

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

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

Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Užší rada:

MUDr. Jan Rosa, Praha

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

Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

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

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc, Olomouc

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

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

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

Hradec Králové

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

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

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

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

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

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

VYDAVATEL



Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. s r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR

pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-3778

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta

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

ze dne 9. 5. 1996.

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

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

Časopis věnovaný problematice skeletu



OBSAH

PŮVODNÍ PRÁCE

Srovnání léčby teriparatidem a risedronátem v prevenci úbytku kostní hmoty u postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou léčených nízkou dávkou glukokortikoidů

3

D. Michalská, V. Zikán, M. Týblová, M. Rašková, E. Havrdová, I. Raška Jr.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Deprese a osteoporóza

10

L. Brunerová

Pagetova kostní choroba?

15

M. Skácelová, P. Horák, E. Dokoupilová, E. Kačerová, J. Škarda

Poruchy kostního metabolismu při chorobách pečene a trávicího traktu

21

T. Koller, J. Kollerová, J. Payer

INFORMACE

29

Ze světové literatury

ZPRÁVA

Odborné doporučení

33

Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

35

Obrázek na titulní straně: Nehomogenní difuzní skvrnitá struktura kalvy s mnohočetnými neostře ohraničenými sklerotickými ložisky a současně s drobnými ložisky projasnění svědčí pro Pagetovu chorobu [foto z archivu doc. MUDr. Václava Vyskočila, Ph.D.]

OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:

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

Associate Editor:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Advisory Board:

MUDr. Jan Rosa, Praha

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

Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

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

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

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

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

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

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

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

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

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

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

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

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

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

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



CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of the effect of teriparatide and risedronate on bone loss in postmenopausal women with multiple sclerosis treated with low-dose glucocorticoids

3

*D. Michalská, V. Zikán, M. Týblová, M. Rašková,
E. Havrdová, I. Raška Jr.*

REVIEW

Depression and osteoporosis

10

L. Brunerová

Paget's disease of bone?

15

M. Skácelová, P. Horák, E. Dokoupilová, E. Kačerová, J. Škarda

Bone metabolism disorders in liver and gastrointestinal diseases

21

T. Koller, J. Kollerová, J. Payer

INFORMATION

29

News from around the world

NEWS

Professional advice

33

Report from the Committee meeting of SMOS

35

Cover page: Non-homogeneous diffusion structure of calvaria stained with multiple unsharp bordered sclerotic lesions and small radiolucent islands simultaneously suggests Paget's disease [file image doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.]

Srovnání léčby teriparatidem a risedronátem v prevenci úbytku kostní hmoty u postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou léčených nízkou dávkou glukokortikoidů

D. MICHALSKÁ¹, V. ZIKÁN¹, M. TÝBLOVÁ², M. RAŠKOVÁ¹, E. HAVRDOVÁ², I. RAŠKA Jr.¹

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

²Neurologická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

SOUHRN

D. Michalská, V. Zikán, M. Týblová, M. Rašková, E. Havrdová, I. Raška Jr.: **Srovnání léčby teriparatidem a risedronátem v prevenci úbytku kostní hmoty u postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou léčených nízkou dávkou glukokortikoidů**

Cílem studie bylo porovnat změny denzity kostního minerálu (BMD) a markerů kostního obrátu (BTM) u žen po menopauze s roztroušenou sklerózou (RS) léčených teriparatidem (TPTD) nebo risedronátem. Do studie bylo zařazeno 71 žen s RS léčených nízkými dávkami glukokortikoidů (GC). Motorický deficit byl hodnocen pomocí Kurtzkeho EDSS (Expanded Disability Status Scale). Léčba risedronátem i TPTD vedla k signifikantnímu nárůstu BMD v bederní páteři ($p < 0,001$), ale rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky významný ($+7,4 \pm 8\%$ TPTD vs. $2,8 \pm 2,9\%$ risedronát; $p = 0,09$). Změna BMD v kyčli nebyla významná ani v jedné skupině. Léčba TPTD vedla k signifikantnímu zvýšení PINP i β CTX v séru po 6 měsících léčby ($p < 0,001$), zatímco léčba risedronátem vyvolala významné snížení obou BTM ($p < 0,001$). Naše výsledky potvrdily signifikantní inverzní vztah mezi EDSS a vstupní BMD v kyčli, ale nikoliv změnou BMD po roce léčby.

Závěr: U postmenopauzálních žen s RS léčených nízkými dávkami GK, roční léčba TPTD i risedronátem vedla k signifikantnímu zvýšení BMD v bederní páteři, ale nikoliv v proximálním femuru. Omezená schopnost chůze u RS přispívá k úbytku BMD v oblasti proximálního femuru. Budoucí studie by měly zhodnotit, zdali kombinovaná nebo sekvenční léčba TPTD s risedronátem je účinná v prevenci úbytku BMD v oblasti proximálního femuru.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, osteoporóza, glukokortikoidy, teriparatid, risedronát

SUMMARY

D. Michalská, V. Zikán, M. Týblová, M. Rašková, E. Havrdová, I. Raška Jr.: **Comparison of the effect of teriparatide and risedronate on bone loss in postmenopausal women with multiple sclerosis treated with low-dose glucocorticoids**

The aim of the study was to compare changes in bone mineral density (BMD) and bone turnover markers (BTM) in postmenopausal women with multiple sclerosis (MS) treated with teriparatide (TPTD) or risedronate. The study involved 71 MS women treated with low-dose glucocorticoids (GC). Motor function was evaluated using the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). At 12 months, the BMD of the lumbar spine significantly increased from baseline in both treatment groups ($p < 0.001$) without significant differences between them ($+7.4 \pm 8\%$ and $+2.8 \pm 2.9\%$ for TPTD and risedronate, respectively, $p = 0.09$). There were no significant changes from baseline in total hip or femoral neck BMD in either treatment group. At 6 months, PINP and CTX levels decreased in the risedronate group ($p < 0.001$) and increased in the TPTD group ($p < 0.001$). Our results confirmed a significant inverse relationship between baseline EDSS and baseline total hip or femoral neck BMD. Conclusion: In postmenopausal women with MS treated with low-dose GC, TPTD as well as risedronate treatment resulted in a significant increase in BMD at the lumbar spine, but not at the hip. Limited walking ability in MS contributes to loss of BMD at the hip. Further studies should evaluate whether combined or sequential treatment with TPTD and risedronate is effective in preventing bone loss at the hip.

Keywords: multiple sclerosis, osteoporosis, glucocorticoids, teriparatide, risedronate

Osteologický bulletin 2015;20(1):3–9

Adresa: MUDr. Vít Zikán, Ph.D., III. interní klinika VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, e-mail: vit.zikan@vfn.cz

Došlo do redakce: 26. 1. 2015

Přijato k tisku: 13. 4. 2015

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS), v jehož patogenezi se uplatňuje jednak autoimunitní zánět vedoucí

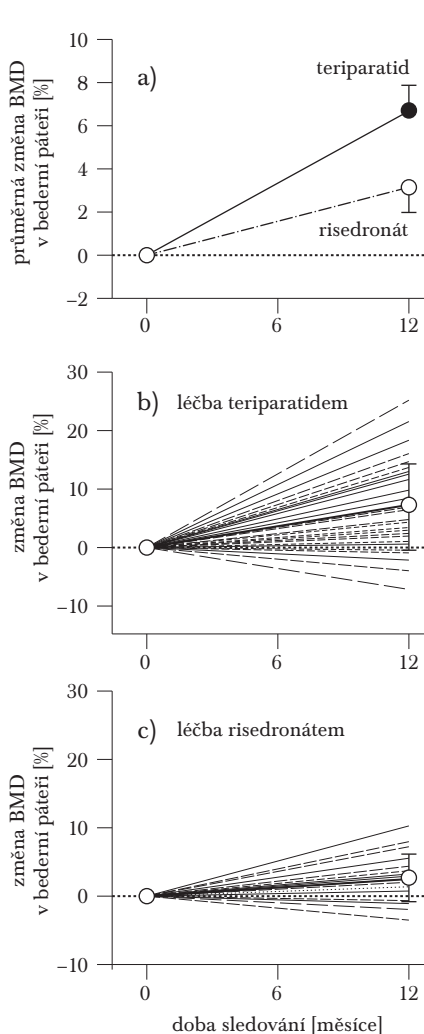
k demyelinizaci a jednak neurodegenerace [1]. Omezená schopnost pohybu vede ke ztrátě svalové hmoty a síly, snižuje mechanické zatížení skeletu a navozuje nerovnováhu v kostní remodelaci s následným rozvojem osteoporózy

a zlomenin [2–4]. Osteoporóza se vyskytuje u pacientů s RS častěji než ve zdravé populaci [4–7]. K vyšší prevalenci zlomenin u pacientů s RS přispívá i zvýšené riziko pádů v důsledku poruchy rovnováhy a ztráty svalové síly [8]. Pro hodnocení motorického deficitu, zejména schopnosti chůze se u pacientů s RS standardně užívá Kurtzkeho rozšířená stupnice stavu disability (EDSS, Expanded Disability Status Scale) [9]. Bylo zjištěno, že EDSS negativně koreluje s BMD, zejména v oblasti proximálního femuru [10–15]. Kromě motorického deficitu a snížení denní fyzické aktivity může k úbytku BMD přispívat i nedostatek vitamínu D

[6], dlouhodobá léčba glukokortikoidy (GK) [6,13,14], deficit estrogenů a další rizikové faktory [6,16]. Cílem léčby osteoporózy je prevence zlomenin. Byť jsou dostupné anti-osteoporotické léky, primárně určeny pro prevenci a léčbu postmenopauzální osteoporózy a průkaz jejich účinnosti v randomizovaných klinických studiích u pacientů s RS chybí, přesto můžeme očekávat, že tyto léky budou účinné i u pacientů s RS. Léčba aminobisfosfonáty byla hodnocena u pacientů s osteoporózou spojenou s imobilizací [17,18] a u glukokortikoidy indukované osteoporózy (GIO) [19,20]. Aminobisfosfonáty blokují osteoresorpci, zpomalují kostní

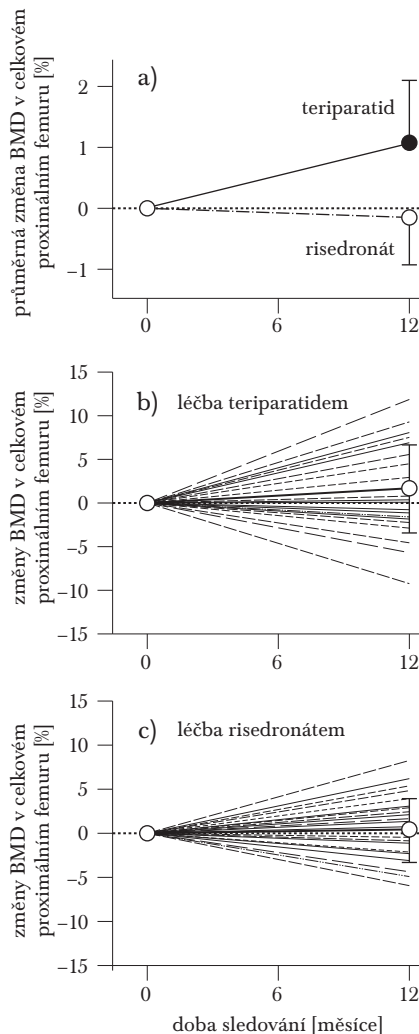
Graf 1

Průměrné ($\pm$ SE) (a)
a individuální (b,c) změny kostní
density (BMD) v bederní páteři
u žen s roztroušenou sklerózou
lčených 12 měsíců teriparatidem
nebo risedronátem



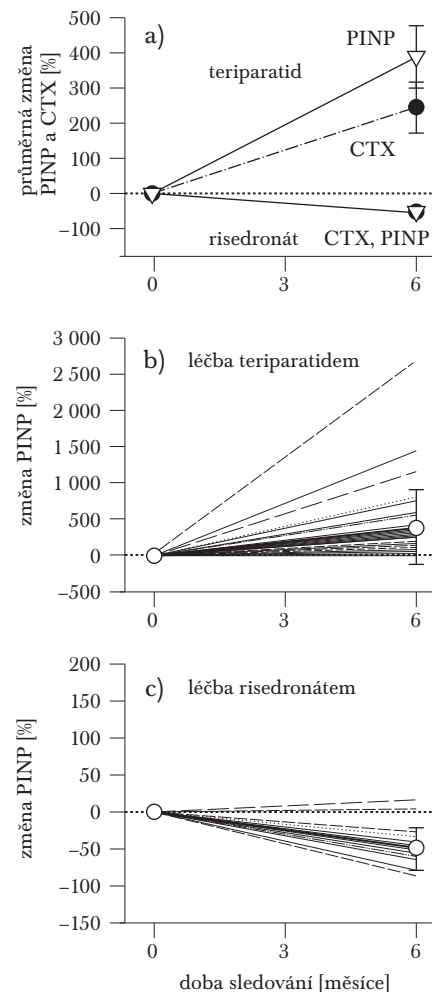
Graf 2

Průměrné ($\pm$ SE) (a)
a individuální (b,c) změny kostní
density (BMD) v celkovém
proximálním femuru u žen
s roztroušenou sklerózou lčených
12 měsíců risedronátem
nebo teriparatidem



Graf 3

Průměrné změny biochemických
markerů kostní remodelace ($\pm$ SE),
C-terminálního telopeptidu
kolagenu I (CTX)
a N-terminálního propeptidu
prokolagenu I (PINP) (a)
a individuální změny PINP u žen
s roztroušenou sklerózou
po 6 měsících léčby teriparatidem
nebo risedronátem



remodelaci a prodlužují sekundární mineralizaci kosti. U pacientů s RS tak mohou bránit úbytku BMD v důsledku zvýšené kostní resorpce při poruchách mobility nebo při deficitu estrogenů podobně jako u žen s postmenopauzální osteoporózou. Aminobisfosfonáty ale nemají vliv na viabilitu osteocytů, která je u pacientů s RS dále tlumena léčbou GK, deficitem estrogenů a motorickým deficitem. Nevýhodou dlouhodobé léčby aminobisfosfonáty je další snížení kostního obratu s akumulací neviabilních osteocytů, a tedy s významným narušením fyziologické obnovy kostní hmoty. Zvláště u pacientů, kteří jsou léčeni GK, je proto výhodné užití osteoanabolické léčby, jako je rekombinantní lidský N-terminální parathormon 1–34 (teriparatid, TPTD). TPTD zpomaluje apoptózu osteoblastů a osteocytů a významně stimuluje kostní novotvorbu i u pacientů s GIO [21,22] a mohl by se uplatňovat i při imobilizační osteoporóze [23]. Cílem práce bylo zhodnotit vliv léčby risedronátem a TPTD na BMD a biochemické markery kostního obratu (BTM) u postmenopauzálních žen s RS s různým stupněm omezení chůze (EDSS) léčených nízkou dávkou GK.

