diet enriched with arginine only nonsignificantly decreased resistance of the tibia to 3-point fracture.

Keywords: arginine, bone markers, bone mineral density, biomechanical testing

Osteologický bulletin 2014;19(4):97–102

Adresa: Doc. MUDr. Pavel Živný, CSc., Fakultní nemocnice, Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: zivny@lfhk.cuni.cz

Došlo do redakce: 11. 9. 2014

Přijato k tisku: 12. 12. 2014

Úvod

Arginin je nejbazičtější aminokyselinou, která je prekurzorem pro syntézu řady významných látek, jako je oxid dusnatý, kreatin, polyaminy spermidin a spermin. Arginin je podmíněně esenciální, je nezbytný u dětí v období růstu, v době zvýšené aktivity fagocytů a při spermatogenezi. V ostatních situacích je tvořen v močovinovém cyklu z exogenních nebo endogenních bílkovin.

Před 25 lety se arginin stal populární mezi sportovci pro své pozitivní účinky na fyzickou sílu a oddálení pocitu únavy [1]. Lewis [2] sledoval vedlejší účinky různých dávek podávaného argininu. Při dávkách nad 21 g denně se objevil průjem, únava a krvácení z nosu, bolesti hlavy a pocit sucha v ústech. Při nižších dávkách nebyly tyto vedlejší účinky pozorovány.

Suplementace argininem vedla ke zvýšení koncentrace růstového hormonu během fyzické aktivity [3], ale v klidu se tento efekt neprojevil [4,5]. Podání argininu intravenózně vede k periferní vazodilataci, inhibici agregace krevních destiček, zlepšení vazodilatační odpovědi závislé na endotelu, redukcii adheze makrofágů k endotelu, snižuje krevní tlak a kompenzačně zvyšuje tepovou frekvenci [6], dále zvyšuje sérovou koncentraci inzulínu, glukagonu, růstového hormonu, prolaktinu, adrenalinu a noradrenalinu. Naproti tomu arginin podávaný perorálně má mnohem menší účinky, neboť je metabolizován již v intestinální mukóze, nevede ke zvýšení koncentrace inzulínu v plazmě [7]. Dlouhodobě podávaný arginin perorálně snižuje rizika kardiovaskulárních onemocnění a zvyšuje plazmatickou koncentraci L-argininu a cyklického guanosin-monofosfátu [8]. U kardiaků zlepšuje suplementace argininem kapacitu při aerobním cvičení pravděpodobně zvýšením produkce oxidu dusnatého (NO). U zdravých osob je tento účinek minimální.

NO, který vzniká z argininu působením syntázy oxidu dusnatého (NOS), je významná signalizační molekula. Přítomnost NOS byla prokázána také v kosti [9]. Některé studie prokázaly, že vysoké hladiny vedou ke kostní resorpci [10]. Naopak nízké hodnoty potlačují resorpci kosti a aktivují kostní novotvorbu, např. zvýšením sérové koncentrace insulin-like růstového faktoru-1 (IGF-1), který ovlivňuje diferenciaci osteoblastů a jeho koncentrace koreluje s hodnotou kostní minerální denzity (BMD) [11].

Baecker [12] podával zdravým postmenopauzálním ženám orálně arginin (L-arginin hydrochlorid) v dávce 14,8 g/den po dobu 6 měsíců. V této studii byl prokázán statisticky významný nárůst koncentrace C-terminálního propeptidu kolagenu I (PICP), zvýšilo se vylučování dusíku, nedošlo však ke změnám v koncentracích IGF-I, hodnotách BMD ani v obsahu minerálu v kostech (BMC). Autoři se domnívají, že tento negativní výsledek je způsoben formou podávaného argininu, příliš pevnou chemickou vazbou argininu na hydrochlorid.

Užívání doplňků stravy k podpoře růstu svalové hmoty, ať již výše zmíněných, nebo jiných, se v posledních letech stalo velmi populární mezi všemi věkovými kategoriemi, a to více u mužů než u žen. Zatímco proteokatabolické stavy při vážných chorobných stavech je nutné řešit u obou pohlaví. Pro zjištění účinku samotného argininu byli v této studii použiti zdraví samci potkanů, u kterých není metabolismus kostí negativně ovlivněn ani nedostatkem anabolických hormonů, ani jiným patologickým stavem. Cílem této studie bylo zodpovědět, zda přírůstek L-argininu bude pro kostní tkáň prospěšný či naopak škodlivý.

Kostní metabolismus je nejčastěji hodnocen z koncentrací ukazatelů kostního obratu. Mezi specifické markery odrážející kostní metabolismus patří kostní alkalická fosfatáza, (BALP), osteokalcin (OC) a N- a C-terminální propeptid prokolagenu typu I (PINP, PICP). BALP je lokalizována v membránách osteoblastů [13]. OC je produkovaný osteoblasty, závislý na vitamínu D a K a je vázaný na hydroxyapatit extracelulární matrix [14]. PINP je propeptid z prokolagenu I před jeho zabudováním do kostní hmoty ve formě kolagenu I [15]. Naopak při odbourávání kolagenu I se uvolňuje C-terminální telopeptid kolagenu I (CTX-I), což vypovídá o resorpci kostní tkáň [16]. Další z faktorů, který ovlivňuje kostní tkáň, je kostní morfogenetický protein (BMP-2), který umožňuje zvýšení exprese a diferenciaci osteoblastů a následné zvýšení kostní novotvorby [17].

Materiál a metody

Dieta:

Dieta byla připravena ze sypké standardní diety pro hlodavce (ST-1, VELAS, Lysá nad Labem) přidáním argininu

Tabulka 1
Biomechanické vlastnosti levých a pravých tibí (LT a PT), tj. délka, průměr a tloušťka kosti (mm), dále třibodové ohýbání kostí a lámání torzí (N, N/m)

		Délka	Průměr	Tloušťka	3b lámání	Torze
LT	ST1-S	40,73 ± 1,51	2,75 ± 0,37	0,521 ± 0,009	130,50 ± 18,43	neprovedeno
	Arg-S	40,74 ± 0,91	2,58 ± 0,09	0,515 ± 0,012	109,40 ± 11,54 vs. ST1-S p = 0,007	neprovedeno
PT	ST1-S	39,71 ± 0,37	2,90 ± 0,28	0,541 ± 0,094	neprovedeno	297,44 ± 13,28
	Arg-S	40,91 ± 0,82	2,73 ± 0,09 vs. ST1-S p = 0,045	0,534 ± 0,012	neprovedeno	272,10 ± 46,98

ve výsledné koncentraci 10 %. V mlýnku byly vytvořeny pelety, které byly sušeny v sušičce při teplotě 55 °C. Takto připravená dieta byla skladována na chladném a suchém místě.

Zvířata:

Studie byla provedena podle projektů pokusů schváleného Odbornou komisí na ochranu zvířat proti týrání LF UK-HK (č.j. 30793/2010-30 a 8593/2008-30). Byli použiti dospělí samci potkanů kmene Wistar (Biotest, s. r. o., Konárovice) s tělesnou hmotností 234 ± 12 g na začátku pokusu. Potkani byli ve viváriu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové (LF UK-HK) umístěni po 5 v plastických klecích a chováni za standardních podmínek (12 hodin světlo a 12 hodin tma, teplota 22 ± 2 °C, vlhkost vzduchu 30–70 %). Byli krmeni *ad libitum* standardní laboratorní dietou (ST-1, VELAS, a. s., Lysá nad Labem) nebo dietou ST-1 s 10 % argininu (Arg-S), dále pitnou vodou *ad libitum*. Tělesná hmotnost potkanů a spotřeba diety byla sledována jednou týdně.

Experiment:

Potkani byli rozděleni do dvou skupin po 10 zvířatech:

1. skupina **ST1-S** byla živena standardní laboratorní dietou *ad libitum* (ST-1) po dobu trvání pokusu. 2. skupina **Arg-S** byla živena ST-1 obohacenou o 10 % argininu *ad libitum* (Arg) po celou dobu trvání pokusu. Po 12 týdnech byla zvířata usmrcena odběrem krve z bifurkace břišní aorty v éterové anestézii.

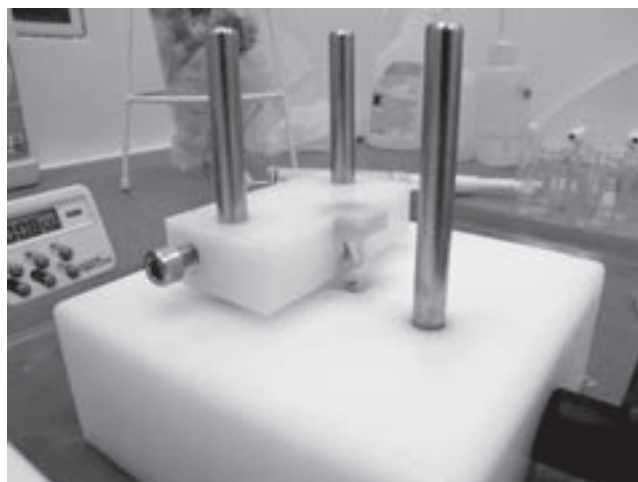
Hustota kostního minerálu:

Potkanům byla po jejich usmrcení změřena kostní minerální hustota (BMD, g/cm²) pomocí dvouenergiové rentgenové absorpciometrie (DXA – Dual Energy X-ray Absorptiometry) na přístroji Hologic Delphi A (Hologic, MA, USA) v Osteocentru Fakultní nemocnice Hradec Králové. Kostní minerální hustota celého těla, v oblasti bederních obratlů a v oblasti femuru byla počítačově vyhodnocena pomocí příslušného softwarového programu pro malá zvířata (DXA, Hologic, MA, USA).