Metody

Do studie byly zařazovány postmenopauzální ženy s RS, u kterých byla diagnostikována osteoporóza. Všechny pacientky s RS byly primárně sledovány v Centru pro léčbu roztroušené sklerózy VFN a 1. LF UK v Praze. Vyšetření kostního metabolismu vč. denzitometrického vyšetření bylo provedeno v Osteocentru VFN a 1. LF UK v Praze. Do prospektivního sledování jsme zařadili celkem 34 postmenopauzálních žen s nově diagnostikovanou osteoporózou, u kterých byla zahájena léčba risedronátem (v dávce 35 mg týdně p.o.) a 37 pacientek, u kterých byla zahájena léčba teriparatidem (TPTD v dávce 20 ug denně s.c.). U většiny pacientek byla zachována schopnost chůze (EDSS skóre $\leq 6,5$). Úplná imobilita (neschopnost samostatné chůze) byla u 3 pacientek léčených risedronátem a u 8 pacientek léčených teriparatidem (EDSS 7–8). Všechny pacientky byly substituovány vitamínem D v dávce 1 000–2 000 IU denně a přípravkem uhličitany vápenatého (500 mg elementárního kalcia denně večer). Pacientky byly léčeny TPTD v případě, že byla splněna klinická kritéria pro léčbu TPTD platná v ČR. U glukokortikoidy indukované osteoporózy (GIO) je léčba TPTD indikována u pacientů s T-skóre v bederní páteři $\leq -2,5$ SD a současně musí být pacient léčen GK po dobu ≥ 6 měsíců v denní dávce ekvivalentní ≥ 5 mg prednisonu, maximální trvání léčby TPTD je 24 měsíců. Od všech pacientek zařazených do studie byla získána anamnéza zaměřená na rizikové faktory osteoporózy a zlomenin. Všechny pacientky byly dlouhodobě léčeny nízkou perorální (p.o.) dávkou GK. Navíc byla podávána pulzní léčba GK v suprafyziologických dávkách v případě akutní exacerbace onemocnění (1 g methylprednisolonu denně po dobu 3–5 dnů, případně s navazující p.o. léčbou p.o. GK v sestupné dávce po dobu 3–4 týdnů v závislosti na závažnosti exacerbace). Všechny pacientky byly indoevropského původu. Do studie nebyly zařazeny pacientky, u nichž bylo zjištěno jiné chronické onemocnění než RS, ovlivňující skelet, nebo jiná léčba než GK ovlivňující kostní nebo fosfokalciový metabo-

lismus, jako jsou aminobisfosfonáty, raloxifen, stroncium ranelát, denosumab, deriváty parathormonu, thiazidová diuretika. Zařazení do studie bylo podmíněno podepsáním informovaného souhlasu. Studie byla schválena etickou komisí VFN v Praze a je v souladu s právními předpisy a etickými zásadami pro lékařský výzkum za účasti lidských subjektů podle světové lékařské asociace (Helsinské deklarace).

Klinické vyšetření

Neurologické vyšetření

Objektivní neurologický nálezn byl hodnocen pomocí Kurtzkeho rozšířené stupnice stavu disability (EDSS, Expanded Disability Status Scale) [4]. U EDSS $< 3,5$ není omezení v chůzi a hodnocen je hlavně neurologický deficit. EDSS od 4 do 5,5 je definováno jako chůze bez asistence, ale s limitací vzdálenosti na 100–500 m, přičemž EDSS 4 je omezení na vzdálenost 500 m a maximální délka chůze u EDSS 5,5 je 100 m. Pacienti s hodnotami EDSS 6,0 a 6,5 potřebují jednostrannou nebo bilaterální oporu. Nemocné s EDSS ≥ 7 již nejsou schopny samostatné chůze.

Antropometrické měření

Tělesná výška byla získána pomocí stadiometru. Tělesná hmotnost byla měřena pomocí kalibrované digitální váhy u všech účastníků bez bot a v lehkém spodním oblečení.

Biochemické analýzy

Rutinní biochemické analýzy byly provedeny s čerstvými vzorky krve, další poměrné části byly uloženy až do analýzy při teplotě -70 °C. Sérové koncentrace markeru kostní resorpce C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (β CTX) a markeru kostní novotvorby N-terminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP) byly měřeny pomocí elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy na automatickém analyzátoru (Analyzátor Cobas, Roche Diagnostics, Německo). Odběr krve pro stanovení kostních markerů byl proveden vždy ráno nalačno (mezi 7.–10. hod.), a to před zahájením léčby a po 6 měsících léčby. Sérové koncentrace celkového 25-hydroxyvitaminu D (25-OH vitaminu D) byly stanoveny pomocí automatického analyzátoru (Analyzátor Cobas, Roche Diagnostics, Německo).

Kostní denzitometrie

BMD byla měřena celotělově a v oblasti bederní páteře (L1–L4), celkového proximálního femuru, krčku femuru a v distální 1/3 radia dvouenergiíovou rentgenovou absorpciometrií (DXA; denzitometr QDR 4500, Hologic Inc, Waltham, MA, USA, software v. APEX 3,0). Pacientky byly měřeny na stejném denzitometru. Krátkodobá přesnost měření in vivo bederní páteře (L1–L4), celkového proximálního femuru, krčku femuru, celotělové BMD a distální 1/3 radia byla 0,7 %, 0,9 %, 1,9 %, 1,2 % a 2,1 %. Dlouhodobá přesnost měření in vitro byla 0,32 %.

Statistické zpracování dat

Všechny statistické analýzy (deskriptivní statistika, t-test, lineární regrese, multivariační analýza) byly provedeny po-

mocí statistického software Sigma-Plot, verze 13.0 (Jandel Corporation, San Rafael, USA). Rozdíly byly považovány za významné při $p < 0,05$.

Výsledky

Základní charakteristiky pacientek, které dokončily studii, jsou uvedeny v *tabulce 1*. Compliance k léčbě byla sledována v 6 měsíčních intervalech. Roční sledování nedokončily 4 pacientky z risedronátové skupiny (2 pacientky z důvodu gastrointestinální intolerance a 2 pacientky z důvodu neprovedení kontrolního vyšetření po roce léčby) a 2 pacientky léčené TPTD (nebylo provedeno kontrolní denzitometrické vyšetření po 12 měsících). U pacientek léčených risedronátem jsme zaznamenali signifikantní zvýšení BMD v oblasti bederní páteře po 12 měsících léčby ($+2,8 \pm 2,9 \%$; $p < 0,001$; *graf 1a*) a statisticky významný pokles BTM již po 6 měsících léčby (pro CTX $-54,5 \pm 27,9 \%$; pro PINP $-48,9 \pm 27,8$; $p < 0,01$ pro oba BTM; *graf 3a*). V oblasti krčku a celkového proximálního femuru nebyly změny BMD statisticky významné ($-0,2 \pm 4,4 \%$ pro celkový proximální

femur a $+0,7 \pm 5,5 \%$ pro krček femuru; *graf 2a*). U léčených TPTD jsme zaznamenali statisticky významný vzestup BTM po 6 měsících léčby (pro CTX $+245,5 \pm 414,8 \%$; pro PINP $+389,6 \pm 517,6$; $p < 0,001$ pro oba BTM; *graf 3a*) a signifikantní zvýšení BMD v oblasti bederní páteře po 12 měsících léčby ($+7,4 \pm 8 \%$; $p < 0,001$; *graf 1a*). V oblasti krčku a celkového proximálního femuru nebyly změny BMD statisticky významné ($+1,1 \pm 5,5 \%$ pro celkový proximální femur a $+3,3 \pm 7,7 \%$ pro krček femuru; *graf 2a*).

Další analýza prokázala výrazně vyšší interindividuální variabilitu změn BMD i BTM u pacientů léčených TPTD (*graf 1b, 2b, 3b*) ve srovnání s risedronátem (*graf 1c, 2c, 3c*). Směrodatná odchylka výběru (1 SD) pro změnu BMD v bederní páteři byla pro léčbu TPTD 8% a pro léčbu risedronátem $3,2 \%$ ($p < 0,001$). Podobně jsme zjistili významně větší heterogenitu v odpovědi BTM při léčbě TPTD ve srovnání s risedronátem (pro změnu CTX $+414,8 \%$ a pro PINP $+517,6 \%$) u pacientů léčených TPTD a u risedronátu (pro CTX $+27,7 \%$ a pro PINP $+27,8 \%$). Vstupní hodnoty EDSS významně asociovaly s bazálními hodnotami BMD v měřených oblastech proximálního femuru před zahájením léčby TPTD nebo risedronátem (*graf 4*). Následná multiva-

Tabulka 1
Základní charakteristika souboru léčených postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou, které dokončily roční sledování

	Léčení teriparatidem	Léčení risedronátem	P
N	35	30	
Věk (roky)	$51,3 \pm 5,9$	$52,0 \pm 8,7$	ns
Výška (m)	$1,67 \pm 0,07$	$1,64 \pm 0,09$	ns
Váha (kg)	$65,3 \pm 11,1$	$66,1 \pm 13,6$	ns
BMI (kg/m ²)	$23,4 \pm 3,7$	$24,5 \pm 4,6$	ns
BMD LS (g/cm ²)	$0,731 \pm 0,07$	$0,776 \pm 0,09$	ns
BMD LS (T-skóre)	$-3,0 \pm 0,7$	$-2,6 \pm 0,7$	ns
BMD TF (g/cm ²)	$0,658 \pm 0,12$	$0,694 \pm 0,09$	ns
BMD TF (T-skóre)	$-2,4 \pm 0,9$	$-2,1 \pm 0,7$	ns
BMD FN (g/cm ²)	$0,549 \pm 0,09$	$0,556 \pm 0,09$	ns
BMD FN (T-skóre)	$-2,7 \pm 0,8$	$-2,7 \pm 0,7$	ns
S-25(OH)D (ng/ml)	$23,1 \pm 12,1$	$23,7 \pm 8,4$	ns
S-intact PTH (pmol/l)	$3,93 \pm 1,7$	$4,3 \pm 1,3$	ns
S-PINP (ug/l)	$35 \pm 14,1$	$46,6 \pm 18,1$	P = 0,021
S-CTX (ng/l)	253 ± 129	$391,9 \pm 18,9$	P = < 0,001
Trvání RS (roky)	$17,3 \pm 7,4$	$16,9 \pm 7,6$	ns
EDSS skóre	$5,8 \pm 1,4$	$4,9 \pm 1,7$	ns
Trvání léčby GK (roky)	$8,6 \pm 4,4$	$10,2 \pm 6,1$	ns
Kumulativní dávka GK (g)	$24,4 \pm 12,7$	$24,9 \pm 18,1$	ns

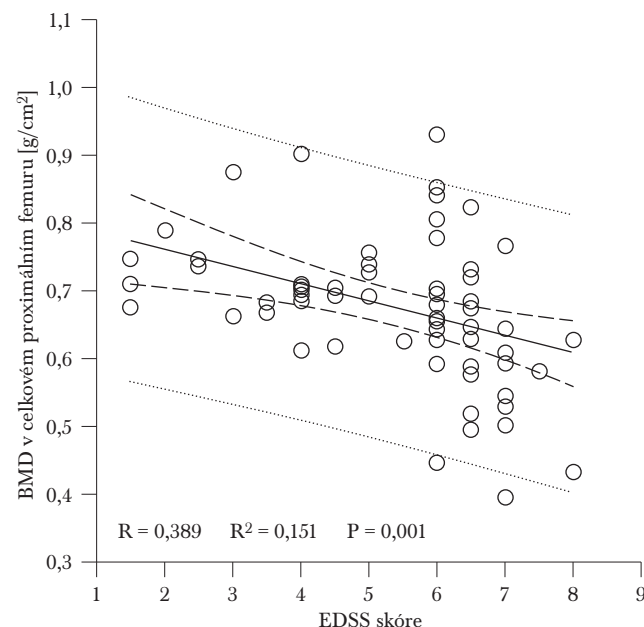
riační analýza ale nezjistila žádný vztah mezi změnou BMD po roce v měřených oblastech skeletu a změnou BTM, koncentrací 25OHD nebo neurologickými parametry (EDSS, doba RS, doba léčby GK, kumulativní dávka GK) ani v jedné sledované skupině.

Diskuze

Tato studie je první prací, která srovnává antiosteoresorpční léčbu risedronátem s osteoanabolickým působením TPTD u postmenopauzálních žen s RS léčených nízkou dávkou GK. Roční léčba TPTD i risedronátem vedla k signifikantnímu nárůstu BMD v bederní páteři. Rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky významný ($+7,4 \pm 8$ % TPTD vs. $+2,8 \pm 2,9$ % risedronát; $p = 0,09$), pravděpodobně vzhledem k výraznější interindividuální variabilitě v odpovědi BMD na léčbu TPTD. Změny BMD v oblasti celkového proximálního femuru a v krčku femuru nebyly po roce léčby signifikantní ani v jedné sledované skupině. Je ale pravděpodobné, že doba 12 měsíců není dostatečně dlouhá, aby se, zvláště při léčbě TPTD, plně uplatnila sekundární mineralizace kosti. Předchozí studie dokumentovaly největší nárůst BMD v oblasti proximálního femuru až po 18 měsících léčby TPTD [24]. Na změnu BMD v oblasti proximálního femuru má u pacientů s RS vliv jak léčba GK a pomalejší metabolická aktivita kortikální kosti, tak úbytek svalové hmoty a síly dolních končetin při omezené schopnosti chůze.

Změny biochemických markerů kostní remodelace (BTM) odrážejí rozdílný mechanismus působení obou léků na kostní metabolismus. Léčba TPTD vedla k významnému vzestupu markeru kostní novotvorby PINP i markeru kostní resorpce β CTX již po 6 měsících léčby, oproti tomu léčba risedronátem navodila signifikantní pokles obou sledovaných BTM (graf 3). Pokles BTM svědčí pro zpomalení remodelační aktivity kosti a vede k prodloužení fáze sekundární mineralizace kosti [25]. Důležitý je poznatek, že pokles markeru syntézy kostního kolagenu PINP v séru byl u všech pacientů v pásmu premenopauzálních hodnot, tedy ani při léčbě nízkými dávkami GK v kombinaci s risedronátem nedošlo u žádného pacienta k výraznějšímu útlumu kostní novotvorby. Jelikož ale změny BTM neodlišují rozdíly v aktivitě kostního metabolismu v různých místech skeletu, tak nelze vyloučit, že kostní remodelace může být v některých úsecích skeletu nadměrně tlumena [26,27]. Naše výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi, které hodnotily působení risedronátu u pacientů s GIO [20,21] a podporují příznivé působení risedronátu i u pacientů s RS léčených nízkou dávkou GK. Také studie u postmenopauzální osteoporózy prokázaly významně menší stupeň potlačení BTM při léčbě risedronátem ve srovnání s alendronátem již po 3 měsících léčby. Ve dvojité zaslepené studii došlo po dvou letech léčby alendronátem ke snížení markeru kostní resorpce β CTX o 73,8 % a po léčbě risedronátem o 54,7 %. Rovněž pokles markeru kostní novotvorby PINP byl větší po alendronátu (–63,9 %) než po risedronátu (–48,0 %) [28]. V další srovnávací studii mezi zoledronátem a risedronátem u GIO došlo k poklesu BTM u obou léčebných skupin, přičemž při léčbě risedronátem markery zůstá-

Graf 4
Asociace mezi vstupními hodnotami kostní denzity (BMD) v celkovém proximálním femuru a EDSS skóre v celé skupině pacientek s roztroušenou sklerózou před zahájením léčby risedronátem nebo teriparatidem



valy v rozmezí premenopauzálních hodnot po celou dobu léčby, po zoledronátu byl významný pokles koncentrace BTM pod pásmo premenopauzálních hodnot během prvních 6 měsíců léčby s následným pomalým vzestupem k bazální hodnotám během dalších měsíců [20]. Osteoanabolická léčba TPTD vedla naopak k významnému vzestupu BTM, zejména PINP již po 6 měsících léčby. TPTD, biologicky účinný rekombinantní N-terminální fragment 1–34 lidského parathormonu, stimuluje proliferaci a diferenciaci buněk osteoblastické řady, tlumí apoptózu osteoblastů a osteocytů, a zvyšuje tak novotvorbu v oblasti trámčité i kortikální kosti. Vzhledem k tomu, že hlavním mechanismem rozvoje GIO je útlum kostní novotvorby, představuje osteoanabolická léčba TPTD u GIO kauzální terapii. Srovnávací studie alendronátu a TPTD skutečně potvrdily kauzálnost osteoanabolické léčby u GIO v porovnání s léčbou antiosteoresorpční [22]. Je pravděpodobné, že léčba TPTD bude účinná i u pacientů s RS, kde se navíc uplatňuje útlum osteocytů při motorické poruše.