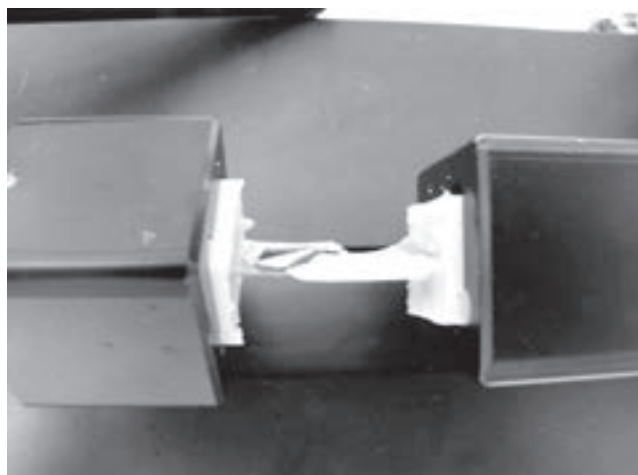
Testování mechanické odolnosti kostní tkáně:

Vyňaté tibie byly zamrazeny na -80 °C do další analýzy. Tibie byly využity k testování mechanické odolnosti kostní tkáně na speciálním elektromechanickém přístroji (Martin Košek & Pavel Trnečka, Hradec Králové, ČR) podle metodiky popsané dříve [18,19]. Před testováním jsme změřili délku a průměr vyšetřovaných kostí. Tibie byly lámány ve středu diafýzy pomocí tříbodového testování (three-point bending). Kost byla položena na dva podpůrné body, vzdálené od sebe 18 mm v anteroposteriorním směru, poté byla vystavena počáteční síle do 10 N a byl spuštěn elektromotor snižující nerezový váleček konstantní rychlostí 6 mm/min. Po zlomu jsme změřili tloušťku kortikální části kosti pomocí posuvného mikrometru (OXFORD 0–25MM 30DEG POINTED MICROMETER, Victoria Works, Leicester, Velká Británie). Maximální vynaložená síla (v tlaku N, v torzi N/m) ke zlomení kostí byla zaznamenána měřicí jednotkou (Digitalanzeiger 9180, Burster praezisionsmesstechnik GmbH, Gernsbach, Německo).

Obr. 1
Zalítí konců tibie do metylmetakrylátu před torzí



Obr. 2
Tibie potkana zlomená torzí



Při přípravě k torzi se konec tibie svisle fixuje ve formě a zalije se samopolymerující adhezivní pryskyřicí na bázi metakrylátu (Spofacryl-SpofaDental, a. s.; Jičín) ve speciální nádobce. Po pěti minutách metylmetakrylát ztuhne a postup se opakuje s druhým koncem tibie. Střed kosti je obalen gázou namočenou ve fyziologickém roztoku (obr. 1). Upravené konce kostí se zasunou do držáků přístroje. Po spuštění přístroje se začne jedna jeho část otáčet rychlostí (24°/min) až dojde ke zlomení tibie (obr. 2).

Analýza kostních homogenátů:

Homogenát kosti byl připraven z proximální části tibie (0,15 g) v 1,5 ml fosfátového pufru (PBS, PAA Laboratories GmbH, Pasching, Austria) na přístroji MagNA Lyser (Roche) ve třech cyklech při 6500 rpm po dobu 20 sekund. Mezi každým cyklem byly vzorky chlazeny v chladicím kruhu (MagNA Lyser Cooling Block). V kostním homoge-

nátu byly stanoveny koncentrace kostních markerů: N-terminální propeptid prokolagenu I (PINP; pg/ml), C-terminální telopeptid kolagenu I (CTX-I; pg/ml), kostní forma izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP; ng/ml), kostní morfogenetický faktor 2 (BMP-2; pg/ml) a Insulin Like Growth Factor I (IGF-I; pg/ml) metodou ELISA s využitím kitů od firmy Usen Life Science Inc., Wuhan, Čína. Analýzy byly provedeny na Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Statistická analýza:

Výsledky byly statisticky zpracovány programem Sigma Stat 3.1 Jandel Scientific® (San Rafael, CA, USA) pomocí nepárového *t*-testu a Mann-Whitney testu. Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka (SD), v případě neparametrických hodnot jako medián a 25. a 75. percentil. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za signifikantní.

Výsledky

Potkani, kteří byli 12 týdnů živení dietou obohacenou o 10 % argininu, se v nárůstu tělesné hmotnosti nelišili statisticky významně od kontrol živených standardní laboratorní dietou. Na počátku pokusu měli všichni potkani zařazení do pokusu tělesnou hmotnost v rozpětí 234 ± 12 g. Na konci experimentu měli kontrolní potkani ST1-S tělesnou hmotnost 515 ± 13 g a ve skupině Arg-S byla tělesná hmotnost 491 ± 18 g. Podobně i spotřeba diety na potkana a den byla v průběhu pokusu u obou skupin prakticky stejná 28–32 g (data nejsou prezentována).

Levé tibie potkanů živených Arg-S byly statisticky nevýznamně slabší včetně tloušťky kostní kompakty v místě zlomení. Pravé tibie potkanů skupiny Arg-S byly statisticky významně slabší ve svém průměru a jen nevýznamně slabší tloušťky kompakty v místě torze. Zjistili jsme nevýznamně nižší hodnoty síly nezbytné ke zlomení tibií torzí u skupiny Arg-S ve srovnání se skupinou kontrolní (tab. 1).

V kostním homogenátu u potkanů s dietou obohacenou o arginin jsme zjistili, že došlo ke statisticky významnému poklesu PINP. Pokles u potkanů skupiny Arg-S byl nalezen i u BALP a IGF-I, ale statisticky nevýznamně. Statisticky nevýznamné bylo i zvýšení CTX-I u potkanů skupiny Arg-S (tab. 2).

Hodnoty kostní minerální denzity byly statisticky nevýznamně nižší ve všech sledovaných oddílech těla u skupiny potkanů Arg-S ve srovnání se skupinou ST1-S (tab. 3). Z vyhodnocení složení těla u potkanů vyplývá, že potkani živení dietou obohacenou o arginin měli statisticky významně nižší množství tukové tkáně ve srovnání s kontrolní skupinou (tab. 4).

Diskuze

V našem experimentu jsme podávali potkanům 12 týdnů dietu obohacenou o 10 % chemicky čistého argininu, abychom mohli sledovat jeho účinky v organismu. Nedostatek argininu vede k poruše metabolismu tuků. Pokusy Fouada [20] na kuřatech ukázaly, že příjem L-argininu v potravě snižuje obsah břišního tuku, hladinu cholesterolu a triglyceridů. Autor prokázal, že za tento pozitivní efekt může snížení exprese jaterní HMG-CoA reduktázy a naopak zvýšení srdeční karnitin-palmitoyl transferázy a 13-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy. Zvýšený příjem L-argininu v potravě může také vést ke zvýšení hmotnosti a svalové hmoty.

Baecker [21] předpokládal, že L-arginin, přirozený prekurzor NO [22], může zvýšit produkci NO a pozitivně ovlivnit metabolismus kostí, neboť existují studie, které ukazují, že NO působí anabolicky na kostní aktivitu buněk [23]. Baecker podával 3× denně 18 g L-arginin-hydrochlorid po 6 měsíců postmenopauzálním ženám. Sice jim vzrostly koncentrace PICP, ale výsledky z periferní kvantitativní počítačové tomografie (pQCT) neprokázaly žádné významné změny. Autoři neočekávali, že L-arginin neovlivní IGF-I v séru, protože je dobře známo, že L-arginin indukuje uvolňování růstového hormonu, což následně vede ke zvýšení IGF-I v séru [11,24]. Hurson [11] ale používal L-arginin aspartát a Blum [24] používal L-arginin v čisté formě (9 g denně po dobu 1 měsíce).

V naší studii jsme použili čistou formu L-argininu, přesto se naše výsledky neshodují s nálezy Bluma (2000). Přesto nemůžeme vyloučit možnost, že chemická vazba hraje roli v působení L-argininu na NO syntézu.

Wimalawansa [25] použil náplasti s 15 mg nitroglycerinu jednou denně po dobu 1 roku a prokázal, že je stejně účinná jako estrogen v prevenci úbytku kostní hmoty u ovariotomovaných žen podle BMD. Poklesly také koncentrace močových N-terminálních telopeptidů (NTX) a zvýšila se

Tabulka 2
Koncentrace kostních markerů v homogenátu kostí
(PINP – pg/ml; BALP – ng/ml; BMP2 – pg/ml; CTX – ng/ml a IGF-1 – pg/ml)

	PINP	BALP	BMP2	CTX-I	IGF
ST1-S	165,9 ± 40,7	5,27 (3,80–5,48)	22,00 (20,02–24,08)	7 283 ± 2 791	1 387 (1 096–2 849)
Arg-S	137,3 ± 22,1	3,74 (1,94–6,47)	22,41 (17,80–26,25)	8 060 ± 4 595	905 (592–2 094)
	vs. ST1-S p = 0,030	vs. ST1-S p = 0,345	vs. ST1-S p = 0,970	vs. ST1-S p = 0,653	vs. ST1-S p = 0,163

novotvorba kostí (OC, BALP). Naše zjištění jsou v rozporu s jeho nálezy. Proto se domníváme, že NO syntéza indukovaná nitroglycerinem je účinnější než suplementace přirozeným prekurzorem L-argininem. Dalším důvodem, proč jsme nedosáhli pozitivních výsledků, může být fakt, že se více osvědčilo jednorázové dávkování než kontinuální přidávání L-argininu do stravy. Neboť Wimalawansa [26] dosáhl na ovariectomovaných potkaních samicích lepší efekt na kosti po jedné denní dávce nitroglycerinu než po dvou nebo třech denních dávkách. Důvodem pro tuto neúčinnost je vývoj tolerance k nitroglycerinu [25]. Je možné, že L-arginin vyžaduje pulzní podání [27], aby došlo k sekreci hormonů štítné žlázy a růstového hormonu.

Corbett se spoluautory [28] našli vyšší koncentrace NO provázené vasodilací cév v oblasti zlomené kosti v časné fázi hojení. V pozdější fázi hojení NO účinkoval i v nově vytvořených cévách.

U skupiny sportovkyň s amenoreou byly nalezeny nižší hladiny NO, současně i nižší hodnoty BMD v páteři a také nižší OC a BALP ve srovnání s menstruuujícími sportovkyněmi [29].

Dieta obohacená o arginin neovlivnila růst potkanů, protože potkani po 12 týdnech příjmu této diety se nelišili v tělesné hmotnosti od kontrolních potkanů. Z hodnocení stejné spotřeby diety oběma skupinami se domníváme, že chutností se diety od sebe také nelišily. Naopak po vyhodnocení složení těla jsme zjistili, že podávání diety s argininem nepodpořilo tvorbu tukové tkáně. Toto zjištění podporuje důvody, pro které jsou doplňky stravy obohacené o arginin užívány kulturisty. V takovémto případě by kulturisté nemuseli omezit příjem potravy, přesto by v jejich těle byla preferována tvorba svalů před tukovou tkání.

Pod vlivem diety obohacené o arginin jsme u potkanů zjistili, že jejich kosti jsou ve svém průměru slabší než u kontrolních potkanů. S menším průměrem kostí korespondují i nálezy hodnotící metabolický obrat v kostech. U potkanů s dietou bohatou na arginin byla rovnováha v metabolismu kosti posunuta spíše k odbourávání, především poklesem PINP.