V této pilotní studii jsme nenašli žádný vztah mezi EDSS nebo denní a kumulativní dávkou GK a změnami BMD po roce léčby ani v jedné ze sledovaných skupin žen. Naše výsledky ale potvrdily signifikantní inverzní vztah mezi EDSS a bazální hodnotou BMD v oblasti celkového proximálního femuru nebo v krčku femuru v celé skupině žen před zahájením specifické léčby (graf 4). Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi u pacientů s RS, které dokumentovaly negativní korelaci mezi EDSS a BMD v oblasti proximálního femuru [10–16]. K lokalizovanému úbytku BMD v oblasti proximálního femuru dochází také u pacien-

tů s centrální míšní lézí [29] nebo u pacientů po cévní mozkové příhodě [30]. Byť změny BMD po léčbě neasociovaly s EDSS ani v jedné skupině pacientů, nelze vyloučit, že se tento vztah projeví až po delší době léčby. V předchozí longitudinální studii jsme vztah mezi EDSS a změnou BMD dokumentovali až po 2 letech sledování [31]. Snížená mechanická zátěž skeletu urychluje apoptózu osteocytů [32]. V experimentálních studiích u hlodavců byla apoptóza osteocytů (jak v kortikální, tak v trámčité kosti) následována do 3 dnů nárůstem počtu osteoklastů a zvýšením porozity kortikální kosti, ztenčením trabekul a tloušťky kortikální kosti, snížením BMD a pevnosti kosti [33]. Kombinovaná léčba TPTD s risedronátem by u pacientů s omezenou hybností při RS mohla být účinnější než samotná léčba TPTD nebo risedronátem, jelikož oba léky s rozdílnými mechanismy účinku se mohou vzájemně doplňovat. TPTD, který stimuluje novotvorbu trámčité i kortikální kostní hmoty a tlumí apoptózu osteocytů, která je u pacientů s RS zrychlena jak léčbou GK, tak poruchou mobility, zároveň zvyšuje osteoresorpci, která přechodně přispívá k vyšší trabekularizaci kortikální kosti. V kombinaci s antiosteoresorpčním působením risedronátu by tedy mohlo být posíleno působení TPTD zejména v oblasti proximálního femuru. Tuto hypotézu podporují výsledky kombinované léčby TPTD s risedronátem u mužů [34] nebo experimentální výsledky kombinované léčby TPTD s kyselinou zoledronovou u imobilizační osteoporózy [35].

Limitací naší studie je observačního design studie a omezená doba sledování pacientů. Pacientky byly zařazeny ve studii na léčbu TPTD jen v případě, že splňovaly platná indikační kritéria pro léčbu TPTD v ČR. Studie tedy více odpovídá skutečné klinické praxi. Delší doba sledování by umožnila lépe zhodnotit změny v kostním metabolismu, zejména v oblasti kortikální kosti, kde je pomalejší remodelační aktivita. Budoucí studie s využitím nových zobrazovacích metod, které dokáží odlišit změny v oblasti trámčité a kortikální kosti, mohou napomoci k lepšímu pochopení rozdílů v účinnosti různých léků a jejich kombinací na kvalitu kosti u této rizikové skupiny pacientů.

Závěr

Roční léčba TPTD i risedronátem vedla u pacientů s RS léčených nízkou dávkou GK k významnému vzestupu BMD v bederní páteři. V oblasti proximálního femuru nedošlo během ročního sledování k významnému nárůstu BMD, ale ani k jejímu úbytku. Jelikož EDSS významně asociovalo se vstupními hodnotami BMD v oblasti proximálního femuru, je pravděpodobné, že omezená schopnost chůze u pacientů s RS bude modulovat odpověď BMD v této oblasti skeletu i během léčby. Jsou nepochybně nezbytné dlouhodobější prospektivní studie, které by ověřily, zda sekvenční nebo kombinovaná léčba TPTD s risedronátem povede ke zlepšení BMD a pevnosti kosti i v oblasti proximálního femuru. Další studie by také měly ověřit účinnost nefarmakologických opatření se zaměřením na zlepšení svalové síly a koordinace, zejména v oblasti dolních končetin a zhodnotit interakce mezi těmito postupy a farmakologickou léčbou osteoporózy.

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

Literatura

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–1517.
2. Hughes JM, Petit MA. Biological underpinnings of Frost's mechanostat thresholds: the important role of osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010; 10:128–135.
3. Zikan V. Bone health in patients with multiple sclerosis. *J Osteoporos* 2011; 2011:596294. doi: 10.4061/2011/596294.
4. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:1394–1398.
5. Weinstock-Guttman B, Gallagher E, Baier M, Green L, Feichter J, Patrick K, Miller C, Wrest K, Ramanathan M. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:170–175.
6. Gupta S, Ahsan I, Mahfooz N, Abdelhamid N, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B. Osteoporosis and multiple sclerosis: risk factors, pathophysiology, and therapeutic interventions. *CNS Drugs* 2014;28(8):731–742.
7. Moen SM, Celiuș EG, Sandvik L, Brustad M, Nordsletten L, Eriksen EF, Holmøy T. Bone turnover and metabolism in patients with early multiple sclerosis and prevalent bone mass deficit: a population-based case-control study. *PLoS One* 2012; 7(9):e45703. doi: 10.1371/journal.pone.0045703.
8. Moen SM, Celiuș EG, Nordsletten L, Holmøy T. Fractures and falls in patients with newly diagnosed clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;(191):79–82.
9. Kurtzke JF. Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. *Neuroepidemiology* 2008;31(1):1–9.
10. Ozgocmen S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Ozkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 2005;23:309–313.
11. Hotermans C, Dive D, Rinkin C et al. Hip bone mineral density is correlated with EDSS in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;257:410–418.
12. Terzi T, Terzi M, Tander B, Canturk F, Onar M. Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci* 2010;17:1260–1264.
13. Zikán V, Týblová M, Raška I Jr, Havrdová E, Luchavová M, Michalská D, Kuběna AA. Bone mineral density and body composition in men with multiple sclerosis chronically treated with low-dose glucocorticoids. *Physiol Res* 2012; 61(4):405–417.
14. Havrdová E, Týblová M, Štěpán J, Horáková D, Tichá V, Nováková I, Zelená L, Zikán V, Hlášenská J. Osteoporosis in multiple sclerosis patients: Dependence on corticosteroid therapy and motor deficit [Výskyt osteoporózy u pacientů s roztroušenou sklerózou v závislosti na míře kortikoterapie a stupni hybného postižení] *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2004;67(4):234–240.
15. Týblová M, Zikán V, Luchavová M, Havrdová E, Raška I Jr, Michalská D, Kuběna AA. Snížená denzita kostního minerálu u žen s roztroušenou sklerózou: vliv motorického deficitu, úbytku svalové hmoty a léčby glukokortikoidy. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2013;76(1):35–44.
16. Formica CA, Cosman F, Nieves J, Herbert J, Lindsay R. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. *Calcif Tissue Int* 1997;61(2):129–133.
17. Li CY, Price C, Delisser K, Nasser P, Laudier D, Clement M, Jepsen KJ, Schaffler MB. Long-term disuse osteoporosis seems less sensitive to bisphosphonate treatment than other osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005;20(1):117–124.
18. Siu WS, Ko CH, Hung LK, Lau CP, Lau CB, Fung KP, Leung PC. Effect of anti-osteoporotic agents on the prevention of bone loss in unloaded bone. *Mol Med Rep* 2013;8(4):1188–1194.
19. Thomas T, Horlait S, Ringe JD, Abelson A, Gold DT, Atlan P, Lange JL. Oral bisphosphonates reduce the risk of clinical fractures in glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice. *Osteoporos Int* 2013;24(1):263–269.
20. Devogelaer JP, Sambrook P, Reid DM, Goemaere S, Ish-Shalom S, Collette J, Su G, Bucci-Rechtweg C, Papanastasiou P, Reginster JY. Effect on bone turnover markers of once-yearly intravenous infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate in patients treated with glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(6):1058–1069.
21. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, Farahmand P, Minisola S, Martínez G, Nolla JM, Niedhart C, Guánabens N, Nuti R, Martín-Mola E, Thomasius F, Kapetanios G, Peña J, Graeff C, Petto H, Sanz B, Reisinger A, Zysset PK. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res* 2013;28(6):1355–1368.
22. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028–2039.
23. Briél A, Vegger JB, Raffalt AC, Andersen JE, Thomsen JS. PTH (1–34), but not strontium ranelate counteract loss of trabecular thickness and bone strength in disuse osteopenic rats. *Bone* 2013;53(1):51–58.

24. Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER, Kregg JH. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. *Bone* 2014;67: 246–256.
25. Meunier PJ, Boivin G. Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: therapeutic implications. *Bone* 1997;21:373–377.
26. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010; 47:169–180.
27. Lespessailles E. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: efficacy and tolerability. *Joint Bone Spine* 2013;80(3):258–264.
28. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL et al. Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20:141–145.
29. Slade JM, Bickel CS, Modlesky CM, Majumdar S, Dudley GA. Trabecular bone is more deteriorated in spinal cord injured versus estrogen-free postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:263–272.
30. Jorgensen L, Jacobsen BK, Wilsgaard T, Magnus JH. Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study. *Osteoporos Int* 2000;11:381–387.
31. Raška Jr I, Týblová M, Rašková M, Michalská D, Havrdová E, Zikán V. Omezená schopnost chůze významně přispívá k úbytku kostní hustoty v proximálním femuru u premenopauzálních i postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou. *Osteol Bull* 2012;17(4):128–135.
32. Bakker A, Klein-Nulend J, Burger E. Shear stress inhibits while disuse promotes osteocyte apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;320(4):1163–1168.
33. Sims NA, Vrahnas C. Regulation of cortical and trabecular bone mass by communication between osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. *Arch Biochem Biophys* 2014;561:22–28.
34. Walker MD, Cusano NE, Sliney J Jr, Romano M, Zhang C, McMahon DJ, Bilezikian JP. Combination therapy with risedronate and teriparatide in male osteoporosis. *Endocrine* 2013;44(1):237–246.
35. Vegger JB, Nielsen ES, Brüel A, Thomsen JS. Additive effect of PTH (1–34) and zoledronate in the prevention of disuse osteopenia in rats. *Bone* 2014;66:287–295.

Deprese a osteoporóza

L. BRUNEROVÁ

Osteocentrum, Mediscan Euromedic Praha a II. interní klinika FN KV a 3. LF UK, Praha

SOUHRN

Brunerová L.: Deprese a osteoporóza

Vztah deprese a osteoporózy je reciproční. Depresivní osoby mají sníženou minerálovou kostní hustotu a vyšší riziko fraktur z důvodu „nezdravějšího“ životního stylu, vyššího rizika pádů, antidepresivní medikace, ale také hormonálních a mediátorových změn (zvláště serotoninergního systému). Z antidepresiv se za nejrizikovější stran osteoporózy považují antidepresiva ze skupiny SSRI (zpětné vychytávání serotoninu); riziko fraktur z důvodu vegetativních změn obvykle strmě stoupá po zahájení léčby, po adjustaci vegetativního systému toto riziko mírně stoupá s délkou léčby v důsledku vlivu na minerálovou kostní hustotu prostřednictvím přímého působení antidepresiv na kostní serotoninergní systém. Recipročně může pak osteoporóza zvláště svými komplikacemi akcentovat depresivní symptomy. Ze vztahu osteoporózy a deprese plynou možná praktická doporučení pro skrining osteoporózy u vybraných skupin depresivních osob a naopak léčba SSRI by měla rozšířit „rizikovou“ farmakologickou anamnézu osteologů v rámci diferenciální diagnostiky osteoporózy.

Klíčová slova: deprese, serotonin, SSRI, BMD, osteoporóza, fraktura

SUMMARY

Brunerová L.: Depression and osteoporosis

The relationship between depression and osteoporosis is reciprocal. Depressed patients show lower bone mineral density and a higher fracture risk due to their “unhealthy” lifestyle, higher risk of falls, use of antidepressant medication and hormonal and mediator changes (particularly of the serotonergic system). Among antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are thought to be associated with the highest risk for osteoporosis. The risk of fracture steeply increases after treatment initiation due to vegetative disturbances; after adjustment of the autonomic nervous system, the risk slightly increases with the length of the treatment due to the impact of SSRIs on bone mineral density mediated by the serotonergic system. On the contrary, osteoporosis complications could aggravate depression symptoms. The relationship between depression and osteoporosis may imply some practical recommendations for screening of osteoporosis in selected subgroups of depressed patients and osteologists should inquire about SSRI treatment when considering secondary pharmacology-induced osteoporosis.

Keywords: depression, serotonin, SSRI, BMD, osteoporosis, fracture

Osteologický bulletin 2015;20(1):10–14

Adresa: MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D., Osteocentrum Mediscan Euromedic, Šustova 1930, 149 00 Praha 4-Chodov,
e-mail: brunerova@seznam.cz

Došlo do redakce: 9. 2. 2015

Přijato k tisku: 12. 4. 2015

Úvod

Osteoporóza a deprese mají překvapivě mnoho společných rysů. Osteoporóza, chronické metabolické kostní onemocnění převážně postihující ženy, negativně ovlivňuje kvalitu života [1,2] rizikem fraktur spojeným se zvýšenou morbiditou a mortalitou [3], ale také chronickou bolestí omezující mobilitu a schopnost sebeobsluhy [4]. Všechny tyto faktory determinují značné ekonomické náklady [5]. Deprese je také chronické onemocnění s vysokou prevalencí v populaci (v Evropě se odhaduje na 8,5 % populace [6]) s vyšším zastoupením žen, obdobně negativním vlivem na kvalitu života a značnými ekonomickými náklady na léčbu [7].

Deprese a osteoporóza

Vztah osteoporózy a deprese je reciproční (*obr. 1*) a síla jejich vazby je v literatuře dobře dokumentována. Kauzalita vztahu však dosud nebyla jednoznačně určena [8]. Zatímco samotná nekomplikovaná osteoporóza nejspíš k depresi nevede, některé z jejích komplikací jako chronická bolest, snížená fyzická aktivita, omezení kvality života a nízké sebehodnocení představují jednoznačné rizikové faktory pro rozvoj depresivních příznaků [9,10].

V portugalské studii Coelhu a kol. vykazovaly ženy s osteoporózou signifikantně vyšší depresivní skóre (hodnoceno Beckovým dotazníkem deprese) ve srovnání s ženami bez diagnózy osteoporózy (16 ± 9 bodů versus 13 ± 10 , $p = 0,045$)

[11]. Obdobně popsala raloxifenová studie MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) vyšší prevalenci depresivních symptomů (hodnoceno dotazníkem Geriatric Depression Scale, GDS) u žen s osteoporózou komplikovanou vertebrální frakturou ve srovnání s ženami bez fraktury (poměr rizik 1,54 versus 1,25; $p = 0,001$). Tato studie také ukázala absolutní nárůst rizika o 2,5 % ($p = 0,008$) v prevalenci pravděpodobné deprese (GDS nad 6 bodů), neboť v GDS nad 6 skórovalo 6,6 % žen s frakturou ve srovnání s 4,1 % žen bez fraktury. Prevalence deprese byla minimálně 3× vyšší u žen s více než třemi vertebrálními zlomeninami než u žen bez fraktur (12,8 % versus 4,1 %, $p = 0,001$) [12].