Neshodujeme se s pracemi dalších autorů, kde za rozdíl ve výsledcích může být zodpovědné pohlaví potkanů [30], nebo zdravotní stav potkanů [31]. Choi [30] zjistil, že u velmi mladých rostoucích samic (75 ± 5 g) dieta obohacená o arginin a taurin zlepšuje kostní novotvorbu s pozitivním odrazem na kostní minerální denzitu. Samotná dieta s argininem pouze zvýšila BMD v páteři, další pozitivní efekt již neměla. Pennisi se spoluautory [31] sledovali, zda po 6 týdnech podávání L-argininu může zabránit poklesu BMD a BMC, ke kterému dochází u potkanů během vývoje *diabetes mellitus* po podání streptozotocinu. Autoři předpokládali, že L-arginin je zdrojem NO a svými vazodilatačními účinky podpoří i metabolismus kostí. Skutečně zjistili, že

Tabulka 3
DEXA (g/cm²)

	DEXA total	Th páteř	Levý femur	Pravý femur
ST1-S	0,170 ± 0,028	0,225 ± 0,091	0,203 ± 0,132	0,201 ± 0,161
Arg-S	0,167 ± 0,056	0,216 ± 0,123	0,183 ± 0,101	0,180 ± 0,113

Tabulka 4
Celotělová denzitometrie (g; %)

M ± SD	Tuk (g)	Lean BMC (g)	Total (g)	Tuk (%)
ST1-S	75 ± 18	342 ± 28	417 ± 37	17,8 ± 4,1
Arg-S	57 ± 22	348 ± 31	406 ± 50	13,8 ± 3,7

vs. ST-1 p = 0,036

u těchto potkanů pod vlivem L-argininu nedošlo k výraznému poklesu OC a nárůstu CTX-I. Domnívají se, že by arginin mohl být dobrou léčebnou pomůckou u diabetických pacientů.

L-arginin může uvolňovat růstový hormon, zvláště nalačno, proto se nedoporučuje jej podávat rostoucím mladým lidem [32].

Závěr

Potkani živení dietou obohacenou o arginin ve srovnání s kontrolními potkany měli sníženou odolnost kostí ke zlomení. Tyto změny by mohly být následkem snížené novotvorby a zvýšeného odbourávání kostí a s tím souvisejících změn v mineralizaci kostní tkáně. Tyto změny mohou souviset s nižšími zásobami tukové tkáně v organismu potkanů. Klíčovým momentem pro experiment zůstává celková doba podávání diety, způsob (intermitentní vs. kontinuální) a použitá chemická substance podávaného argininu.

Poděkování:

Tato studie byla podpořena granty Prvok P37/05 a SVV-2013. Dále autoři děkují pracovníkům Radioizotopových laboratoří a vivária Lékařské fakulty v Hradci Králové Dagmar Ježkové, Kateřině Šildbergerové, Ivě Zadrobílkové a Romaně Vaňoučkové za přípravu diet a za pomoc při experimentu.

Literatura

1. Imanipour V, Naderi A, Mahdi F et al. The Effects of Supplementary L-Arginine Dietary on Metabolism and Performance in Anaerobic Exercise. *J Basic Appl Sci Res* 2012;2:759–762.
2. Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JP et al. Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2782–2787.
3. Colombani PC, Bitzi R, Frey-Rindova P et al. Chronic arginine aspartate supplementation in runners reduces total plasma amino acid level at rest and during a marathon. *Eur J Nutr* 1999;38:263–270.

4. Fogelholm GM, Naveri HK, Kiilavuori KT et al. Low-dose amino acid supplementation: no effects on serum human growth hormone and insulin in male weightlifters. *Int J Sport Nutr* 1993;3:290–297.
5. Lambert MI, Hefer JA, Millar RP et al. Failure of commercial oral amino acid supplements to increase serum growth hormone concentrations in male body-builders. *Int J Sport Nutr* 1993;3:298–305.
6. McConnell GK. Effects of L-arginine supplementation on exercise metabolism. *Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2007;10:46–51.
7. Bode-Boger SM, Boger RH, Galland A et al. L-Arginine-induced vasodilation in healthy humans: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:489–497.
8. Pallosi A, Fragasso G, Piatti P et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2004;93:933–935.
9. Helfrich MH, Evans DE, Grabowski PS et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms in bone and bone cell cultures. *J Bone Miner Res* 1997;12:1108–1115.
10. Joiner DM, Tayim RJ, McElderry JD et al. Aged male rats regenerate cortical bone with reduced osteocyte density and reduced secretion of nitric oxide after mechanical stimulation. *Calcif Tissue Int* 2014;94:484–494.
11. Hurson M, Regan M, Kirk S et al. Metabolic effects of arginine in a healthy elderly population. *J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:227–230.
12. Baecker N, Boese A, Schoenau E et al. L-arginine, the natural precursor of NO, is not effective for preventing bone loss in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;20:471–479.
13. Brown JP, Albert C, Nassar BA et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2009;42:929–942.
14. Lee AJ, Hodges S, Eastell R. Measurement of osteocalcin. *Ann Clin Biochem* 2000;37:432–446.
15. Garnerio P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem* 2008;54:188–196.
16. Herrmann M, Seidel MJ. The amino- and carboxyterminal cross-linked telopeptides of collagen type I, NTX-I and CTX-I: a comparative review. *Clin Chim Acta* 2008;393:57–75.
17. Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:3–18.
18. Gradosova I, Zivna H, Svejkovska K et al. The role of atorvastatin in bone metabolism in male albino Wistar rats. *Pharmazie* 2011;66:606–610.
19. Živný P, Švejková K, Gradosová I et al. Možnosti určení mechanické odolnosti kosti v experimentu – souhrn poznatků. *Osteologický bulletin* 2011;16:132–136.
20. Fouad AM, El-Senousey HK, Yang XJ et al. Dietary L-arginine supplementation reduces abdominal fat content by modulating lipid metabolism in broiler chickens. *Animal* 2013;7:1239–1245.
21. Baecker N, Boese A, Schoenau E et al. L-arginine, the natural precursor of NO, is not effective for preventing bone loss in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;20:471–479.
22. Castillo L, deRojas TC, Chapman TE et al. Splanchnic metabolism of dietary arginine in relation to nitric oxide synthesis in normal adult man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:193–197.
23. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC et al. Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1998;13:1755–1759.
24. Blum A, Cannon RO III, Costello R et al. Endocrine and lipid effects of oral L-arginine treatment in healthy postmenopausal women. *J Lab Clin Med* 2000;135:231–237.
25. Wimalawansa S, Chapa T, Fang L et al. Frequency-dependent effect of nitric oxide donor nitroglycerin on bone. *J Bone Miner Res* 2000;15:1119–1125.
26. Wimalawansa SJ, Chapa MT, Yallampalli C et al. Prevention of corticosteroid-induced bone loss with nitric oxide donor nitroglycerin in male rats. *Bone* 1997;21:275–280.
27. Pohlentz C, Buentello A, Miller T et al. Effects of dietary arginine on endocrine growth factors of channel catfish, *Ictalurus punctatus*. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2013;166:215–221.
28. Corbett SA, McCarthy ID, Batten J, Hukkanen M, Polak JM, Hughes SP. Nitric oxide mediated vasoreactivity during fracture repair. *Clin Orthop Relat Res* 1999;365:247–253.
29. Stacey E, Korkia P, Hukkanen MV et al. Decreased Nitric Oxide Levels and Bone Turnover in Amenorrheic Athletes with Spinal Osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3056–3061.
30. Choi MJ, Chang KJ. Effect of dietary taurine and arginine supplementation on bone mineral density in growing female rats. *Adv Exp Med Biol* 2013;776:335–345.
31. Pennisi P, Clementi G, Prato A et al. L-arginine supplementation normalizes bone turnover and preserves bone mass in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Endocrinol Invest* 2009;32:546–451.
32. da Silva DV, Conte-Junior CA, Paschoalin VM et al. Hormonal response to L-arginine supplementation in physically active individuals. *Food Nutr Res* 2014;25:58.

Vliv kreatinu na kostní metabolický obrat a kvalitu kostní tkáně u potkanů

P. ŽIVNÝ¹, H. ŽIVNÁ², K. ŠVEJKOVSKÁ¹, S. FEKETE¹, M. HOLEČEK³

¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, FN a LF v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze,

²Radioizotopové laboratoře a vivárium, Univerzita Karlova v Praze, LF v Hradci Králové

³Ústav fyziologie, Univerzita Karlova v Praze, LF v Hradci Králové, Česká republika

SOUHRN

Živný P, Živná H., Švejkovská K., Fekete S., Holeček M.: **Vliv kreatinu na kostní metabolický obrat a kvalitu kostní tkáně u potkanů**
Cíl studie: Sledovali jsme vliv kreatinu podávaného v dietě po dobu 12 týdnů na kostní metabolický obrat a kvalitu kostní tkáně u potkanů samců kmene Wistar (n = 20).

Materiál a metody: Potkani byli rozděleni do 2 skupin: 1. skupina byla živena standardní laboratorní dietou ST1-S (n = 10) *ad libitum* po celou dobu trvání pokusu. 2. skupina Krea-S (n = 10) byla živena *ad libitum* ST1 obohacenou o 10 % kreatinu *ad libitum* po celou dobu trvání pokusu. Potkani byli usmrceni odběrem krve z bifurkace břišní aorty v éterové anestezii. Po ukončení pokusu byla provedena celotělová denzitometrie a složení těla metodou dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) na přístroji Hologic Delphi A, testována biomechanická odolnost kostí kontrolovanou frakturou na „custom made“ přístroji (Košek a Trnečka, Hradec Králové) a byly stanoveny vybrané ukazatele kostního metabolického obratu procollagen-I N terminal peptide (PINP; pg/ml), kostní frakce alkalické fosfatázy (BALP; ng/ml), bone morphogenetic protein-2 (BMP2; pg/ml), carboxy-terminal collagen crosslinks (CTX1; ng/ml) a insulin like growth factor 1 (IGF-1; pg/ml) metodou EIA. Statistické vyhodnocení výsledků bylo provedeno software SigmaStat Jandel Scientific.

Výsledky (ST1-S vs Krea-S): Obsah tuku v těle (g) na konci pokusu 75 ± 18 vs 39 ± 9 ($p = 0,001$); tříbodové lámání tibí (N) 131 ± 18 vs 126 ± 11 ; torze (N/m) 297 ± 13 vs 288 ± 24 ; tloušťka kosti (mm) $0,541 \pm 0,009$ vs $0,528 \pm 0,012$ ($p = 0,020$).