Jak deprese zvyšuje riziko osteoporózy a fraktur?

Literární data ohledně snížené minerálové kostní hustoty (BMD) u depresivních osob nejsou zcela konzistentní, byť většina studií a z nich vytvořených metaanalýz spíše potvrzuje pokles BMD u pacientů s depresí ve srovnání se „zdravou“ populací ve všech vyšetřovaných oblastech (proximální femur, páteř, předloktí) v podstatě ve všech věkových skupinách a u obou pohlaví, přičemž nejsilnější vztah mezi sníženou BMD a depresí byl pozorován u premenopauzálních žen [13,14]. Deprese samotná pravděpodobně negativně ovlivňuje kostní obrat (depresivní osoby ve většině studií ve srovnání s kontrolami vykazovaly zvýšené kostní markery jako například cross laps, osteokalcin, receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/RANKL/), ale je také spojena s významně sníženou hladinou vitamínu D [15].

Většina publikovaných studií se shoduje na zvýšeném riziku fraktur u depresivních osob. Depresivní ženy mají přibližně o 40 % zvýšené riziko nevertebrálních fraktur ve srovnání s kontrolami [16]. V Kramholzově studii vyšla dokonce deprese jako nezávislý prediktivní faktor fraktury krčku s poměrem rizik 1,9; a to po korekci na zkreslující faktory včetně užívání antidepresiv [17].

Důvodů, proč deprese vede ke snížení BMD a zvýšenému riziku fraktur, je několik a vyskytují se na různých úrovních. Na úrovni životního stylu je zřejmé, že depresivní osoby vedou „nezdravější životní styl“ s menší pohybovou aktivitou, nikotinismem, abúzem alkoholu, nízkým příjmem kalcia a malou expozicí slunečnímu záření vedoucí k významné

hypovitaminóze D. Všechny tyto faktory nepříznivě ovlivňují BMD [18,19]. Pády představují významný rizikový faktor zlomenin a deprese jednoznačně riziko pádu zvyšuje (relativní riziko je kolem 2,2) [17].

Deprese negativně ovlivňuje některé z klíčových hormonálních regulátorů kostního metabolismu – zvláště pohlavní hormony a kortizol. Hlavním patofyziologickým mechanismem je excesivní stimulace osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny se zvýšenou produkcí CRH (corticotropin releasing hormone), ACTH (adrenokortikotropní hormon) a kortizolu se známým negativním kostním působením. Zvýšená stimulace této osy u obou pohlaví pak sekundárně tlumí osu gonadální, a vede tak k hypogonadismu s další deteriorací kostního metabolismu [20].

Deprese je také spojena s prozánětlivým stavem (podle současných studií zatím není jasné, zda je primární deprese či zánět, nicméně existují některé práce ukazující efekt nesteroidních antirevmatik na pokles depresivního skóre, např. [21]). Prozánětlivé cytokiny (např. interleukin-6), jejichž zvýšená produkce byla u deprese opakovaně prokázána (např. [22]), také vedou ke zvýšené kostní resorpci a následnému poklesu BMD [23]. Jak již bylo zmíněno, většina publikovaných studií se také shoduje na snížené hladině vitamínu D a přítomnosti sekundární hyperparatyreózy u depresivních osob s negativním vlivem na kostní metabolismus [24,25].

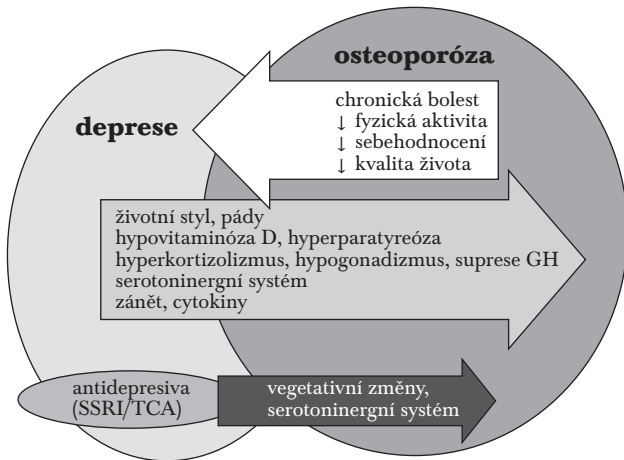
Faktorem, který pravděpodobně spojuje depresi s osteoporózou, je však zřejmě serotonin. Snížená hladina serotoninu je spojena s depresí a většina antidepresiv působí mechanismem zvýšení dostupnosti serotoninu [26]. Serotonin (5-hydroxytryptamin) v organismu pochází dominantně ze dvou zdrojů – mozku (převážně z nuclei raphe) a z gastrointestinálního traktu (odkud se částečně dostává do trombocytů). Mozkový a periferní serotonin jsou místně (přítomností hematoencefalické bariéry) a funkčně zcela odlišné entity a jejich dichotomické působení se neuplatňuje jen v metabolismu, ale také na všech kostních buňkách, na kterých jsou serotoninové receptory exprimovány [27].

Serotoninová signální kaskáda hraje důležitou úlohu v kostním metabolismu. Volně cirkulující serotonin v plazmě pocházející z gastrointestinálního traktu působí na osteoblasty přímo po navázání na receptor 5-HT_{1b} (jeden z asi 14 známých serotoninových receptorů). Po vazbě na

Tabulka 1
Riziko fraktur po dlouhodobé léčbě SSRI (upraveno podle [33])

SSRI antidepresivum	Relativní riziko fraktury po > 2,5 letech užívání SSRI	95% konfidenční interval	Hladina významnosti p
citalopram	1,15	1,1–1,19	< 0,01
fluoxetin	1,08	1,02–1,14	= 0,03
sertralin	1,10	1,03–1,17	< 0,01
fluvoxamin	1,12	0,87–1,45	= 0,74
paroxetin	1,04	0,96–1,12	= 0,78

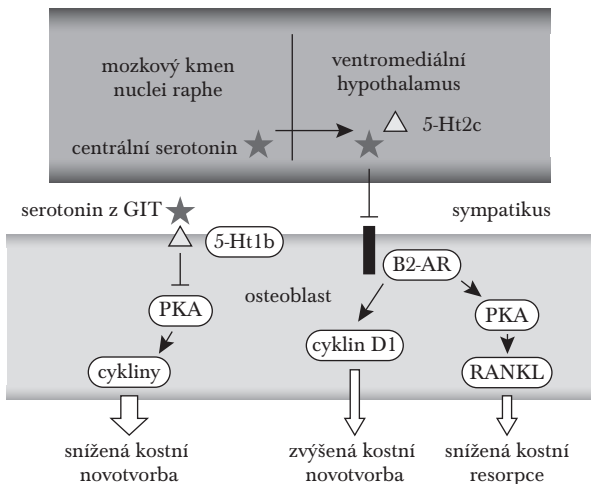
Obr. 1
Vzájemné ovlivnění deprese a osteoporózy
(Upraveno podle [39])



GH – růstový hormon, SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, TCA – tricyklická antidepresiva

Obr. 2

Antagonistické působení centrálního a gastrointestinálního serotoninu na osteoblast. Serotonin pocházející z gastrointestinálního traktu (GIT) působí na osteoblast přes 5-HT_{1b} receptor. Tato vazba vede k inhibici proteinkinázy a snížené expresi cyklinových genů, což způsobuje sníženou kostní novotvorbu. Naopak centrální serotonin produkovaný v nucleu raphe po vazbě na 5-HT_{2c} receptor inhibuje syntézu adrenalinu v hypothalamu, a tak snižuje sympatický tonus. Snížený sympatický tonus vede v osteoblastech ke snížené aktivaci β₂-adrenergního receptoru. β₂-adrenergní receptor negativně kontroluje proliferaci osteoblastů prostřednictvím cyklinových genů a stimuluje osteoresorpci aktivací proteinkinázy A a RANKL. Inhibice sympatické aktivity centrálním serotoninem proto vykazuje účinky přesně opačné, tedy zvyšuje kostní novotvorbu a inhibuje kostní resorpci.
Upraveno podle [28].



5-HT_{2c} a 5-HT_{1b} – serotoninové receptory, β₂-AR – β₂-adrenergní receptor, PKA – proteinkináza A, RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa B ligand

receptor dochází k inhibici proteinkinázy A, a tím inhibici fosforylace cílových proteinů vedoucí ke snížení exprese cyklinových genů s následným poklesem proliferační aktivity osteoblastů a tedy útlumem kostní novotvorby (obr. 2). Naopak serotonin produkovaný centrálně v nucleu raphe prostřednictvím vazby na 5-HT_{2c} receptory v oblasti ventromediálního hypothalamu tlumí syntézu adrenalinu a snižuje sympatický tonus. Osteoblasty exprimují β₂-adrenergní receptor, který po aktivaci prostřednictvím cyklinových genů inhibuje proliferaci osteoblastů a naopak stimuluje kostní resorpci aktivací kaskády proteinkinázy A, na jejímž konci stojí zvýšená syntéza RANKL. Inhibice sympatické aktivity centrálním serotoninem tedy nepřímo vykazuje účinky přímo opačné – zvyšuje kostní novotvorbu a snižuje kostní resorpci (obr. 2) [28].

Wnt (Wingless/Int-1) kaskáda stimuluje proliferaci a diferenciaci mezenchymálních buněk v osteoblasty a zvyšuje také syntézu osteoprotegerinu tlumícího aktivitu osteoklastů. Wnt je inhibována sklerostinem a Dkk1 (Dickkopf related protein 1), proteiny secernované osteoblasty a osteocyty. Expres Dkk1 je prostřednictvím negativní zpětné vazby potencována Wnt kaskádou. Wnt tedy zvyšuje kostní novotvorbu a inhibuje kostní resorpci [29]. Kaskáda Wnt je aktivována proteinem LRP5 (atypický člen receptorové rodiny lipoproteinů o nízké hustotě), který je přímo regulován cirkulujícím periferním serotoninem [28].

SSRI antidepresiva a BMD

Studie z posledních 5 let se shodují, že léčba SSRI je spojena s poklesem BMD. V prospektivní kohortové studii na více než 2 700 postmenopauzálních ženách průměrného věku 78,5 let [30] došlo po 5leté léčbě SSRI k dvojnásobně většímu poklesu BMD v oblasti proximálního femuru (0,82 % u uživatelů versus 0,47 % u žen bez užívání SSRI antidepresiv; $p < 0,001$). Výsledky se nezměnily ani po adjustaci na zkreslující faktory (BMI, funkční stav, tíže deprese).

K obdobným výsledkům došla prospektivní kohortová studie na téměř 6 000 starších mužích průměrného věku 73,7 let [31]. Léčba SSRI byla spojena s BMD nižší o 3,9 % v oblasti proximálního femuru (0,92 g/cm² versus 0,96 g/cm², $p = 0,002$), resp. o 5,9 % ($p < 0,001$) v oblasti bederní páteře u uživatelů SSRI ve srovnání s muži, kteří SSRI neužívali. Opět i v této studii zůstala statistická významnost rozdílů i po korekci na zkreslující faktory.

Detailní vliv různých SSRI na kostní mikroarchitekturu, mechanické vlastnosti kosti a kostní remodelaci zkoumala studie Bonnetta na myších modelech. Fluoxetin jako představitel SSRI vedl ke zhoršení kvality a mechanických vlastností jak trabekulární, tak kortikální kosti [32].

SSRI antidepresiva a riziko fraktury

Léčba SSRI je spojena s vyšším rizikem fraktur. V dánské studii Vestergaarda [33] mělo toto riziko dva vrcholy – první výrazné zvýšení rizika fraktury (relativní riziko 6,3) pozoroval autor v prvních 14 dnech po zahájení léčby SSRI, což přikládal vyššímu riziku pádů z důvodů zhoršené posturální stability při ortostatické hypotenzi, která relativně často zvláště začátky léčby SSRI provází. Po 42 dnech toto

riziko klesalo na 1,3, což zřejmě reflektuje negativní vliv SSRI na BMD. Po 2,5 letech užívání bylo absolutní i relativní riziko fraktury sice mírně, ale statisticky stále významně zvýšené s diskrétními rozdíly mezi jednotlivými SSRI antidepresivy (tab. 1).

Studie Verdelové a kol. [34] prokázala vyšší riziko osteoporotické fraktury u antidepresiv s vyšší afinitou k serotoninovému transportéru, kam patří všechny SSRI a z tricyklik pak imipramin a klomipramin (poměr šancí, OR = 1,86; 95% konfidenční interval, KI 1,63–2,13) ve srovnání s antidepresivy se střední a nízkou afinitou k serotoninovému transportéru, kam lze zařadit většinu bicyklických antidepresiv a antidepresiv z ostatních skupin (např. venlafaxin, mianserin, mirtazapin, moclobemid, trazodon apod.), s OR = 1,43; 95% KI 1,19–1,72 pro střední afinitu, resp. OR = 1,32; 95% KI 0,98–1,79 pro nízkou afinitu; p pro trend < 0,05.

Prospektivní kohortová studie tzv. Rotterdamská [35] sledovala téměř 8 000 osob starších 55 let průměrně po dobu 10 let. Relativní riziko nevertebrální fraktury u současných uživatelů SSRI antidepresiv bylo po adjustaci na různé zkreslující faktory 2,3 násobně zvýšené ve srovnání s osobami, které nikdy antidepresiva neužívaly, a dvounásobně zvýšené ve srovnání s osobami, které antidepresiva užívaly v minulosti. Také v této studii se ukázal trend iniciálního zvýšení rizika fraktury (výraznější u TCA) do 6 týdnů po zahájení léčby, následovaný mírným poklesem rizika pro uživatele v délce 6 týdnů až 6 měsíců. U uživatelů zvláště SSRI antidepresiv toto riziko po 6 měsících užívání opět výrazně stouplalo. U současných uživatelů SSRI riziko fraktury mírně lineárně stouplalo s délkou užívání (p pro trend = 0,004), tento vztah nebyl u pacientů na bicyklických antidepresivech prokázán. Nebyl zjištěn vztah mezi výší dávkou a rizikem fraktury.

Vztah užívání SSRI antidepresiv a rizika fraktury shrnuje metaanalýza 13 kohortových studií a studií případů a kontrol, jejímž závěrem je významné zvýšení rizika fraktur při léčbě těmito antidepresivy (relativní riziko = 1,72; 95% KI 1,51–1,95; p < 0,001). Toto riziko zůstalo signifikantně zvýšené nezávisle na BMD a depresivním skóre [36].

Praktické implikace

Z těchto dat vyplývají pro obory řešící osteoporózu a naopak pro obory zabývající se poruchami nálady některé praktické výstupy. Zatímco osteologové by v rámci anamnézy měli pátrat po přítomnosti poruch nálady a „rizikovou“ farmakoterapii by měli rozšířit i o antidepresiva SSRI, psychiatři (či jiné odbornosti) léčící pacienty s depresivními poruchami by si měli být vědomi negativního vlivu deprese samotné i její léčby na BMD. Tyto tendence například již odrážejí současná kanadská doporučení pro léčbu poruch nálady (CANMAT, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments), která navrhuje pravidelný denzitometrický skrínink u osob starších 40 let s delší než 2letou expozicí SSRI, dále u osob dlouhodobě exponovaných stabilizátorům nálady (obvykle antiepileptika s prokázaným negativním vlivem na BMD) a konečně substituci vitamínem D v dávce 1 000 IU denně u pacientů s psychickými poruchami, kteří jsou v riziku hypovitaminózy D [37]. Také

Haney a kol. navrhuje, aby SSRI antidepresiva byla považována za medikaci přispívající k rozvoji osteoporózy a uživatelé SSRI by tedy měli být skrínováni odpovídajícím způsobem [38].

Závěr

Deprese různými mechanismy (modifikací životního stylu, hormonální odpovědi, změn na buněčné úrovni) snižuje BMD a zvyšuje riziko fraktur. Navíc antidepresivní léčbou (zvláště SSRI antidepresivy) toto riziko dále nezávisle zvyšujeme, jak akutně po zahájení léčby (zvýšeným rizikem pádů při navozené ortostatické hypotenzi), tak chronicky po dobu užívání negativním ovlivněním kostního serotoninového systému vedoucím ke zvýšené kostní resorpci a snížené kostní novotvorbě. Tato fakta nás nutí k zamyšlení nad případným rozšířením péče o kostní problematiku u depresivních osob léčených antidepresivy (v případě psychiatrů) a u pacientů s osteoporózou bychom se měli v rámci diferenciální diagnostiky dotazovat na přítomnost deprese (jako nezávislého rizikového faktoru nízké BMD a fraktur) a „rizikovou“ farmakoterapii pak rozšířit o SSRI antidepresiva.

Literatura

1. Becker DJ, Kilgore ML, Morrissey MA. The societal burden of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:186–191.
2. Cooper C, Jacob F, Chinn C. Fracture incidence and changes in quality of life in women with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of severe Osteoporosis (OSSO). *Osteoporosis Int* 2008;19:493–501.
3. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2005;16:Suppl 2:3–7.
4. Nevitt M, Ettinger B, Black D. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998;128:793–800.
5. Dempster DW. Osteoporosis and the burden of osteoporosis-related fractures. *Am J Manag Care* 2011;17:Suppl 6:164–169.
6. Bareš M, Kopeček M. Úvod do biologické léčby rezistentní depresivní poruchy. *Psychiat. pro praxi* 2006;6:276–280.
7. Pratt LA, Brody DJ. Depression in the United States household population, 2005–2006. *NCHS Data Brief* 2008;7:1–8.
8. Cizza G, Primma S, Coyle M, Gourgoutis L, Csako G. Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. *Horm Metab Res* 2010;42:467–482.
9. Reid KJ, Harker J, Bala MM. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin* 2011;27:449–462.
10. Salaffi F, Cimmino MA, Malavolta N. The burden of prevalent fractures on health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the IMOF study. *J Rheumatol* 2007;34:1551–1560.
11. Coelho R, Silva C, Maia A. Bone mineral density and depression: a community study in women. *J Psychosom Res* 1999;46:29–35.
12. Silverman SL, Shen W, Minshall ME, Xie S, Moses KH. Prevalence of depressive symptoms in postmenopausal women with low bone mineral density and/or prevalent vertebral fracture: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) study. *J Rheumatol* 2007;34:140–144.
13. Wu Q, Magnus JH, Liu J, Bencaz AF, Hentz JG. Depression and low bone mineral density: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Osteoporosis Int* 2009;20:1309–1320.
14. Yirmiya R, Bab I. Major depression is a risk factor for low bone mineral density: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2009;66:423–432.
15. Atteritano M, Lasco A, Mazzaferro S. Bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and bone metabolism in postmenopausal women with depression. *Intern Emerg Med* 2013;8(6):485–491.
16. Søgaard AJ, Joakimsen RM, Tverdal A, Fønnebø V, Magnus JH, Berntsen GK. Long-term mental distress, bone mineral density and non-vertebral fractures. The Tromsø Study. *Osteoporosis Int* 2005;16:887–897.
17. Kamholz B, Unützer J. Depression after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:126–127.
18. Mamplekou E, Bountziouka V, Psaltopoulou T. Urban environment, physical inactivity and unhealthy dietary habits correlate to depression among elderly living in eastern Mediterranean islands: the MEDIS (MEDiterranean ISlands Elderly) study. *J Nutr Health Aging* 2010;14:449–455.

19. Koster JB, Kühbauch BA. Vitamin D deficiency and psychiatric patients. *Tijdschr Psychiatr* 2011;53:561–565.
20. Michelson D, Stratakis C, Hill L. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med* 1006;335:1176–1181.
21. Faridhosseini F, Sadeghi R, Farid L, Pourgholami M. Celecoxib: a new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Hum Psychopharmacol*. 2014; 29(3):216–223.
22. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry* 1999;4:317–327.
23. Blumenfeld O, Williams FM, Valdes A, Hart DJ, Malkin I, Spector TD, Livshits G. Association of interleukin-6 gene polymorphisms with hand osteoarthritis and hand osteoporosis. *Cytokine* 2014;69(1):94–101.
24. Pérez-López FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. *Maturitas* 2007;58:117–137.
25. Lee DM, Tajar A, O'Neill TW. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *J Psychopharmacol* 2011;25:1320–1328.
26. Pare CM. Treatment of depression. *Lancet* 1965;1(7392):923–925.
27. Bliziotes M. Update in Serotonin and Bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 4124–4132.
28. Ducy P, Karsenty G. The two faces of serotonin in bone biology. *JCB* 2010;191(1):7–14.
29. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006;116:1202–1209.
30. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, Ensrud KE. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007;167(12):1240–1245.
31. Haney EM, Chan BK, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, Orwoll E, Bliziotes MM. Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007;167(12):1246–1251.
32. Bonnet N, Bernard P, Beaupied H, Bizot JC, Trovero F, Courteix D, Benhamou CL. Various effects of antidepressant drugs on bone microarchitecture, mechanical properties and bone remodeling. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 221(1):111–118.
33. Vestergaard P. Fracture risks of antidepressants. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(1):137–141.
34. Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC, van Staa TP, Leufkens HG, de Vries F. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone* 2010;47(3):604–609.
35. Ziere G, Dieleman JP, van der Cammen TJ, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with an increased risk of nonvertebral fractures. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(4): 411–417.
36. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int* 2012;23(1):365–375.
37. Ramasubbu R, Taylor VH, Samaan Z. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:91–109.
38. Haney EM, Warden SJ, Bliziotes MM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone health in adults: time for recommendations about screening, prevention and management? *Bone* 2010;46:13–17.
39. Aloumanis K, Mavroudis K. The „depressive“ face of osteoporosis and the „osteoporotic“ face of depression. *Hormones (Athens)* 2013;12(3):350–362.

Pagetova kostní choroba?

M. SKÁCELOVÁ¹, P. HORÁK¹, E. DOKOUPILOVÁ², E. KAČEROVÁ², J. ŠKARDA³

¹III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc;

²Revmatologická ambulance, Uherské Hradiště; ³Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP Olomouc

SOUHRN

Skácelová M., Horák P., Dokoupilová E., Kačerová E., Škarda J.: **Pagetova kostní choroba?**

Pagetova choroba je po osteoporóze druhé nejčastější metabolické onemocnění skeletu, charakterizované primárně poruchou funkce osteoklastu. Jedná se o lokalizované onemocnění kostní remodelace (probíhá pouze v určitých úsecích skeletu na rozdíl od systémových metabolických osteopatií). Etiologie není známa. Dochází k chaotické kostní přestavbě s tvorbou nekvalitní „plstovité kosti“. Značná část onemocnění probíhá asymptomaticky, kdy jsou nemocní vyšetřováni pro elevaci sérových hladin alkalické fosfatázy, z klinických projevů dominuje bolest v místě postižení kosti a vznik deformit, komplikacemi mohou být zlomeniny, útlakové syndromy, či poměrně vzácný zvrát v osteosarkom. Lékem volby jsou bisfosfonáty. Diferenciální diagnostika choroby může být za určitých okolností složitá a je třeba odlišit jiné stavy spojené s lokalizovanou kostní přestavbou, zejména primární či sekundární kostní tumory. Autoři uvádějí kazuistiku 65leté nemocné ženy s vysokou mírou klinické suspekce Pagetovy kostní choroby, u které byla nakonec podrobným vyšetřením prokázána diagnóza B buněčného lymfomu s dobrou léčebnou odpovědí.

Klíčová slova: *Pagetova kostní choroba, alkalická fosfatáza, bisfosfonáty*

SUMMARY

Skácelová M., Horák P., Dokoupilová E., Kačerová E., Škarda J.: **Paget's disease of bone?**

After osteoporosis, Paget's disease is the second most common type of metabolic skeletal disorders. It is primarily characterized by impaired osteoclast function. It is a localized disease of bone remodeling (occurring only in certain skeletal regions, unlike systemic metabolic bone diseases). The etiology is unknown. Chaotic bone remodeling occurs, with formation of poor quality bone of cotton wool appearance. The disease is mostly asymptomatic, with patients being examined for elevated serum levels of alkaline phosphatase. The clinical manifestations are dominated by pain at the site of bone involvement and development of deformities. The complications include fractures, pressure syndromes or relatively rare progression to osteosarcoma. The drugs of choice are bisphosphonates. Under certain circumstances, the differential diagnosis of the disease may be difficult as it must be distinguished from other conditions associated with localized bone remodeling, in particular primary or secondary bone tumors. The authors present a case of a 65-year-old female patient with clinically highly suspected Paget's disease of bone. Based on detailed examination, the patient was eventually diagnosed with B cell lymphoma responding well to therapy.

Keywords: *Paget's disease of bone, alkaline phosphatase, bisphosphonates*

Osteologický bulletin 2015;20(1):15–20

Došlo do redakce: 13. 1. 2015

Přijato k tisku: 20. 4. 2015

Kazuistika

65letá pacientka doposud sledovaná pouze pro autoimunitní tyreoiditidu začala od května r. 2013 pozorovat postupný vznik bolestivých výrůstků na hlavě frontálně. Následně se přidala narůstající klidová bolest v oblasti levé kyčle a levého kolene. Paní byla bez jiných zdravotních potíží, afebrilní, cíleně zredukovala tělesnou hmotnost asi o 7 kg za půl roku, stěžovala si na občasné noční poty. Nejdříve byla vyšetřena na chirurgii, kde bylo provedeno CT mozku, které popisovalo přítomnost *hyperostosis frontalis interna* a dále hyperdenzity do 2 mm v měkkých tkáních parietálně vlevo, přičemž sousední kost byla intaktní. Biopstické vyšetření nebylo indikováno. Doplněné rentgeny

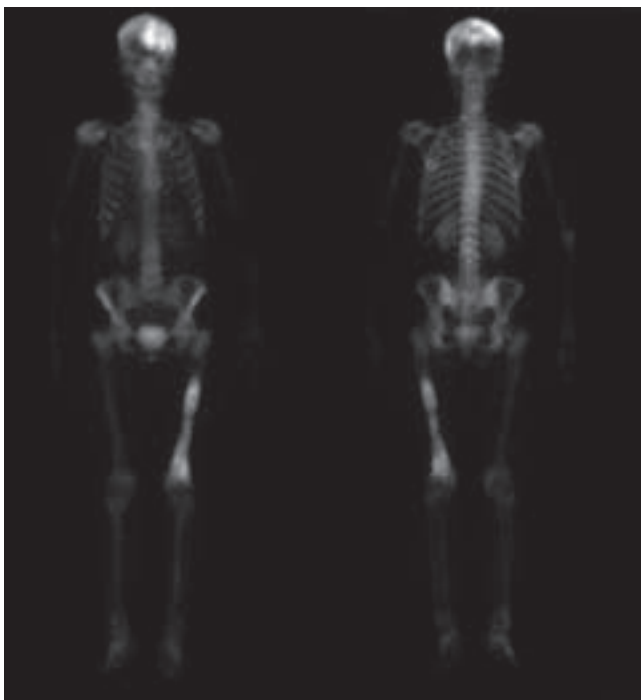
levé kyčle a kolene prokázaly pouze artrotické změny, ortoped provedl obšířky a pacientku odeslal na rehabilitaci. Tato léčba však neměla velký efekt, potíže přetrvávaly, bolestivost výrůstků na hlavě se zvětšovala, nejvýraznější byla po ulehnutí na lůžko. Rovněž tak neustály ani bolesti kloubů, navíc se objevil pocit, že jí „nad levým kolenem něco roste“. Vzhledem k přetrvávajícím potížím byla po kontrole u ošetřujícího endokrinologa odeslána na scintigrafii skeletu, která prokázala zvýšenou četnost impulsů ložiskového charakteru v lebce parietálně vpravo, dále vlevo frontálně podél sagitálního švu a v oblasti nadočnicového oblouku. Dále byla přítomna výrazná akumulace radiofarmaka skvrnitého charakteru ve střední části levého femuru a jeho epi-

fýze (obě léze délky cca 6 cm), v diferenciální diagnostice bylo vysloveno podezření na Pagetovu chorobu, polyostotickou fibrózní dysplazii, event. na metastatický proces (obrázek 1). Bylo znovu provedeno kontrolní CT vyšetření mozku s odstupem 6 měsíců, kde byl neměnný nález hyperostózy frontálních kostí, dále pak byla popisována progres hyperdenzit v měkkých částech při kalvě, na CT femurů bylo popsáno mírné rozšíření kortikalis ve střední části levého femuru s jemnou periostální reakcí. Nález byl konzultován s ortopedy, kteří doporučili další sledování kostních ložisek a odlehčování LDK při chůzi, event. nasazení bisfosfonátů. Neurochirurg ani onkolog neindikovali provedení biopsie ložiska na kalvě. Pacientka byla odeslána k došetření do spádové revmatologické ambulance, zde byla při laboratorním vyšetření zjištěna vyšší sérová hladina ALP (2,47 ukat/l), ostatní laboratorní výsledky včetně imunologie a onkomarkerů byly negativní, rovněž tak i výsledek gynekologického vyšetření a mamografie. Denzitometrie prokázala osteopenii ve všech měřených oblastech. Byla vyslovena suspekce na Pagetovu kostní chorobu, pacientka odeslána k potvrzení diagnózy a zahájení terapie do osteocentra. Při vstupním klinickém vyšetření byly přítomny mnohočetné tužší rezistence na lbi frontálně, palpačně citlivé, jinak byl fyzikální nález přiměřený. Z laboratorních vyšetření byla zjištěna vysoká sedimentace erytrocytů 60/114, dále pak mírně zvýšená hladina ALP (2,2 ukat/l) a jejího kostního izoenzymu (17,2 ug/l), kostní obrat byl normální (PINP 68,1 ug/l, osteokalcin 25,1 ug/l, sCTX 0,64 ug/l), rovněž tak hladiny parathormonu a vitamínu D (PTH 30 ng/l, vit. D 83,9 nmol/l). Elektroforéza séra byla normální, nebyl prokázán paraprotein v séru ani v moči, byla přítomna lehce zvýšená

hladina LDH (5,83 ukat/l), jinak byla základní laboratorní vyšetření bez pozoruhodností. Na kontrolních radiogramech byla potvrzena hyperostosis frontalis, nový pak byl Rtg nález na levém femuru, kde bylo popisováno rozšíření kortikalis a solidní periostální reakce v oblasti diafýzy a dist. metadiafýzy (obrázek 2). Vzhledem k určitým diagnostickým pochybnostem bylo nakonec indikováno provedení biopsie z ložiska na kalvě, histologickým vyšetřením byl potvrzen difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL) (obrázek 3). Pacientka byla předána do péče hematologů, následně provedené PET CT vyšetření prokázalo zvýšenou akumulaci 18F-FDG v ložisku infiltrujícím distální cca 2/3 distálního femuru vlevo a okolní měkké tkáně, na CT femur bez ložisek, dále v těle Th 2, v příčném výběžku Th 1 vlevo a ve 3. žeburu vpravo, na CT bez strukturálního korelátu a v ložisku vycházejícím z kalvy frontálně vlevo s měkkotkáňovou složkou promínající do podkoží a mírně pod kalvu, patrná skleroticko-lytická přestavba frontální kosti a periostální reakce na vnitřní i zevní lamině, dále zvýšená akumulace FDG v podkoží parietálně ve střední čáře (obrázek 4, 5). Zahájena chemoterapie, podány 2 cykly R-PACEBO (rituximab-cyklofosamid-adriablastin-etoposid-prednison-bleomycin) s intratekální aplikací cytostatik, následně 3. cyklus bez lumbální punkce. Poté podání chemoterapie R-IVAM (rituximab-ifosamid-etoposid-cytosin arabinosid-methotrexát-Ca leucovorin) s i.th. aplikací cytostatik, následně aplikována terapie R-HAM (rituximab-cytosin arabinosid-mitoxantron) s i.th. aplikací cytostatik a neúspěšným sběrem PBSC (Peripheral blood stem cell – kmenové buňky periferní krve). Proto byl podán 2. priming cyklofosamidem v dávce 6 400 mg. Stimulace G CSF neúspěšná, podpora Mozobilem taktéž neúspěšná, upuštěno od sběru PBSC [1]. V současné době je pacientka po hematologické léčbě stabilizovaná, v remisi onemocnění, při kontrolním PET CT nebyla prokázána viabilní nádorová tkáň.