Závěr: Výsledky naznačují, že užívání přípravků s přidavkem kreatinu, často užívaných kulturisty při tzv. „body building“, ovlivňuje kostní metabolický obrat následované změnami v kostní denzitě.

Klíčová slova: kreatin, kostní markery, hustota kostního minerálu, biomechanické testování

SUMMARY

Živný P, Živná H., Švejkovská K., Fekete S., Holeček M.: **Effect of creatine on the bone metabolic turnover and quality of bone tissue in rats**

Objective: We investigated the effect of creatine administered in the diet for 12 weeks on bone metabolic turnover and quality of bone tissue in male Wistar rats (n = 20).

Material and Methods: Rats were divided into two groups. The first group ST1-S (n = 10) was fed a standard laboratory diet *ad libitum* (ST1) throughout the experiment. The second Crea-S group (n = 10) was fed the ST1 diet enriched with 10 % creatine (Crea) *ad libitum*. Rats were killed by exsanguination from the abdominal aorta under ether anesthesia. After the experiment, whole body densitometry and body composition were determined by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA; Hologic Delphi A device). Biomechanical bone resistance was tested by controlled fracture using a custom-made device (Kosek and Trnečka, Hradec Kralove). The following markers of bone metabolic turnover were determined: procollagen type I N-terminal propeptide (PINP; pg/ml), bone-specific alkaline phosphatase (BALP; ng/ml), bone morphogenetic protein 2 (BMP-2; pg/ml), carboxy-terminal collagen crosslinks (CTX; ng/ml) and insulin-like growth factor (IGF-1; pg/ml) by EIA. Statistical analysis was performed using SigmaStat software (Jandel Scientific).

Results (ST1-S vs Crea-S): At the end of the experiment, body fat (g) 75 ± 18 vs 39 ± 9 ($p = 0.001$); 3-point tibia fracture (N) 131 ± 18 vs 126 ± 11 ; torsion (N/m) 297 ± 13 vs 288 ± 24 ; bone thickness (mm) 0.541 ± 0.009 vs 0.528 ± 0.012 ($p = 0.020$).

Conclusion: The results suggest that food supplements enriched with creatine, often used by bodybuilders, affects bone metabolic turnover, followed by changes in bone mineral density.

Keywords: creatine, bone markers, bone mineral density, biomechanical testing

Osteologický bulletin 2014;19(4):103–109

Adresa: Doc. MUDr. Pavel Živný, CSc., Fakultní nemocnice, Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: zivny@lfhk.cuni.cz

Došlo do redakce: 11. 9. 2014

Přijato k tisku: 14. 12. 2014

Úvod

Užívání doplňků stravy k podpoře růstu svalové hmoty se v posledních letech stalo velmi populární mezi všemi věkovými kategoriemi a to převážně u mužů. Naopak v medicíně bývají vážné chorobné stavy provázeny proteokatabolickými stavy. Oba tyto mezní případy zasahují jak do metabolismu proteinů, tak i do metabolismu kostí.

Kreatin je dusíkatá látka, jejíž nejvyšší koncentrace je ve svazech. Kreatin je neesenciální aminokyselina, vzniká z argininu, glycinu a methioninu v ledvinách, pankreatu a játrech metylací guanidinoacetátu za využití S-adenosylmethioninu jako donoru methylové skupiny. Substrát guanidinoacetát je enzymaticky formován v ledvinách z aminokyselin argininu a glycinu arginin-glycin amidinotrasferázou. Hlavní funkcí kreatinu je akumulace energie ve formě makroergické vazby s fosfátem. Adenosin trifosfát (ATP) poskytuje fosfát za vzniku kreatinfosfátu. Reakce je reverzibilní, čili pokud je při námaze svalů potřeba dodat energii, tak se kreatinfosfát štěpí zpět na kreatin za vzniku volného ATP [1]. Kreatin i kreatinfosfát se vyskytují ve svazech, mozku a krvi [2]. ATP je v organismu uchovávan do zásoby a při potřebě energie je velmi rychle uvolněn. Jeho zásoby nejsou příliš velké a stačí na pokrytí energie nutné ke krátkodobému výkonu, např. ke krátkému běhu. Při svalové kontrakci dojde k přenosu N-fosforyl skupiny z fosfokreatinu na adenosindifosfát (ADP) v mitochondriích pro regeneraci ATP. Reakce je reverzibilní a za její průběh je zodpovědná kreatinkináza, která má také energetickou roli v kostní tkáni [3].

Zdrojem exogenního kreatinu z potravy je maso [1]. Kreatin je v organismu přeměňován přes kreatinfosfát na kreatinin, ten se jako odpadní látka vylučuje ledvinami. Stanovení kreatininu v moči slouží jako ukazatel funkce ledvin, ale výsledná hodnota je modifikována právě především množstvím svalové tkáně.

Pro své vlastnosti a funkci v organismu je kreatin vyhledávaným potravinovým doplňkem sportovců. Lze se domnívat, že kreatin podaný exogenně by mohl pomoci v energetickém fosfátovém metabolismu [4], což by mohlo vést k zlepšení svalové síly s následným zlepšením kostního metabolismu nejen u kulturistů, ale i u stárnoucích lidí, kdy dochází k poklesu energetického fosfátového metabolismu [5]. Kreatin našel využití i v medicínské oblasti, jako podpora regenerace při nervosvalových poraněních [6]. Jako u všech potravinových doplňků se i u kreatinu spekuluje o jeho vedlejších účincích. Byly prováděny studie hodnotící vliv suplementace kreatinem na svalové křeče, nevolnost, na funkci ledvin či jater [6,7,8]. Bylo zjištěno, že podávání kreatinu

má pozitivní vliv na množství minerálních látek v kostech, na hodnoty cholesterolu i na paměť [9,10].

Kostní metabolismus je nejčastěji sledován stanovením sérových hladin markerů kostního obratu. Mezi specifické markery kostní novotvorby patří kostní alkalická fosfatáza (BALP), osteokalcin (OC) a N- a C-terminální propeptid prokolagenu typu I (PINP, PICP). BALP je lokalizována v membránách osteoblastů, ze kterých se při jejich aktivaci uvolňuje do séra. OC koreluje s intenzitou kostní novotvorby, účastní se při utváření a mineralizaci osteoidu [11] a je závislý na vitamínu D a K. Část OC uvolněného do krevního oběhu se považuje za jeden z nejcitlivějších markerů kostní novotvorby [12]. PINP a PICP jsou propeptidy z prokolagenu I před jeho zabudováním do kostní hmoty ve formě kolagenu I a také odráží kostní novotvorbu [13]. Naopak při odbourávání kolagenu I se z něj uvolňují do systémové cirkulace N- a C-terminální telopeptidy kolagenu I (NTX-I, CTX-I), což vypovídá o resorpci kostní tkáně [14].

Další z faktorů, který ovlivňuje kostní tkáň, je kostní morfogenetický protein (BMP-2), který podporuje expresi a diferenciaci osteoblastů a následované zvýšením kostní novotvorby [15]. Insulinu podobný růstový faktor (IGF-I) se účastní jak kostní novotvorby, tak při osteoresorpci stimulační osteoformace [16].

Pro zjištění účinku samotného kreatinu na kostní tkáň byli v této studii použiti zdraví nekastrovaní samci potkanů, u kterých není metabolismus kostí negativně ovlivněn ani nedostatkem anabolických hormonů, ani jiným patologickým stavem. Cílem této studie bylo zodpovědět, zda ovlivní kostní tkáň přídavek kreatinu do diety podávané po dobu 3 měsíců.

Materiál a metody

Dieta

Dieta Krea byla připravena ze sypké standardní diety pro hlodavce (ST-1, VELAS, Lysá nad Labem) přidáním chemicky čistého kreatinu ve výsledné koncentraci 10 %. V masovém mlýnku byly vytvořeny pelety, které byly sušeny v sušičce při teplotě 55 °C. Takto připravená dieta byla skladována na chladném a suchém místě.

Zvířata

Studie byla provedena podle projektu pokusů schváleného Odbornou komisí na ochranu zvířat proti týrání LF UK-HK (č.j. 30793/2010-30 a 8593/2008-30). Byli použiti dospělí samci potkanů kmene Wistar (Biotest, s. r. o., Konárovice) s tělesnou hmotností 233 ± 5 g na začátku pokusu. Potkani byli ve viváriu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové (LF UK-HK) umístěni po 5 v plastikových klecích a chováni za standardních podmínek (12 hodin světlo a 12 hodin tma, teplota 22 ± 2 °C, vlhkost vzduchu 30–70 %). Byli živeni laboratorními dietami i pitnou vodou *ad libitum*. Tělesná hmotnost potkanů a spotřeba diety byla sledována jednou týdně.

Tabulka 1

Tělesná hmotnost na konci pokusu (BW; g), spotřeba diety na potkana a den (g), BMC a procentuální obsah tuku v těle na konci pokusu

M ± SD	BW (g)	Dieta (g)	Tuk (g)	Tuk (%)
ST1-S	515 ± 12	28,9 ± 0,8	75 ± 18	17,8 ± 4,1
Krea-S	456 ± 11	31,8 ± 0,6	39 ± 9	10,9 ± 1,8
			vs. ST1-S p = 0,001	vs. ST1-S p = 0,001

Tabulka 2

Vliv podávaného kreatinu na kostní minerální hustotu a obsah minerálu v kostech (g/cm²; g)

M ± SD	DEXA total	Th páteř	Levý femur	Pravý femur	Lean BMC (g)
ST1-S	0,170 ± 0,028	0,225 ± 0,091	0,203 ± 0,132	0,201 ± 0,161	342 ± 28
Krea-S	0,178 ± 0,060	0,233 ± 0,107	0,187 ± 0,072	0,189 ± 0,113	317 ± 22 vs. ST1-S p = 0,042

Tabulka 3

Vliv kreatinu na biomechanické vlastnosti levých a pravých tibí (LT a PT), tj. délka, průměr a tloušťka kosti (mm), dále tříbodové ohýbání kostí a lámání torzí (N, N/m)

M ± SD		Délka (mm)	Průměr (mm)	Tříbodové lámání (N)	Torze (N/m)	Tloušťka (mm)
ST1-S	LT	40,73 ± 1,51	2,75 ± 0,37	131 ± 18	–	0,521 ± 0,009
	PT	39,71 ± 0,37	2,90 ± 0,28	–	297 ± 13	0,541 ± 0,009
Krea-S	LT	41,15 ± 0,60	2,69 ± 0,09	126 ± 11	-	0,516 ± 0,006
	PT	40,97 ± 0,60	2,78 ± 0,2	–	288 ± 24	0,528 ± 0,012 vs. PT ST1-S p = 0,020

Experiment

Potkani byli rozděleni do dvou skupin po 10 zvířatech:

1. skupina **ST1-S** byla živena standardní laboratorní dietou *ad libitum* (ST-1, VELAS, a. s., Lysá nad Labem) po dobu trvání pokusu. 2. skupina **Krea-S** byla živena ST1 obohacenou o 10 % kreatinu *ad libitum* (Krea) po celou dobu trvání pokusu. Po 12 týdnech byla zvířata v éterové anestézii usmrčena odběrem krve z bifurkace břišní aorty.