Obr. 1

Scintigrafie skeletu – zvýšená kumulace radiofarmaka v oblasti lebky a levého femuru



Diskuze

Pagetova kostní nemoc je lokalizované, fokální benigní metabolické onemocnění skeletu, které je charakterizováno poruchou kostní remodelace a na ni navazující abnormální strukturou kosti. Jedná se o druhé nejčastější metabolické onemocnění skeletu, vzhledem k poměrně častému asymptomatickému průběhu však bývá diagnostikována jen asi u jedné třetiny nemocných. Predilekčním místem postižení je pánev, femur, bederní páteř, kalva a tibie.

Přesná prevalence onemocnění není známa, její nárůst stoupá s věkem, přičemž vzácný je výskyt před 40. rokem věku, onemocnění postihuje přibližně od 2 % do 7 % populace v Severní Americe a Západní Evropě, v České republice se udává postižení cca 3 % populace starší 50 let. Existují značné geografické rozdíly v jeho výskytu, postižení jsou o něco častěji muži než ženy [2–4].

Patogeneze

Primárně se jedná o postižení osteoklastů, tyto jsou v postižené kosti výrazně zmnoženy, jejich velikost je podstatně větší a obsahují velké množství buněčných jader. Kromě

zmnožení buněčných jader je pro ně typická přítomnost jaderných inkluzí, které vykazují určitou podobnost s nukleokapsidy paramyxovirů. Dochází k vystupňování kostní resorpce, sekundárně jsou zmnoženy a aktivovány i osteoblasty, výsledkem je pak chaotická dezorganizace kostní architektury se změnou struktury kolagenu, což vše v konečném důsledku vede k tvorbě „plsfvitě kostí“. Tato kost je zvýšeně vaskularizovaná, na což je třeba myslet v případě plánovaných operačních výkonů [5].

Etiologie

Významnou roli hraje genetická dispozice, což potvrzuje fakt, že asi 12–40 % pacientů s Pagetovou kostní chorobou má pozitivní rodinnou anamnézu stran výskytu onemocnění. U Pagetovy kostní choroby byl popsán autosomálně dominantní typ dědičnosti s různou penetrancí. Byla popsána celá řada genů, které mohou mít vztah k rozvoji Pagetovy kostní nemoci. Nejvíce frekventní mutací ve vztahu k chorobě je postižení genu 5q35-QTER, který kóduje ubikvitin binding protein – sekvestosom-1 (SQSTM1/p62), který hraje významnou roli v signální cestě NFκB [6–8]. Určitá role je připisována i virové infekci (paramyxoviry – virus spalniček, virus psinky) [9,10].

Klinický obraz

Až 90 % onemocnění Pagetovou kostní chorobou probíhá asymptomaticky, choroba je často zjištěna náhodně při rentgenovém vyšetření prováděném z jiné indikace, nebo u pacientů vyšetřovaných pro záchyt vyšší hladiny sérové alkalické fosfatázy [11]. Nejčastější klinickou manifestací onemocnění je bolest kostí, která často bývá zejména noční nebo po námaze, a ustupuje po podání bisfosfonátů. Etiologie bolesti v místě kostní léze není známá, mohou se na ní podílet periostální změny, dále pak i hyperemie kosti a mikrofraktury. Bolest se může projevit přímo v oblasti léze nebo může být sekundární při komplikacích základního onemocnění, jako jsou například osteoartróza přilehlých kloubů, patologické zlomeniny v místě postižení, útlakové syndromy či nádorový zvrát. Dalším příznakem mohou být deformity kostí, v některých případech bývá přítomna i hyperemie kůže nad postiženým místem. Postižení lebky může vést ke vzniku deformit, poměrně časté bývají bolesti hlavy, dále se mohou objevit i příznaky neurologické při kompresi hlavových nervů, v cca 2 % případů může dojít i k hluchotě na podkladě postižení kochleárního aparátu. Postižení čelistí může vést ke vzniku deformit s malokluzí a periodontálními postiženími. Při postižení páteře může dojít ke vzniku spinální stenózy a kompresi nervů, může dojít i ke kompresi obratlových těl. Postižení pánve bývá poměrně často asymptomatické, může však vést k sekundární koxoartróze ev. i k protruzi acetabula. Při postižení dlouhých kostí (nejčastěji femur, tibie) může dojít k jejich deformitám, častou komplikací jsou patologické fraktury nebo artróza přilehlých kloubů. Polyostotické postižení může v některých případech vést až k hyperkinetické cirkulaci se známkami kardiální insuficience. Zvýšená vaskularizace v chaoticky uspořádané kosti může být i příčinou zvýšeného krvácení v průběhu ortopedických výkonů. Vzácnou kom-

Obr. 2
Rtg stehenních kostí – rozšíření kortikalis
a solidní periostální reakce v oblasti diafýzy
a dist. metadiafýzy vlevo



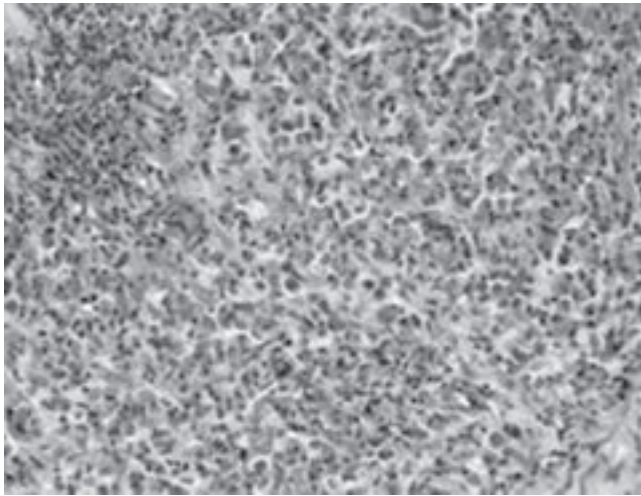
plikací (0,2–1 %) pak může být maligní zvrát pagetické léze v osteosarkom. U některých pacientů dochází k významnému snížení kvality života a v neposlední řadě i k psychickému utrpení z nemoci [5,12–15].

U námi popisované kazuistiky by pro diagnózu Pagetovy kostní nemoci mohl svědčit věk nemocné, kostní bolesti s maximem v oblasti kalvy a levého femuru, zvýrazňující se v nočních hodinách po ulehnutí na lůžko a dále pak postupný vznik kostních deformit. Postižení kalvy a femuru je u Pagetovy kostní choroby poměrně časté, naopak noční poty a váhový úbytek, v případě naší nemocné cílený, nespádají do obrazu onemocnění.

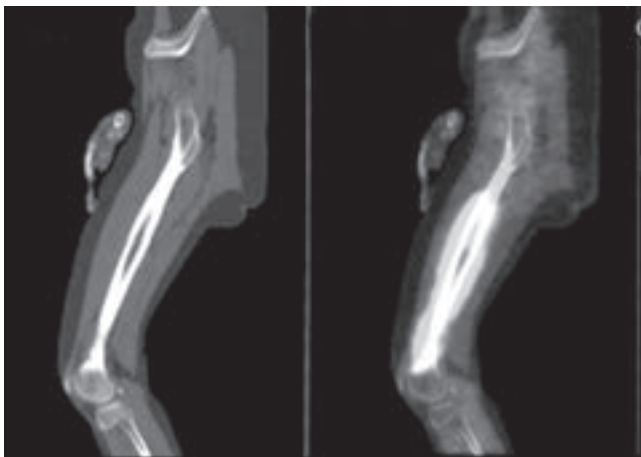
Diagnostika

Z laboratorních vyšetření k diagnostice zpravidla postačuje zvýšená hladina sérové alkalické fosfatázy a jejího kostního izoenzymu, přičemž je důležité si uvědomit, že jejich hladiny nekorelují s rozsahem postižení, poměrně vysoké bývají při postižení lebky, naopak nízké nebo i normální mohou být při postižení pánve či obratlů. V důsledku zvýšeného kostního obratu v pagetické lézi, zejména při polyostotické formě onemocnění, bývají zvýšeny i další markery kostního obratu, jako např. N-terminální peptid kolagenu typu I (PINP), C-terminální telopeptidový fragment kolagenu typu I (CTX). Rovněž tak může být zvýšena hladina kyselé fosfatázy. Hladiny sérového kalcia a fosforu bývají ve většině případů normální, hyperkalcemie a hyperkalciurie často souvisí s imobilizací pacienta [16]. Základem diagnostiky Pagetovy choroby jsou zobrazovací metody, a to zejména klasická radiografie a kostní scintigrafie. V případě

Obr. 3
Histologický nález – velkobuněčný B lymfom



Obr. 4
PET CT vyšetření – ložiskové změny levého femuru



diagnostických nejasností, zejména při suspekci na nádorové postižení, se využívá i CT vyšetření a vyšetření magnetickou rezonancí či PET CT. Radiologické příznaky choroby jsou poměrně variabilní, záleží na délce choroby a místě postižení. V první fázi onemocnění převažují osteolytické změny, jejichž klasickým projevem je osteitis circumscripta na kalvě či tzv. „V znamení“ v místě kortikalis dlouhých kostí. V dalších fázích choroby pak dochází ke zhrubění kortikalis a ztlustění a nepravidelnostem v kosti trabekulární, často až k vymizení rozdílu mezi kostí kortikální a trabekulární; u pokročilé choroby mohou převládat sklerotické změny. Výsledný rtg obraz pak může být kombinací všech výše uvedených změn, dochází k deformitám zejména dlouhých kostí ev. i k zlomeninám. Scintigrafické vyšetření ozřejmí rozsah postižení (monoostotická vs. polyostotická forma) a aktivitu choroby, jedná se o senzitivní, ale nespecifické vyšetření [17]. MRI vyšetření je užitečné v případě podezření na sarkom, obrovskobuněčný tumor nebo meta-

statický proces, PET CT vyšetření se rovněž využívá v rámci diferenciální diagnostiky. Bioptické vyšetření je indikováno v nejasných případech nebo v případech podezření na maligní zvrát onemocnění.

Hodnoty sérové alkalické fosfatázy a jejího kostního izoenzymu byly u naší pacientky lehce zvýšeny, což může svědčit pro možnost zvýšeného kostního obrátu při zvažované diagnóze Pagetovy kostní choroby, na druhou stranu vysoké hladiny LDH a vysoká sedimentace erytrocytů zcela jistě souvislost s onemocněním nemají. Výsledek rentgenového vyšetření lebky a femuru rovněž tak nebyl pro diagnózu typický, na lbi byla opakovaně popsána hyperostosis frontalis; v průběhu vyšetřování došlo k rozvoji změn na levém femuru ve smyslu rozšíření kortikalis s periostální reakcí, tento nález by naopak mohl mít souvislost se zvažovanou diagnózou. Rovněž tak scintigrafický nález zvýšené akumulace radiofarmaka v lebce a v levém femuru podporuje možnou diagnózu Pagetovy kostní choroby. Naopak postižení měkkých tkání v místě ložiskových změn kalvy popisované na CT lebky do obrazu radiologických změn při Pagetově kostní chorobě nespadá. Histologické vyšetření nepatří k rutinním vyšetřovacím metodám u Pagetovy choroby, ale v situaci jakýchkoliv pochybností, které vyvstaly vzhledem k ne zcela jednoznačným radiologickým nálezům i u naší pacientky, a zejména pak tam, kde hrozí riziko z prodlení, je zcela jistě vhodným doplněním vyšetřovacího protokolu. To potvrzuje i naše kazuistické sdělení, kdy se o metabolické onemocnění skeletu nejednalo a zvažovaná léčba bisfosfonátem by neměla pro pacientku žádný benefit, naopak by vedla k oddálení stanovení správné diagnózy, a tím ke zhoršení prognózy nemocné.

Diferenciální diagnostika

Je poměrně složitá, jak dokazuje i prezentovaná kazuistika. Elevace sérové alkalické fosfatázy může mít celou řadu příčin včetně syndromu hyperfosfatázie; vždy je nutné vyšetřit i její kostní izoformu, v případech, kde to není možné, pak laboratorní vyšetření doplnit o vyšetření – glutamyltransferázy. Je nutno vyloučit osteoporózu, osteomalacii; rentgenový obraz hyperostosis frontalis může být v některých případech zaměněn s pagetoidní lézí. RTG obraz je u většiny pacientů pro diagnostiku rozhodující a eliminuje diferenciálně diagnostické rozpaky, u menší skupiny nemocných mohou vznikat nejasnosti např. v případě iniciální fáze choroby (osteolýza) nebo při netypických lokalizacích. Důležité jsou časové údaje (ev. starší RTG dokumentace), rychlejší progres (méně než rok) není typická pro Pagetovu kostní chorobu. V některých případech musíme zvažovat i možnost kostního nádoru, ať již benigního, tak i maligního, ev. i vzácný zvrát Pagetovy choroby v osteosarkom. Rovněž tak je nutno vyloučit přítomnost kostních metastáz, při nálezu osteoplastických nebo sklerotických změn je zejména nutné v prvé řadě myslet na možnost generalizace karcinomu prostaty. Důležité je, a to zejména při polyostotickém postižení, i vyloučení hematologické malignity, především mnohočetného myelomu, lymfomu či syndromu myelofibrózy. Z dalších onemocnění skeletu, která mohou činit diagnostické potíže, je vhodné zmínit i osteopetrozu a McCune-Albrightův syndrom.

Primární lymfom kosti je poměrně vzácné onemocnění, které se manifestuje u cca 2 % lymfomů dospělých, v dětském věku je o něco častější. Nejčastěji se manifestuje klidovou kostní bolestí, u poloviny nemocných bývá hmatné bolestivé zduření měkkých tkání, v některých případech může být první manifestací i patologická fraktura. Postižení kosti může být solitární nebo se může jednat o mnohočetné lytické kostní léze. Časným radiologickým projevem bývá medulární „mramorování“, dále pak lytické nebo radiolucenční léze asociované se zmnožením přilehlých měkkých tkání, které nebývají kalcifikovány. Expanzivní kostní proces může vést i k erozím kortikalis a rozšíření kostních diafýz. V diferenciální diagnostice se často využívá i dalších zobrazovacích metod, zejména CT a MRI vyšetření, ke stagingu základního onemocnění pak PET CT vyšetření [18].