Hustota kostního minerálu

Potkanům byla po jejich usmrčení změřena kostní minerální hustota (BMD, g/cm²) s využitím dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA – Dual Energy X-ray Absorptiometry) na přístroji Hologic Delphi A (Hologic, MA, USA) v Osteocentru Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Kostní minerální hustota celého těla, oblasti bederních obratlů a oblasti femuru i procentuální složení těla (fat, lean + BMC) celého potkana byly počítačově vyhodnoceny s využitím příslušného softwarového programu pro malá zvířata (DXA, Hologic, MA, USA).

Testování mechanické odolnosti kostní tkáně

Vyňaté tibie byly zamrazeny na –80 °C do dalších analýz. Pravé i levé tibie byly využity k testování mechanické odolnosti kostní tkáně na speciálním elektromechanickém přístroji (Martin Košek & Pavel Trnečka, Hradec Králové, ČR) podle metodiky popsané dříve [17,18]. Před testováním jsme změřili délku a průměr vyšetřovaných kostí. Tibie byly lámány ve středu diafýzy pomocí tříbodového testování (three-point bending). Kost byla položena na dva podpůrné body, vzdálené od sebe 18 mm v anteroposteriorním směru. Kost byla nejprve vystavena počáteční síle do 10 N a poté byl spuštěn elektromotor snižující nerezový váleček s konstantní rychlostí 6 mm/min. Po zlomu jsme změřili tloušťku

kortikální části kosti pomocí posuvného mikrometru (OXFORD 0–25MM 30DEG POINTED MICROMETER, Victoria Works, Leicester, Velká Británie). Maximální vynaložená síla (v tlaku N, v torzi N/m) ke zlomení kostí byla zaznamenána měřicí jednotkou (Digitalanzeiger 9180, Burster praezisionsmesstechnik GmbH, Gernsbach, Německo).

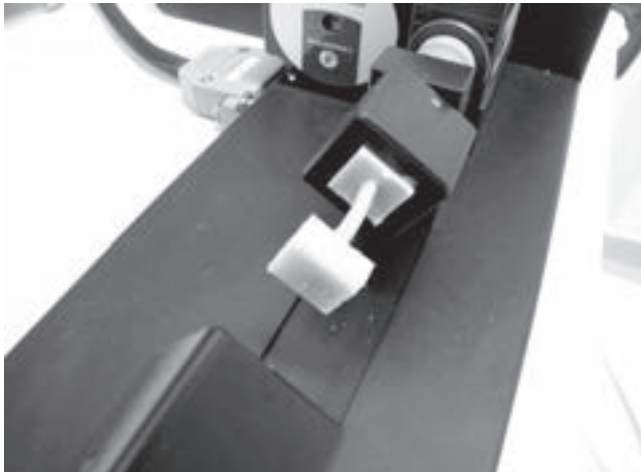
Konec tibie byl svisle fixován ve formě a zalit samopolymerující adhezivní pryskyřicí na bázi metakrylátu (Spofacryl-SpofaDental, a. s. Jičín) ve speciálně zhotovené nádobce. Po pěti minutách metylmetakrylát ztuhl a postup se opakoval s druhým koncem tibie. Střed kosti byl stále obalen gázou namočenou ve fyziologickém roztoku. Takto připravená tibie byla umístěna do koncových úchytných přístroje (*obr. 1*). Po spuštění přístroje se začal jeden úchyt pomalu konstantní rychlostí (24°/min) otáčet, až došlo ke zlomení tibie (*obr. 2*).

Analýza kostních homogenátů

Homogenát kosti byl připraven po zlomení z proximální části tibie o hmotnosti 0,15 g s 1,5 ml fosfátového pufru (PBS, PAA Laboratories GmbH, Pasching, Austria) na přístroji MagNA Lyser (Roche) ve třech cyklech při 6 500 rpm po dobu 20 sekund. Mezi každým cyklem byly vzorky chlazeny v chladicím kruhu (MagNA Lyser Cooling Block). V kostním homogenátu byly stanoveny koncentrace kostních markerů: N-Terminální propeptid prokolagenu I (PINP; pg/ml), karboxyterminální telopeptid kolagenu I (CTX-I; pg/ml), kostní forma izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP; ng/ml), kostní morfogenetický faktor 2 (BMP-2; pg/ml) a Insulin Like Growth Factor I (IGF-I; pg/ml) metodou ELISA kity od firmy Uscn Life Science Inc., Wuhan, Čína. Analýzy byly provedeny na Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Obr. 1

Zalité konce tibií vložené do úchyťů přístroje před torzí



Obr. 2

Tibie potkana lámaná torzí, přístroj načítá sílu nutnou ke zlomení



Statistická analýza

Výsledky byly statisticky zpracovány programem SigmaStat 3.1 Jandel Scientific (San Rafael, CA, USA) pomocí nepárového *t*-testu a Mann-Whitney testu. Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr \pm směrodatná odchylka ($m \pm SD$) v případně neparametrických hodnot jako medián a 25. a 75. percentil. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za signifikantní.

Výsledky

Potkani živení 12 týdnů dietou obohacenou o 10 % kreatinu byli na konci experimentu nevýznamně menší než potkani kontrolní živení standardní laboratorní dietou. Spotřeba obou diet byla v průběhu pokusu u obou skupin téměř stejná. Množství tukové tkáně u skupiny Krea-S bylo statisticky významně nižší ve srovnání s kontrolní skupinou ST1-S (tabulka 1).

Vlivem diety obohacené o kreatin došlo k mírnému navýšení BMD v oblasti celého těla a bederních obratlů a naopak k poklesu v oblasti obou femurů. Statisticky významný pokles byl i v obsahu minerálu v kostech. Všechny změny v kostní minerální hustotě byly statisticky nevýznamné (tabulka 2).

Levé i pravé tibie potkanů živených dietou obohacenou o kreatin byly statisticky nevýznamně delší a slabší včetně tloušťky kostní kompakty v místě zlomení. U skupiny Krea-S byly síly nutné k tříbodovému ohýbání – zlomení tibií statisticky nevýznamně nižší než u skupiny ST1-S. U skupiny Krea-S byly statisticky nevýznamně nižší nutné síly ke zlomení tibií torzí než u skupiny ST1-S.

Vyhodnocením ukazatelů kostního obratu v homogenátu kostí u potkanů s dietou obohacenou o kreatin jsme zjistili, že došlo ke statisticky nevýznamnému poklesu všech sledovaných markerů, tj. PINP, BALP, BMP-2 a CTX-I, s výjimkou IGF-I, který naopak statisticky nevýznamně vzrostl ve srovnání se skupinou ST1-S (tabulka 4).

Diskuze

V našem experimentu potkani živení 12 týdnů dietou obohacenou o 10 % kreatinu měli na konci experimentu nevýznamně nižší tělesnou hmotnost než kontroly živené standardní laboratorní dietou. Můžeme se domnívat, že za tuto nižší tělesnou hmotnost je zodpovědnou statisticky významně nižší množství tukové tkáně ve srovnání s kontrolami. Zajímavé je zjištění, že spotřeba diety byla v průběhu pokusu u obou skupin téměř stejná.

Domníváme se, že vlivem exogenního kreatinu byla preferenčně vytvářena spíše svalová hmota a tuková tkáň jen omezeně. Tímto výsledkem jsme ve shodě s literaturou, která pozitivně hodnotí vliv krátkodobého podávání exogenního kreatinu, který zvyšuje svalovou hmotu, sílu i odolnost proti únavě [19] a zlepšuje výkon při každodenních činnostech [6,20,21,22]. Kreatin má ve svalové tkáni i antikatabolické vlastnosti [23]. Ve vztahu ke kostní tkáni je vyšší množství svalové tkáně výhodné, neboť brání zhoršování osteoporózy [24], snižuje počty pádů osob a tím i počty fraktur [25].

V posledních letech se výzkum rovněž zaměřil na vliv exogenního kreatinu na kostní tkáň [26,27], proto jsme též v experimentu na potkanech sledovali vliv diety obohacené o kreatin na kostní metabolismus.

V našem experimentu vlivem exogenního kreatinu došlo k mírnému navýšení BMD v oblasti celého těla a v oblasti bederních obratlů a naopak k poklesu v oblasti obou femurů. Všechny změny v kostní minerální hustotě však byly statisticky nevýznamné. Ve dvou humánních studiích u mužů dospěli autoři k pozitivnímu nálezu, že suplementace monohydrátem kreatinu (v první studii podávali 3 gramy kreatinu denně po 3 měsíce s 2měsíční wash-out periodou; ve druhé studii podávali kreatin v dávce 0,3 g/kg po 5 dní a poté 0,07 g/kg po dobu 12 týdnů) zvýšila kostní minerální hustotu v bederní páteři ve srovnání s placebem [7,29] i v oblasti horní končetiny [30]. U ovariectomovaných samic potkanů po 8 týdnech podávání kreatinu v dávce 0,3 g/kg/den došlo k výraznému zvýšení obsahu fosfátu v bederních kostech, což může svědčit o zlepšování kvality kosti v čase [31].

V našem experimentu jsme zjistili u potkanů s podávaným kreatinem statisticky nevýznamný pokles ukazatelů kostního metabolismu, tedy PINP, BALP, BMP-2 a CTX-I, s výjimkou IGF-I, který naopak statisticky nevýznamně vzrostl ve srovnání se skupinou kontrolní. Vzhledem k tomu, že většina dostupné literatury popisuje útlum kostního metabolismu vlivem exogenního kreatinu, tedy snížené vylučování telopeptidů kolagenu typu I [23,28,29,32], pokles NTX v séru i v moči [30], domníváme se, že exogenně podaný kreatin vede k útlumu resorpce, což může ve svém důsledku vést k nárůstu množství kostní tkáně. Další příčinou pro nárůst BMD, i pro snížené odbourávání kosti při exo-

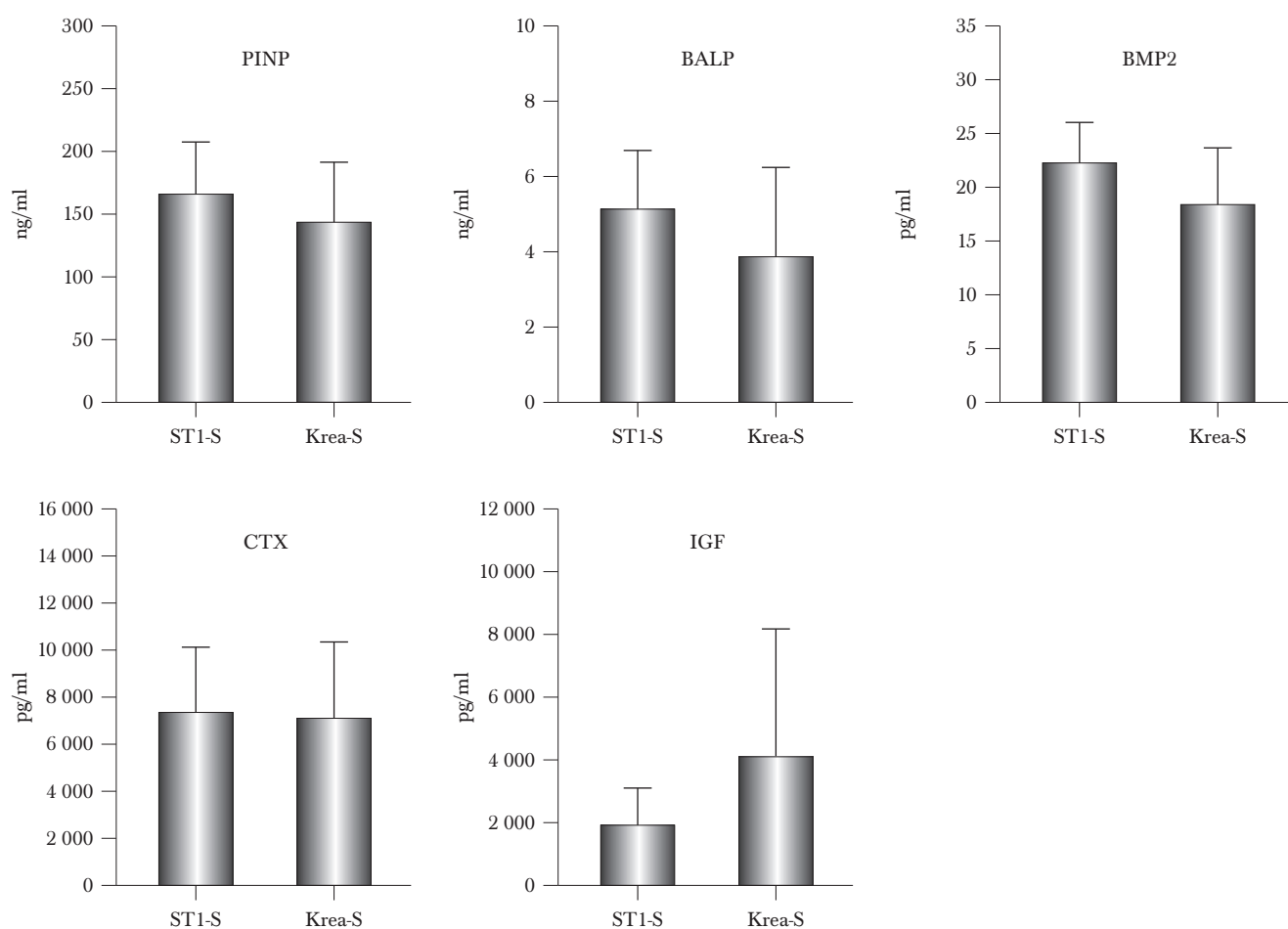
genním podávání kreatinu, může být větší svalová síla, která zvyšuje tah na úpony svalů na kostech [28,29,30].

Pozitivní vliv kreatinu přímo na kostní tkáň může být zprostředkován také zvýšením aktivity různých buněčných faktorů (např. IGF-I, eukaryotický translační iniciační faktor 4E-vázající protein – 4EBP-1) [33]. Studie *in vitro* [34] na zvířatech [3] odhalily vliv kreatinu na stimulaci vývoje a diferenciaci kostních buněk, zvýšení mineralizace kolagenu, vyšší metabolickou aktivitu a diferenciaci osteoblastů a dalších buněk, které se podílejí na tvorbě kostí a jsou závislé na energii získané prostřednictvím kreatinkinázové reakce [35].

Tabulka 4 a graf 1

Koncentrace kostních markerů v homogenátu kostí (PINP pg/ml; BALP ng/ml; BMP2 pg/ml; CTX ng/ml a GF-1 pg/ml)

M ± SD	PINP	BALP	BMP2	CTX1	IGF
ST1-S	165,9 ± 40,7	5,11 ± 1,58	22,27 ± 3,66	7 283 ± 2 788	1 387 1 096–2 849
Krea-S	142,5 ± 48,3 vs. ST1-S p = 0,260	3,83 ± 2,40 vs. ST1-S p = 0,179	18,45 ± 5,18 vs. ST1-S p = 0,075	7 021 ± 3 256 vs. ST1-S p = 0,849	1 598 762–8 745 vs. ST1-S p = 0,163



V klinických studiích byl vlivem kreatinu prokázán menší úbytek kostní hmoty v krčku femuru ve srovnání s kontrolami, nárůst subperiostální tloušťky kosti femuru i u postmenopauzálních žen [36], snížené ztráty kostní hmoty u Duchennovy svalové dystrofie a u starších trénujících osob [28,30]. Existuje ale také řada studií, kde autoři nenašli žádný důkaz o pozitivním účinku kreatin-monohydrátu na svalovou sílu [37,38,39,40]. Zaujalo nás množství podávaného kreatinu: Bembem podával 5 g kreatinu denně, Bermon podával 20 g kreatinu po 5 dní a poté po 3 g kreatinu denně, Eijnde podával dlouhodobě 5 g kreatinu denně.

V našem experimentu se při vyhodnocení biomechanických vlastností kostí potkanů neprokázaly žádné rozdíly mezi sledovanými skupinami, pouze trend k horším hodnotám u potkanů živených dietou obohacenou o kreatin. Čímž jsme se shodli s jinými autory, kteří ve studii se spontánně hypertenzními potkany (SHR) neprokázali příznivý efekt na kostní hmotu při suplementaci kreatinu v denní dávce 5 g/kg [41], ale domnívají se, že suplementace kreatinem je efektivnější u mladých rostoucích zvířat [41]. Tento závěr naše výsledky nemohou vyloučit, ale zpracovávaný materiál jsme získali od potkanů až po 3 měsících experimentu, tedy v době, kdy již dosáhli dospělosti.

Naše výsledky nepotvrdily ani pozitivní výsledky autorů práce z roku 2007 [35]. Tito autoři naopak zjistili, že suplementace kreatinem zvýšila odolnost femuru v ohybu s nálezem většího průměru femuru u zdravých potkanů [35]. Tito autoři ale podávali dietu 2% kreatinu po dobu 8 týdnů, náš experiment trval 12 týdnů s dietou obsahující 10 % kreatinu, tedy 6,5 g kreatinu/kg tělesné hmotnosti potkana/den. Tyto rozdíly mohou být příčinou odlišných závěrů.

Přidání 10 % kreatinu do diety nevyvolalo nežádoucí, až toxické účinky [4], kdy podání exogenního kreatinu v dávce nad 20 g/den vede ke zvýšené produkci formaldehydu [43], přibývání na váze, křečím, nevolnosti a průjmům [8,42]. Přesto se domníváme, že dlouhodobá dieta s 10 % exogenního kreatinu měla spíše negativní dopad na kvalitu kostní tkáně.

Závěr

Předpokládáme, že delší doba podávání diety s koncentrací kreatinu (10 %) byla příčinou, proč u potkanů nedošlo k tvorbě a ukládání tukové tkáně v těle. Dále se domníváme, že svalová tkáň ovlivněná exogenním kreatinem má druhotně dopad i na kostní tkáň. V takové situaci za nárůst BMD a snížené odbourávání kosti může být odpovědná i silnější svalová síla, která zvyšuje tah na úpony svalů na kostech. Zjištěné snížení kostního metabolického obratu vlivem kreatinu vytváří dobré předpoklady pro následnou mineralizaci skeletu. Pod vlivem kreatinu obsaženého v dietě v koncentraci 10 % došlo sice ke snížení kostního metabolického obratu a k mírnému nárůstu BMD, ale bez patřičného odraza v biomechanických vlastnostech kostí.

Předpokládáme, že by pro dosažení pozitivního efektu exogenního kreatinu bylo vhodnější podávat ho pouze v nízkých dávkách, pohybujících se kolem 2 %. Vyšší koncentrace sice ještě netoxické, působí na kost spíše negativně. Tato hypotéza by potřebovala ještě důkladné ověření.

Poděkování:

Tato studie byla podpořena projekty Prvouk P37/05 a SVV-2013.

Dále autoři děkují pracovním Radioizotopových laboratoří a vivárii Lékařské fakulty v Hradci Králové Dagmar Ježkové, Kateřině Šildbergerové, Ivě Zadobílkové a Romaně Vaňoučkové za přípravu diet a za pomoc při experimentu.