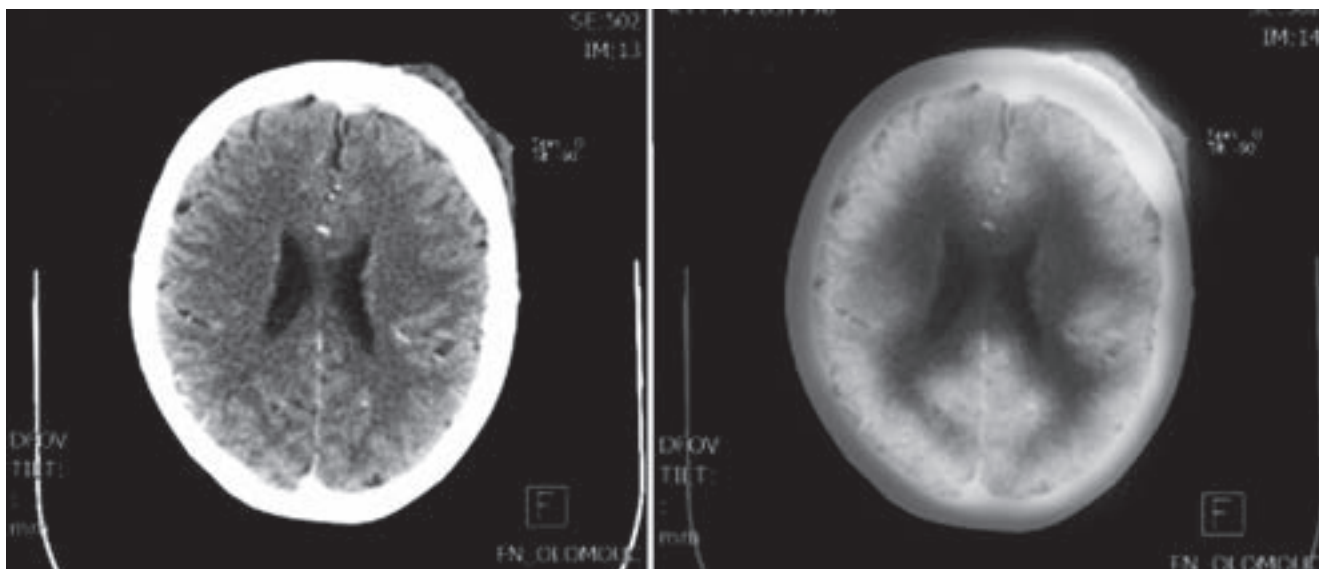
Terapie

V případě symptomatického onemocnění Pagetovou kostní chorobou je zahájení terapie indikováno vždy, u asymptomatického průběhu pak záleží zejména na lokalizaci postižení a přítomných komorbiditách. Hlavní indikací je v těchto případech přítomnost metabolicky aktivního onemocnění v lokalitách, které jsou rizikové z hlediska vzniku možných komplikací (lebka, páteř, váhonosné kosti nebo postižení bezprostředně v okolí kloubů). V ostatních lokalitách je vhodné zahájit terapii při více jak dvojnásobném zvýšení hladin sérové alkalické fosfatázy. V případě jejich normálních hladin se doporučuje nejprve doplnit kostní scintigrafii, v případě aktivního onemocnění rozhodnout o léčbě. Rovněž tak je indikována léčba asymptomatického onemocnění v případě plánovaného ortopedického výkonu, kdy se předpokládá, že snížení abnormálního kostního obratu může příznivě redukovat hypervaskularizaci v místě léze, a tím snížit riziko krevních ztrát v průběhu operace. Studie,

které by toto jednoznačně potvrdily, však neexistují. Další jednoznačnou indikací k terapii je pak hyperkalcemie navozená imobilizací u pacientů s polyostotickým postižením [19]. Cílem léčby je úleva od bolesti, zpomalení progresu choroby a prevence komplikací (deformity, zlomeniny, maligní zvrat). Terapie musí být vždy komplexní, kromě medikamentózních postupů by měla zahrnovat v indikovaných případech i fyzioterapii, používání protetických pomůcek, ev. i operační přístupy. Symptomaticky se používají k léčbě bolesti nesteroidní antiflogistika či analgetika, v terapii sekundární osteoartrózy lze využít i podávání léků ze skupiny SYSADOA (symptomatic slow acting drugs of osteoarthritis).

Léčba Pagetovy kostní choroby se zaměřuje na inhibici tvorby osteoklastů a na potlačení osteoresorpce, používají se bisfosfonáty obsahující dusík, přičemž lékem první volby je v současné době kyselina zoledronová v dávce 5 mg v intravenózní infuzi [19–21]. Tato léčba vede k remisi onemocnění definované ve studiích jako normalizace nebo alespoň 75% snížení hladin alkalické fosfatázy v 96 % případů. Dalšími léky, které mají data k použití u Pagetovy choroby, jsou pamidronát, risedronát a alendronát. Pamidronát se podává ve čtyřhodinové infuzi v dávce 30 mg ve třech po sobě následujících dnech, alternativně lze podat v dávce 60 mg i.v. každé 3 měsíce až do dosažení remise. Risedronát se užívá perorálně v dávce 30 mg denně po dobu 2 měsíců, alendronát pak v dávce 40 mg denně po dobu 6 měsíců [22–25]. V případě recidivy onemocnění, kdy po ukončené léčbě dochází k progresi radiologického nálezu, opětovnému nárůstu hladin sérové alkalické fosfatázy a kostním bolestem je indikováno opakování léčby, nejlépe podání infuze kyseliny zoledronové. Nežádoucí účinky léčby bisfosfonáty jsou obecně známy a pacienty je na ně vhodné upozornit; v případě perorálních forem se jedná zejména o dyspeptické potíže, u intravenózních preparátů pak může dojít k výskytu

Obr. 5
PET CT vyšetření – ložiskové změny kalvy



flu-like syndromu s horečkami, myalgiemi a artralgiemi. Z dlouhodobých nežádoucích účinků je to pak především zvýšené riziko osteonekrózy čelisti a atypických fraktur femuru. Všichni pacienti by zároveň měli užívat suplementaci kalcia v dávce 1 200 mg denně a vitamín D v dávce 800 IU denně. V poslední době se objevují první zprávy o využití léčby denosumabem [26], naopak již bylo zcela upuštěno od podávání kalcitoninu.

Závěr

Diagnostika Pagetovy kostní choroby je vzhledem k rozmanitosti příznaků od zcela asymptomatického onemocnění až k těžkým komplikacím poměrně složitá, na onemocnění je nutno myslet zejména při průkazu jinak nevysvětlitelné elevace hladin sérové alkalické fosfatázy a dále při vzniku bolesti a deformit kostí u starších osob. V diferenciální diagnostice je zejména v netypických případech, kdy není zřetelný RTG nález, nutno pomýšlet i na vzácnější onemocnění.

Literatura:

- Belada M, Trněný M a kol. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy, osmé doplněné a přepracované vydání. 2014. www.lymphoma.cz
- Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res* 2000;15:461.
- Gennari L, Di Stefano M, Merlotti D et al. Prevalence of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res* 2005;20:1845.
- van Staa TP, Selby P, Leufkens HG et al. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res* 2002;17:465.
- Štěpán J. Pagetova kostní choroba. *Revmatologie*; Maxdorf 2012. pp 557–562.
- Chung PY, Beyens G, Boonen S et al. The majority of the genetic risk for Paget's disease of bone is explained by genetic variants close to the CSF1, OPTN, TM7SF4, and TNFRSF11A genes. *Hum Genet* 2010;128:615.
- Albagha OM, Visconti MR, Alonso N et al. Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 2010;42:520.
- Rea SL, Walsh JP, Ward L et al. A novel mutation (K378X) in the sequestosome 1 gene associated with increased NF-kappaB signaling and Paget's disease of bone with a severe phenotype. *J Bone Miner Res* 2006;21:1136.
- Friedrichs WE, Reddy SV, Bruder JM et al. Sequence analysis of measles virus nucleocapsid transcripts in patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 2002;17:145.
- Reddy SV, Kurihara N, Menaa C et al. Osteoclasts formed by measles virus-infected osteoclast precursors from hCD46 transgenic mice express characteristics of pagetic osteoclasts. *Endocrinology* 2001;142:2898.
- Bastin S, Bird H, Gamble G, Cundy T. Paget's disease of bone-becoming a rarity? See comment in PubMed Commons below *Rheumatology* 2009;48(10):1232–1235.
- Wermers RA, Tiegs RD, Atkinson EJ et al. Morbidity and mortality associated with Paget's disease of bone: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008;23:819.
- Seton M. Paget's disease of bone. In: *Rheumatology*, 4th, Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. (Eds), Mosby (Elsevier), Philadelphia 2008; p 2003.
- Josse RG, Hanley DA, Kendler D et al. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone. *Clin Invest Med* 2007;30:E210.
- Whyte MP. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2006;355:593.
- Selby PL. Guidelines for the diagnosis and management of Paget's disease: a UK perspective. *J Bone Miner Res* 2006; 21 Suppl 2:P92.
- Griffiths HJ. Radiology of Paget's disease. *Curr Opin Radiol* 1992;4:124.
- Mulligan ME, McRae GA, Murphey MD. Imaging features of primary lymphoma of bone. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1691.
- Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res* 2006; 21 Suppl 2:P94.
- Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet* 2008;372:155.
- Seton M, Krane SM. Use of zoledronic acid in the treatment of Paget's disease. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:913.
- Reid IR, Miller P, Lyles K et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:898.
- Alvarez L, Peris P, Gualabens N et al. Long-term biochemical response after bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. Proposed intervals for monitoring treatment. *Rheumatology* 2004;43:869.
- Miller PD, Brown JP, Siris ES et al. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med* 1999;106:513.
- Walsh JP, Ward LC, Stewart GO et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 2004;34:747.
- Schwarz P, Rasmussen AQ, Kvist TM, Andersen UB, Jørgensen NR. Paget's disease of the bone after treatment with Denosumab: a case report. *Bone*. 2012; 50(5):1023–1025.

Poruchy kostného metabolismu pri chorobách pečene a tráviaceho traktu

T. KOLLER, J. KOLLEROVÁ, J. PAYER

V. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice, Bratislava

SÚHRN

Koller T., Kollerová J., Payer J.: **Poruchy kostného metabolismu při chorobách pečene a tráviaceho traktu**

Správná funkcia tráviaceho traktu a pečene je dôležitou podmienkou ku fyziologickému fungovaniu kostného metabolismu. Pri chorobách pečene sú najčastejšie postihnutí pacienti s chronickou cholestázou pri primárnej biliárnej cirhóze alebo sklerotizujúcej cholangitíde a pacienti s cirhózou pečene. Z chorôb tráviaceho traktu sú prítomné poruchy kostného metabolismu u pacientov s celiakiou, pri ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe, pri chronickej pankreatitíde a pri stavoch po resekciách žalúdka. Poznanie a predvídanie porúch kostného metabolismu umožní skoré nasadenie preventívnych opatrení a skorú diagnózu závažnejších porúch kostného metabolismu. Pacienti, ktorí sú kandidátmi na transplantáciu pečene, sú najviac ohrozenou skupinou. Osteoporotické fraktúry v období po transplantácii pečene sú tak časté, že je ich potrebné aktívne vyhľadávať a liečiť. V súčasnosti existujú odporúčania na skríning porúch kostného metabolismu u rizikových pacientov s chorobami pečene a tráviaceho traktu. V prvom rade je potrebné liečiť základnú chorobu tráviaceho traktu a pečene a substituovať kalcium a vitamín D. Už pri tejto liečbe často dôjde ku úprave kostnej denzity. Pri závažnejších prípadoch sa pridáva aj špecifická liečba na úpravu kostného metabolismu.

Kľúčové slová: osteoporóza, sekundárna osteoporóza, celiakia, zápalové choroby čreva, cirhóza, primárna biliárna cirhóza, chronická pankreatitída, gastrektómia

SUMMARY

Koller T., Kollerová J., Payer J.: **Bone metabolism disorders in liver and gastrointestinal diseases**

Normal functioning of the digestive tract and the liver is important for normal bone metabolism. Patients with chronic cholestasis in primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis and those with cirrhosis are most commonly affected by metabolic bone disease. Among gastrointestinal diseases, disorders of bone metabolism are found in celiac disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, chronic pancreatitis, and in conditions following gastrectomy. Knowledge and anticipation of disorders of bone metabolism allow early initiation of preventive measures and early diagnosis of severe bone metabolism disorders. Patients who are candidates for liver transplantation are the most vulnerable group. Osteoporotic fractures occurring after liver transplantation are so common that they need to be actively diagnosed and treated. Recommendations for the screening of bone metabolism disorders in at-risk patients with liver and digestive diseases are currently available. First, it is necessary to treat the underlying disease of the gastrointestinal tract and liver, and to supplement calcium and vitamin D. These measures often lead to improvements in bone mineral density. In severe cases, specific therapy for the treatment of osteoporosis is necessary.

Keywords: osteoporosis, secondary osteoporosis, celiac disease, inflammatory bowel disease, cirrhosis, primary biliary cirrhosis, chronic pancreatitis, gastrectomy

Osteologický bulletin 2015;20(1):21–28

Adresa: MUDr. Tomáš Koller, PhD., V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: koller.tomas@gmail.com

Došlo do redakcie: 14. 12. 2014

Prijato k tisku: 20. 4. 2015

Úvod

Poruchy kostného metabolismu spôsobujú poruchy kostnej štruktúry a môžu viesť ku zvýšenému riziku zlomenín. Zlomeniny krčka stehennej kosti sú spojené so zvýšenou úmrtnosťou. Strata kostnej hmoty vedie taktiež ku nefemo-

rálnym fraktúram, ktoré sú v spojitosti s nízkou kostnou hustotou asociované so zvýšeným rizikom imobilizácie a predčasnej smrti. Najviac údajov o poruchách kostného metabolismu máme v súčasnosti z populácie postmenopauzálnych žien [1]. Choroby tráviaceho traktu a pečene sa

však vyskytujú u mladších vekových skupín, a preto údaje získané štúdiom starších vekových skupín na tieto populácie nie sú úplne prenosné. Riziko zlomenín u mladších vekových skupín však znamená o to vyššie riziko následných komplikácií a stratených rokov produktívneho a kvalitného života. Choroby tráviaceho traktu alebo pečene sú však často účinne liečiteľné, čím vznikajú podmienky na úpravu porúch kostného metabolizmu. Správny komplexný manažment porúch tráviaceho traktu by preto mal brať na zreteľ aj patogenézu porúch kostného metabolizmu, ktorá ovplyvňuje všeobecné riziko porúch kostného metabolizmu u konkrétneho jedinca. Cieľom manažmentu by nakoniec mala byť adekvátna liečba základného ochorenia tráviaceho traktu alebo pečene spojená s vhodnými opatreniami na prevenciu strát kostnej hmoty a liečbu osteoporózy.