Literatura

1. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000;80:1107–1213.
2. Friedecký D, Hlídková E, Novotný D et al. Kreatinin – biochemie, *Metabolismus a dědičné metabolické poruchy*, Laboratorní technologie, web2.stapro.cz/bull-fons/42007/labo2.pdf
3. Gerber I, Gwynn I, Alini M et al. Stimulatory effects of creatine on metabolic activity, differentiation and mineralization of primary osteoblast-like cells in monolayer and micromass cell cultures. *Eur Cell Mater* 2005;10:8–22.
4. Smith SA, Mountain SJ, Matott RP et al. Creatine supplementation and age influence muscle metabolism during exercise. *J Appl Physiol* 1998;85:1349–1356.
5. Larsen RG, Callahan DM, Foulis SA et al. Age-related changes in oxidative capacity differ between locomotory muscles and are associated with physical activity behavior. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37:88–99.
6. Stout JR, Sue Graves B, Cramer JT et al. Effects of creatine supplementation on the onset of neuromuscular fatigue threshold and muscle strength in elderly men and women (64 – 86 years). *J Nutr Health Aging* 2007;11:459–464.
7. Louis M, Lebacqz J, Poortmans JR et al. Beneficial effects of creatine supplementation in dystrophic patients. *Muscle Nerve* 2003;27:604–610.
8. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids* 2011;40:1271–1296.
9. Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D et al. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochem J* 1992;281:21–40.
10. Dos Santos FS, da Silva LA, Pochapski JA et al. Effects of l-arginine and creatine administration on spatial memory in rats subjected to a chronic variable stress model. *Pharm Biol* 2014;52:1033–1038.
11. Brown JP, Albert C, Nassar BA et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2009;42:929–942.
12. Lee AJ, Hodges S, Eastell R. Measurement of osteocalcin. *Ann Clin Biochem* 2000;37:432–446.
13. Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem* 2008;54:188–196.
14. Herrmann M, Seidel MJ. The amino- and carboxyterminal cross-linked telopeptides of collagen type I, NTX-I and CTX-I: a comparative review. *Clin Chim Acta* 2008;393:57–75.
15. Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:3–18.
16. Swarthout JT, D'Alonzo RC, Selvamurugan N, Partridge NC. Parathyroid hormone-dependent signaling pathways regulating genes in bone cells. *Gene* 2002; 282:1–17.
17. Gradosova I, Zivna H, Svejkovská K, Palicka V, Tichy A, Zivny P. The role of atorvastatin in bone metabolism in male albino Wistar rats. *Pharmazie* 2011;66(8): 606–610.
18. Živný P, Švejkovská K, Gradošová I et al. Možnosti určení mechanické odolnosti kostí v experimentu – souhrn poznatků. *Osteologický bulletin* 2011;16:132–136.
19. Chrusch MJ, Chilibeck PD, Chad KE et al. Creatine supplementation combined with resistance training in older men. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:2111–2117.
20. Gotshalk LA, Kraemer WJ, Mendonca MA et al. Creatine supplementation improves muscular performance in older women. *Eur J Appl Physiol* 2008;102: 223–231.
21. Rawson ES, Clarkson PM. Acute creatine supplementation in older men. *Int J Sports Med* 2000;21:71–75.
22. Rawson ES, Wehnert ML, Clarkson PM. Effects of 30 days of creatine ingestion in older men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999;80:139–144.
23. Stout JR, Sue Graves B, Cramer JT et al. Effects of creatine supplementation on the onset of neuromuscular fatigue threshold and muscle strength in elderly men and women (64 – 86 years). *J Nutr Health Aging* 2007;11:459–464.
24. Candow DG, Little JP, Chilibeck PD et al. Low-dose creatine combined with protein during resistance training in older men. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40: 1645–1652.
25. Crepaldi G, Maggi S. Sarcopenia and osteoporosis: A hazardous duet. *J Endocrinol Invest* 2005;28, Suppl 10:66–68.
26. Clegg A, Young J, Iliffe S et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381: 752–762.
27. Candow DG, Chilibeck PD. Potential of creatine supplementation for improving aging bone health. *J Nutr Health Aging* 2010;14:149–153.

28. Candow DG, Chilibeck PD, Forbes SC. Creatine supplementation and aging musculoskeletal health. *Endocrine* 2014;45:354–361.
29. Louis M, Poortmans JR, Francaux M et al. No effect of creatine supplementation on human myofibrillar and sarcoplasmic protein synthesis after resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E1089–1094.
30. Tarnopolsky MA, Mahoney DJ, Vajsar J et al. Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2004;62:1771–1777.
31. Chilibeck PD, Chrusch MJ, Chad KE et al. Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older men. *J Nutr Health Aging* 2005;9:352–353.
32. de Souza RA, Xavier M, da Silva FF et al. Influence of creatine supplementation on bone quality in the ovariectomized rat model: an FT-Raman spectroscopy study. *Lasers Med Sci* 2012;27:487–495.
33. Cornish SM, Candow DG, Jantz NT et al. Conjugated linoleic acid combined with creatine monohydrate and whey protein supplementation during strength training. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2009;19(1):79–96.
34. Deldicque L, Louis M, Theisen D et al. Increased IGF mRNA in human skeletal muscle after creatine supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:731–736.
35. Funanage VL, Carango P, Shapiro IM et al. Creatine kinase activity is required for mineral deposition and matrix synthesis in endochondral growth cartilage. *Bone Miner* 1992;17:228–236.
36. Antolic A, Roy BD, Tarnopolsky MA et al. Creatine monohydrate increases bone mineral density in young Sprague-Dawley rats. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:816–820.
37. Beck TJ, Kohlmeier LA, Petit MA et al. Confounders in the association between exercise and femur bone in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:80–89.
38. Bemben MG, Witten MS, Carter JM et al. The effects of supplementation with creatine and protein on muscle strength following a traditional resistance training program in middle-aged and older men. *J Nutr Health Aging* 2010;14:155–159.
39. Bermon S, Venembre P, Sachet C et al. Effects of creatine monohydrate ingestion in sedentary and weight-trained older adults. *Acta Physiol Scand* 1998;164:147–155.
40. Eijnde BO, Van Leemputte M, Goris M et al. Effects of creatine supplementation and exercise training on fitness in men 55–75 year old. *J Appl Physiol* 2003;95:818–828.
41. Eliot KA, Knehans AW, Bemben DA et al. The effects of creatine and whey protein supplementation on body composition in men aged 48 to 72 years during resistance training. *J Nutr Health Aging* 2008;12:208–212.
42. Alves CR, Murai IH, Ramona P et al. Influence of creatine supplementation on bone mass of spontaneously hypertensive rats. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:453–461.
43. Kim HJ, Kim CK, Carpentier A et al. Studies on the safety of creatine supplementation. *Amino Acids* 2011;40:1409–1418.

Před 10 lety zemřel Stanislav Havelka

J. BLAHOŠ

Uplýnulo už víc jak deset let (4. 10. 2004), co nás opustil prof. MUDr. Stanislav Havelka ve věku 67 let. Zpráva o skonu dlouholetého přítele a soupevníka mým životem osobním i profesním byla zcela nečekaná. Uběhlých 10 let je pro mne příležitostí věnovat památce Stanislava několik osobních vzpomínek.

Se Stanislavem Havelkou jsem se poprvé setkal začátkem 60. let na jednom revmatologickém sjezdu. Znal jsem jeho jméno již z literatury a věděl jsem z vyprávění, že je neúnávným cestovatelem, diskutérem s bystrými postřehy, člověkem ve stálém spěchu, vždy s ohromnou, přeplněnou taškou. Při večírku sjezdu jsme spolu seděli u stolu a tam asi vzniklo naše přátelství podmíněné společným zájmem



o kalcium a kost i vše, co s nimi souvisí. Nic nevadilo, že jeho pohled byl spíš revmatologický, můj endokrinologický. Oba jsme vycítili, že tato tematika prostoupí naší profesní budoucností, aniž jsme tušili jak. Další schůzku jsme si sice nedomluvili, ale za pár dnů po skončení sjezdu se Stanislav objevil ve dveřích mé pracovny v tehdejší Výzkumném ústavu endokrinologickém docenta Šilinka na Národní třídě. Stanislav nemiloval prázdné řeči a spustil hned in medias res. Navrhl, abychom využili oboustranného zájmu a abychom svolali seminář do jeho pracovny v tehdejší Výzkumném ústavu chorob revmatických (VÚCHR). S nadšením jsem souhlasil. Za 2 týdny nato jsme pozvali kolegy, o nichž jsme věděli, že mají o tuto problematiku zájem. A tak na první schůzi přišli Broulík, Kocián, Pacovský, Pavelka st. a Vokrouhlická. Na dalších schůzích, konaných jedenkrát měsíčně, už jsme se rozrostli. Přicházel Štěpán a Wilczek z 3. interny, pediatr Hoza, endokrinoložka Žofková, rentgenologové Vyhnánek, Kolář, revmatolog

Trnavský, gastroenterolog a osteolog Kocián i další. Program jsme vždy připravili spolu se Stanislavem. Některého z účastníků jsme požádali o přehled určité oblasti, jež mu byla blízká, a pak nastala diskuze, která se nezřídko protáhla dlouho do večera. Šlo o neformální setkávání nadšenců a měl jsem vždy pocit exkluzivní intelektuální poučné zábavy. Havelka jako hostitel a organizátor byl nepřekonatelný ve svých nápadech, ohromně sečtělý a schopný rozvést osteologickou tematiku do širokých horizontů interní medicíny. Posléze byl spoluiniciátorem i mezinárodních osteologických sjezdů v ČR a na pozvání „Stana“ přijížděli kolegové ze Slovenska, např. revmatologové Sítaj, Žitnan, Rovenský, Payer, Killinger, Urbánek, ortoped Makai, gynekolog Borovský, internista Ďuriš, nefrolog Dzurík, revmatologové Kréze, Masaryk i renomovaní cizinci, např. de Sèze a Forestier, Klotz, Delormová z Francie, Ringe z tehdejší NDR, ze Španělska Barceló, kolegové z Belgie, z Anglie Russels a Care i další.

Účastníci konferencí ve VÚCHRu se r. 1970 rozhodli založit tzv. Osteologickou komisi v rámci České revmatologické společnosti Československé lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČsLS JEP). Vedoucím této komise byl zvolen Havelka, který se v r. 1986 stal z generálního sekretáře European Society of Osteoarthritis jejím prezidentem. Současně se v r. 1986 z pracovní osteoartrologické skupiny stává sekce Československé revmatologické společnosti (ČsLS JEP). Ta se stává i členem European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. Z opakovaných setkání St. Havelky se mnou se pak ze Sekce vytvořila organická složka ČLS JEP, a to v březnu 1995 jako Společnost pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS ČLS JEP). Následovala první pracovní konference SMOS s mezinárodní účastí v březnu 1996, v r. 1997 třikrát pracovní dny Společnosti.

V r. 1996 byl založen časopis Osteologický bulletin jako čtvrtletník. Redakční rada byla složena ze členů výboru SMOS (Bayer, Blahoš, Broulík, Doleček, Donát, Havelka, Kocián, Palička, Štěpán, Trnavský. Revizní komisi tvořili Kasalický, Kutílek, Wilczek). Slovenská osteologie byla zastoupena kolegy Masarykem a Rovenským. Předsedou se stal Havelka. Od října 1997 byl ve volbách zvolen jako předseda výboru SMOS Palička. V novém výboru byli místopředseda Blahoš, vědecký sekretář Bayer, pokladník Kasalický, členové Broulík, Doleček, Donát, Kocián, Štěpán a Trnavský. Čestným předsedou byl zvolen Havelka, čestnými členy Blahoš a Havelka (dle zápisu z 29. 3. 1998). Jako hosté Adam, Sotorník, Vyskočil. SMOS byla dne 26. 1. 1998 pozvána tehdy doc. MUDr. J. Payerem, CSc. na první osteologický kongres do Bratislavy. Za SMOS přednesli Blahoš s Havelkou přednášku na téma Společnost pro metabolická onemocnění skeletu – historie, přítomnost a spolupráce se SOMOK.

Potud stručná historie role Stanislava Havelky při vzniku československé osteologie.

Dovolím si (bohužel už bez jeho svolení) opsat několik částí jeho osobní osteologické zповědi:

„Jsem zásadním přítelem mléka a razím dokonce vlastní, přímo filozofickou představu, že bílý muž a kráva spolu žijí dlouho v regionu, kde se vlastně zrodila evropská kultura.... My jsme prostě zvyklí na hovězinu, a to mléko je už jaksi zabudováno do našeho dnes už vlastně dědičného systému.

Jsem tu proto, že by tu měl být někdo ze zástupců oborů, které se zabývají pohybovým ústrojím zásadně. Já jsem původně pediater, nyní jsem řekněme revmatolog a jsem z těch revmatologů, kteří jsou toho názoru, že skelet patří do pohybového ústrojí, protože revmatologie je obor zabývající se pohybovým ústrojím z hlediska internistického. Ale ta pediatrie ve mně pořád hlodá. Já si myslím, že to je fantastický obor.

Před měsícem jsme měli mezinárodní sympozium v Praze-Průhonících a jako jeden z pozvaných hostů byl přítomen profesor Parfitt ze Spojených států. Je to pán asi mého věku, čili žádný zájček, který patří stále mezi absolutní světové špičky v oboru kostí. Podle něho je prevence osteoporózy záležitostí pediatrie.

Období růstu: My víme, poučení kostmi, že období růstu je do 20 let, čili to není těch 16 let. Já tomu říkám první dvě dekády života. Je to období, kdy kosti jsou ve fázi, která se nazývá modelace. Po ukončení růstu nastupuje fáze remodelace. Modelace znamená, že kosti dorůstají do náležitého tvaru, velikosti a architektury. Potom se po těch prvních dvou dekádách dostávají do období rovnováhy, kdy, co se odbourá, znovu se vytvoří. To je takový ten šťastný věk, na který potom už jenom vzpomínáme, jsme-li jaksi ve vyšších dekádách. Po 45. roce dochází k té dekadenci, kdy se nám všechny orgány a systémy postupně odbourávají, odcházejí funkčně i morfologicky a my jenom pořád tvrdíme, jaké je to stáří krásné.

Druhá stránka je, jaký má význam období růstu pro osteoporózu vyšších věkových skupin. To je to, o čem mluvil ten americký profesor. Škoda, že tady není ministr, bylo by velmi dobré, kdyby právě tohleto proniklo přímo do vládních kruhů. Protože to, o co nám jde, je investice. Dneska všichni šílí pořád finance, ekonomika. Toto je investice. To si musí už jednou vedoucí garnitura ve všech zemích uvědomit, že vzdělání je investice a že zdraví je investice. My nemůžeme čekat, jako u kurzu koruny, že se to získá, způlkuje nebo zdvojnásobí. To se ukáže za třicet až čtyřicet let. A to je právě to obrovské, to je ta povinnost nás lidí, nejenom lékařů nebo jiných odborníků, že musíme investovat a nečekat z toho prospěch příští týden. Pokud to nepronikne, tak se scházíme akademicky, máme soustu grémíí a pořád vydáváme jenom nějaká prohlášení. Já myslím, že mi rozumíte. Čili průnik tohoto přesvědčení, že postarat se o osud generace za 30 let, to je investice, to je a musí být náš cílem.

Je spousta příčin, proč se potom kostní tkáň ztrácí víc, než by mělo. Lidé jsou pohodlní, mají špatnou stravu, různé nemoci, anebo jsou různě léčení, to všechno může být příčinou, že kosti ubývá víc než normálním stářím. A když člověk do těch řekněme třicátých let svého života vstupuje

s kvalitním skeletem, může si dovolit potom, řekněme do těch 90 nebo 110 let, ubývat, aniž se začne rozpadat, aniž se začne lámat. To jsou kupecké počty. A preventivní zbudování kostry do dvaceti až třiceti let je dneska považováno za nejefektivnější, vlastně jediné správnou cestu jak bojovat proti osteoporóze u starších lidí.

Počet zlomených tzv. proximálních femorů, v podstatě v rámci kloubu kyčelního, tedy stehenních kostí stoupá. Ukazuje se, že jsou na první pohled naprosto nevysvětlitelné rozdíly mezi okresy. My jsme si původně mysleli, že takové propočty a grafy nemusíme ani dělat, že to je jasné, že nejvíce lidí, kteří mají porózu, musí být v severních Čechách, poněvadž tam je málo slunce, je tam horší životní prostředí, dostávají tam pohřebné, je tam spousta takových těch řekněme i sociálně záhadnějších lidí. Když jsme to potom ale sečetli, zjistili jsme, že na Moravě u Brna je to také špatné, a nikdo neví proč.

Teď ještě, proč mluvíme o zlomeninách stehenní kosti v kyčli: Protože ta je nejsledovatelnější. Druhá dvě známá místa, kde se lámou kosti věkem, je předloktí u zápěstí a obratle. S obratli zdaleka ne každý, kdo má potíže, jde na rentgen, čili se to neví přesně, a předloktí, to je léčeno ambulantně, čili zlomenina v kyčli, to je něco, co nemůže uniknout pacientům, musejí k lékaři, a tak jsou statisticky zachyceni.

Vzestup je šílený. Když srovnáte data z roku 1973, tak za rok se v České republice zlomilo 4 482 stehenních kostí a v roce 1995 už 13 679. A tendence nahoru pořád pokračuje. To nebezpečí je i u mužů, ale hlavně u žen. Ovšem pozor, dneska se lámou ročníky, jejichž kostra se dobudovala před čtyřiceti padesáti lety. A teď si to promítněte. To znamená vlastně za války. Ale to nemůže být jediná příčina, protože to je i tam, kde nebyla válka. Základní názor dneška je, že u osteoporózy vyšších věkových skupin jde o nemoc civilizační, je to součet faktorů.

Je to obecné, zjistilo se to třeba v Hongkongu, zjistilo se to i v jiných, řekl bych v dříve primitivnějších oblastech. Jakmile se lidé začnou stahovat do měst, začnou mít technické vybavení. Když chci televizi, už se ani nezvednu, nedonutím se jako dřív chodit pro uhlí, pro dříví. Moje žena nemusí prát v neckách prádlo, prostě to je šílený úbytek fyzické zátěže, ale ta dělá kosti kvalitní, protože ta dělá také kvalitní svaly. Uvědomme si, že to není pouze otázka kostí, to velice často uniká, ten nedílný celek je skelet a svalstvo. I z důvodů metabolických, i z důvodů prokrvení atd. Čili odchod svalů, je odchod kostí.

A teď ještě notabene, nechodí se ven, pije se pořád samá Coca-Cola, která obsahuje příliš mnoho fosforu, umělá hnojiva atd., všechno samý fosfor, což nám vlastně snižuje dostupnost tělového kalcia. Teď máme nejruznější zlozvyky, máme různé diety, což je zejména u rostoucích přímo nebezpečné. A k tomu přistupuje kouření, které je tedy naprosto jasně nutno odmítnout i z tohoto důvodu, poněvadž to vlastně otravuje kostní buňky. Je tady nadužívání kávy – říká se, že více než čtyři šálky silné kávy denně poškozují také metabolismus vápníku a škodí to kostem. A pak je tady málo vitamínu C, který je nutný pro dozrávání kostního kolagenu, a mnohdy i málo bílkovin. Pokud jde o alkohol, podle posledních prací na vysoké odborné úrovni se zdá, že alkohol v mírném množství kostem neškodí, možná, že jim

spíš prospívá. Neví se proč. Vadí velké množství konzumování alkoholu, také asi proto, že kdo je opilý, více padá. Do prevence osteoporózy vlastně patří i třeba mít dobré brýle, nemít nebezpečné koberce, které buďto ujíždějí, nebo se nám pletou pod nohy, a prostě opatrnost.

Zvedá se prst nad baletkami a nad špičkovými sportovkyněmi, protože to jsou kategorie ohrožené také osteoporózou. Mají sice hodně pohybu, ale mají mnohdy nesprávně řízenou výživu a jsou fyzicky přetíženy, a to kupodivu vede také k osteoporóze. Poněvadž ono to zastavuje menstruační cyklus a má to obrácený účinek. Čili chci tím říci tolik, že se nakonec vracíme ke starému režimu, který nám doporučovaly babičky, jak se říká. To znamená, správně jíst, správné množství pohybu, chodit ven, být dobré mysli.

Životosprávu, životní styl můžeme cíleně regulovat. Správný životní styl je tím důležitější, že většina ostatních faktorů podmiňujících osteoporózu má genetické, vrozené pozadí.“

Vzpomínka na Stanislava by nebyla úplná, kdybych se nezmínil o humorné stránce jeho osobnosti. Měl rád Haškova Švejka, vtipy, zejména politické, které kdyby slyšeli soudruzi, byli bychom zavřeni. Vtipkoval i s váženými osobnostmi. Při návštěvě u mne v rodině, kde byl hostem i A. D. Care z Leedsu, vyprávěl vtipy anglicky a používal přitom i anglické slangové výrazy, které použil, jen když paní Careová s mojí manželkou byly momentálně v kuchyni. Standa byl vybíravým labužníkem. Nezapomenutelná je historka z Hong Kongu. Večer jsme zašli do restaurace, kde inzerovali rybí speciality. Stanislav si však postavil hlavu a trval na tom, aby mu přinesli držkovou polévku. Nedostal ji a odcházel rozmrzelý a zanevřel na Hong Kong. Vyprávěl nám, jak když jednou letěl kolem světa, nouzově přistáli na

základně americké armády. Stanislav se svým československým pasem se stal podezřelý. Dlouho ho zpovídali a při čekání na odlet byl stále pod dohledem US Army Police.

Stanislav se stal pro osteologii nezapomenutelným i svojí intrádou Janáčkovského typu, která je dosud hrána před sjezdy (např. konferencemi Sekundární osteoporózy pořádanými doc. Vyskočilem v Plzni).

Méně jsou známy jeho básně. Mám jeho dvě sbírky: *Glos* (Triton 1998) a *Hlas* (Triton 1999). Kdybych si měl vypůjčit hudební terminologii, pak bych je zařadil do jakési nezařaditelné básnické aleatoriky.

Vyznání

Jsem blázen
ze starého města,
pomátlý
a jako rosa čistá
nazlátlý
a zlý
jak jedna pro každého jistá.
Jsem jak vy
z téhož těsta.
Já nechci více místa, chci jen,
a o to prosím, prosím,
pod nebesy vždycky
dýchat
lidsky.

Ze sbírky Hlas