Poruchy kostného metabolizmu pri chorobách pečene

Nízka kostná denzita bola zistená u pacientov s chorobami pečene rôznorodej etiológie. Prevalencia osteoporózy sa udávala od 9 do 60 % pacientov, a to aj v oblasti chrbtice aj v oblasti krčka femuru. Novšie údaje udávajú prevalenciu T-skóre menej ako $-2,5$ na úrovni 21 % v oblasti lumbálnej chrbtice a 23 % v oblasti krčka femuru. Najvyššia prevalencia osteoporózy bola pozorovaná u žien s primárnou biliárnou cirhózou a u pacientov s cirhózou pečene v konečnom štádiu pred transplantáciou pečene. Jej prevalencia sa pohybovala od 36 do 41 %. Tieto údaje pochádzajú najmä z publikovaných retrospektívnych prác. Prospektívne štúdie tieto údaje zatiaľ nepotvrdili, aj keď mnohé z nich nemali optimálny protokol [2].

O prevalencii fraktúr u pacientov s chorobami pečene máme v súčasnosti málo údajov. Údaje z niektorých štúdií však poukazujú na asi dvojnásobný výskyt fraktúr po korekcii na vek a pohlavie. Najrizikovejšou sa zdá skupina pacientov s hypogonadizmom s alebo bez sprievodnej cirhózy. Najčastejšími fraktúrami u pacientov s chorobami pečene boli vertebrálne fraktúry. Tento fakt sa vysvetľuje predominantnou stratou spongióznej kosti a pravdepodobne súvisí aj s nižším prežívaním pacientov a úmrtím pred dosiahnutím veku, kedy sú fraktúry femuru najčastejšie. Všetky vertebrálne fraktúry sú spojené s vyšším rizikom opakovaných fraktúr. Pre riziko fraktúr je rozhodujúce najmä štádium postihnutia pečene, jej dopad na výživu a na ostatné orgánové systémy.

V patogenéze porúch kostného metabolizmu pri chorobách pečene je najdôležitejším faktorom znížené množstvo novovytvorenej kosti na tkanivovej aj na bunkovej úrovni, čo poukazuje na zníženie funkcie osteoblastov. V kontexte predĺženej doby vyzrievania a normálnej až redukovanej miery mineralizácie dochádza ku zníženej syntéze kostnej matrix. U jedincov s aktívnym pitím alkoholu sa zistila znížená produkcia matrix, znížená mineralizácia kostí a znížená koncentrácia osteokalcínu v sére v porovnaní s abstinentami [3]. Pre všetky etiológie choroby pečene je charakteristický deficit vitamínu D a malabsorpcia vápnika. Pri vitamíne D sa predpokladá jeho znížená hydroxylácia v pečeni a jeho zvýšená miera inaktívacie cestou 24 hydroxylácie. Nízka expozícia slnečnému žiareniu u ťažšie mobilných pacientov s cirhózou taktiež prispieva k tomuto stavu. Pri cholestatic-

kých chorobách pečene s poruchou tvorby alebo vylučovania žľčových kyselín vzniká funkčný nedostatok žľčových kyselín v lumene tenkého čreva. Jeho následkom je nižšia biologická dostupnosť vitamínov rozpustných v tukoch vrátane vitamínu D a K [3]. Taktiež dochádza ku zrážaniu solí vápnika prítomnosťou neresorbovaných tukov v lumene tenkého čreva. Nízky stav výživy a nízky body mass index sú u všetkých pacientov spojené s nižšou kostnou hustotou. Častým pridruženým faktorom je hypogonadizmus, ktorý je prítomný u pacientov s pokročilou cirhózou a u pacientov s hemochromatózou.

Primárna biliárna cirhóza (PBC) a iné cholestatické choroby

Prevalencia choroby sa všeobecne udáva na 14–40/100 000 obyvateľov. Približne 30 % pacientov a asi jedna desatina pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou majú kostnú denzitu nižšiu, ako je prah vzniku fraktúr. Najmä u pacientov v druhej skupine je osteoporóza spojená s pokročilým poškodením pečene [4]. U pacientov s primárnou biliárnou cirhózou, ktorí sú vyšetřovaní pred transplantáciou pečene, bola zistená porucha kostného metabolizmu u každého pacienta [5]. Zachovanie kostnej hustoty je preto dôležitým cieľom manažmentu pacienta už aj v predtransplantačnom období. Zlatým štandardom v diagnostike je denzitometria metódou dvojfotonovej absorpciometrie. Mala by sa vykonať u každého pacienta s dlhotrvajúcim priebehom primárnej biliárnej cirhózy a v pokročilejších štádiách choroby pred plánovanou transplantáciou pečene. Rizikovými faktormi osteoporózy sú najmä nízky body mass index, liečba steroidmi, zvyšujúci sa vek, ženské pohlavie a nízka svalová hmota. Imobilizácia, nízka expozícia slnečnému svetlu a menopauza sú faktory, ktoré ďalej zvyšujú riziko kostných strát.

Liečba ursodeoxycholovou kyselinou (UDCA) v dávke 13–15 mg/kg je stále zlatým štandardom liečby primárnej biliárnej cirhózy [6]. Ak je nasadená v počiatočných štádiách, zlepšuje prognózu pacientov na úroveň bežnej populácie. V pokročilých štádiách choroby je jej efekt už čiastočne spochybňovaný a pri pretrvávajúcom iktere je nutné uvažovať o transplantácii pečene. Liečba ursodeoxycholovou kyselinou však neznižuje kostné straty. Na primárnu sklerotizujúcu cholangitídu v súčasnosti nemáme žiadnu kuratívnu liečbu, ktorá by dokázala ovplyvniť prirodzený priebeh choroby. V prípadoch dominantnej stenózy žľčovodov je možné použiť endoskopickú dilatáciu žľčovodov. Použitie UDCA v dávke 20 mg/kg sa v niektorých štádiách ukázalo ako prospešné, iné štúdie tento účinok nepotvrdili. Vyššie dávky UDCA na úrovni 30 mg/kg boli asociované so zhoršenou prognózou. Liečba ostatných cholestatických hepatítid je zvyčajne len symptomatická a expektačná, až do spontánneho zlepšenia cholestázy. Pri protažovanom iktere taktiež môže pomôcť liečba ursodeoxycholovou kyselinou.

Dostatočný prívod kalcia a vitamínu D je základom liečby osteoporózy bez ohľadu na etiológiu a je v súlade so všeobecne platnými odporúčaniami liečby osteoporózy. Aj pri cholestáze sa po parenterálnom podaní vitamínu D alebo orálnom podaní 25-OH vitamínu D3 vstrebávanie vápnika zlepšuje. Podávaním alendronátu u pacientiek s PBC a osteo-

porózou bola liečba spojená so zlepšením kostnej hustoty chrbtice aj femuru, ale štúdia nebola dostatočne veľká na preukázanie efektu na prevenciu zlomenín [7]. Podľa nedávno publikovanej štúdie viedla antiresorpčná liečba alendronátom 70 mg raz týždenne alebo ibandronátom 150 mg raz mesačne ku zlepšeniu kostnej denzity u postmenopauzálnych žien s primárnou biliárnou cirhózou po dvoch rokoch o približne 5 % [8]. O niečo staršia metaanalýza efektu liečby bisfosfonátmi na kostnú denzitu nedokázala potvrdiť, ale ani vyvrátiť ich pozitívny efekt, dokázala len zníženie koncentrácie odpadových produktov kolagénu 1 v moči [9]. Efekt hormonálnej substitučnej liečby u pacientiek s primárnou biliárnou cirhózou na kostnú denzitu bol predmetom dvoch randomizovaných štúdií. V jednej z nich sa ukázalo, že transdermálne podanie zlepšilo kostnú hustotu po dvoch rokoch, ale efekt na zlomeniny sa nepodarilo dokázať pre malý počet pacientov [10]. Druhá štúdia dokázala nižšie kostné straty v oblasti krčka femuru. Z pohľadu možnej hepatotoxicity bola však hormonálna liečba dobre tolerovaná a elevácia aminotransferáz bola zriedkavá. Údaje o raloxiféne pri chronických chorobách pečene sú dostupné len z jednej pilotnej štúdie, ktorá dokázala, že liečba vedie ku prevencii strát kostnej hmoty [11].

V praxi sa pri cholestatických chorobách pečene riadime celkovým kontextom choroby. U pacientov v miernejších štádiách choroby je dôležitou prevenciou kostných strát. V týchto štádiách choroby však nie je porucha vstrebávania a trávenia zvyčajne klinicky významná. Denzitometrické vyšetrenie (dvouenergiová RTG absorpciometria, DXA) sa vykoná len u pacientov s rizikovými faktormi fraktúr (tabuľka 1). V pokročilých štádiách choroby a najmä u kandidátov na transplantáciu pečene je potrebné sledovať kostnú hustotu a liečbu upraviť na základe predpokladaného vývoja základnej choroby a jej liečby v spolupráci so špecialistom, osteológom [3].

Cirhóza pečene

Cirhóza je konečným štádiom všetkých dlhotrvajúcich a progredujúcich chorôb pečene. Prevalencia cirhózy sa udáva v Európe 20–40 prípadov na 100 000 obyvateľov, v našich krajinách však býva tradične vyššia ako v západnej Európe. Podľa najnovších prác bola porucha kostného metabolizmu prítomná u 72 % pacientov s cirhózou pred plánovanou transplantáciou pečene. Najvýraznejšie postihnutie sa javí

v oblasti driekových stavcov s prevalenciou osteopénie 40 % a osteoporózy 23 %. Menej často sa pozorovali kostné zmeny v oblasti krčka femuru [5]. Veľká americká štúdia zistila prevalenciu fraktúr pri nízkej traume u pacientov s cirhózou na úrovni 4,8 % oproti 1,1 % pri bežnej populácii. Pomer šancí na fraktúru bol oproti kontrolnej populácii 2,6 násobný [12]. Rizikové faktory porúch kostného metabolizmu u pacientov s cirhózou boli najmä ženské pohlavie, nižší body mass index a fajčenie. Medzi ďalšie rizikové faktory sa tiež považuje vek, závažnosť cirhózy, hypogonadizmus a liečba glukokortikoidmi.

Vo všeobecných a nefarmakologických odporúčaniach sa zdôrazňuje zachovanie správneho nutričného stavu a prevencia malnutricie. Suplementácia vápnikom a vitamínom D by mali tvoriť základ liečby, ak existujú údaje o ich zníženom

Tabuľka 1
Možné indikácie denzitometrie pri chorobách pečene tráviaceho traktu (podľa [29])

Choroba	Indikácia DXA
Chronická choroba pečene + jeden ďalší faktor	Prolongovaná liečba steroidmi Fraktúra pri malej traume Hypogonadizmus Ženy po menopauze Muži nad 50 rokov Symptomatická cholestáza
Pred transplantáciou pečene	v každom prípade
Kompresívne fraktúry stavcov pri chorobách pečene alebo tráviaceho traktu	v každom prípade
Zápalové choroby čreva	- 2 a viac kúry steroidov - > Ako 3 mesiace podávania steroidov - Ženy po menopauze - Muži nad 50 rokov - Podvýživa - Sekundárna amenorea - Hypogonadizmus u mužov - Anamnéza fraktúr pri malej traume
Celiakia	- Všetci dospelí 1 rok po nasadení bezlepkovej diéty
Gastrektómia	- Fraktúry pri malej traume - Ženy po menopauze - Muži nad 50 rokov - Hypogonadizmus - Malabsorpčný syndróm
Chronická pankreatitída	- Exokrinná insuficiencia - Podvýživa - Ženy po menopauze - Muži nad 50 rokov - Malabsorpčný syndróm

Pozn.: indikácie denzitometrie by mali v klinickej praxi rešpektovať platné odborné usmernenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky a SMOS v Českej republike [35,36].

příjme. Denní příjem kalcia by mal být minimálně 1 g denne. Dávka vitamínu D potřebná na normalizáciu jeho statusu v organizme je variabilná a udáva sa od 800 IU denne až do 50 000 IU 3× týždenne. Hypogonadizmus je potrebné liečiť. U hypogonadických premenopauzálnych žien ako aj perimenopauzálnych žien sa ukázala transdermálna hormonálna substitučná liečba ako účinná na zvýšenie kostnej hustoty bez nepriaznivého vplyvu na funkciu pečene [10]. U starších postmenopauzálnych žien je riziko a prospech takejto liečby potrebné zvážiť a zvyčajne sa indikuje iná farmakologická liečba. U hypogonadických mužov sa indikuje liečba testosterónom. Existujú určité obavy, že testosterón by mohol zvýšiť riziko vzniku hepatocelulárneho karcinómu. U pacientov na steroidnej liečbe sa ich indikácia musí periodicky potvrdzovať a dávka by mala byť udržiavaná na najnižšej možnej úrovni. Pacienti by mali byť vedení k pravidelnej fyzickej aktivite primeranej ich zvyklostiam a veku. Alkohol a fajčenie sa výrazne neodporúčajú.

O farmakologickej liečbe sekundárnej osteoporózy pri chorobách pečene v súčasnosti nemáme uspokojivé množstvo klinických štúdií a prakticky zatiaľ nebola publikovaná žiadna randomizovaná kontrolovaná štúdia s fraktúrou ako primárne hodnoteným javom. Údaje o liečbe preto pochádzajú len zo štúdií u postmenopauzálnych žien alebo u mužov. Na základe týchto údajov je možné doporučiť liečbu alendronátom, ibandronátom alebo risedronátom pacientom s cirhózou a osteoporózou. Liečba by mala rešpektovať aktuálne kontraindikácie a varovania, stav pacienta by mal byť sledovaný lekárom na pravidelných návštevách. V prípade intolerancie bisfosfonátov alebo v prípade obavy z vyvolania krvácania z vysokorizikových pažerákových varixov by alternatívnymi liekmi mohli byť intravenózne podaný pamidronát alebo zoledronát, alebo orálne podaný stroncium ranelát, prípadne raloxifen, aj keď klinické údaje o ich použití v tomto kontexte zatiaľ nemáme [3,4,13].

Transplantácia pečene

Transplantácia pečene je liečebnou modalitou u chorôb pečene v konečnom štádiu, teda najmä cirhózy akejkoľvek etiológie. Incidencia fraktúr v prvých 6–12 mesiacoch bola popisovaná až na úrovni 25–30 %. Tento stav má však tendenciu sa zlepšovať po 1–2 rokoch od transplantácie pečene. V manažmente je dôležitá prevencia kostných strát u pacientov kandidátov na transplantáciu pečene, prevencia porúch výživy a dostatočná mobilizácia. Ostatné liečebné metódy sú totožné ako pri manažmente cirhózy [4].

Použitie bisfosfonátov po transplantácii pečene bolo predmetom siedmych štúdií, ktorých hlavným cieľom bolo zníženie rizika zlomenín. Päť štúdií posudzovalo intravenózne podanie pamidronátu. V jednej z nich sa aj priaznivý efekt na prevenciu zlomenín dokázal. Ostatné tri štúdie ukázali zlepšenie kostnej hustoty po liečbe, ale efekt bol limitovaný len na trabekulárnu kosť stavcov a nemal efekt na kortikálnu kosť. Jedna štúdia nedokázala výrazný vzostup kostnej hustoty po podaní pamidronátu. V tejto štúdii však pacienti nemali výraznú stratu kosti v lumbálnej oblasti a miera zlomenín v placebovej skupine bola len na úrovni 8 %. Perorálne podanie alendronátu bolo predmetom jednej štúdie, ktorá nebola kontrolovaná. Kyselina zoledronová podávaná

do 7 dní po transplantácii pečene a následne 1., 3., 6. a 9. mesiac dokázala znížiť kostné straty v prvých troch mesiacoch po transplantácii pečene. Nedostatok dôkazov na zníženie rizika zlomenín v týchto štúdiách je pravdepodobne daný malým počtom pacientov v kontexte transplantácií pečene a tiež aj v súčasnosti nasadzovanými preventívnymi opatreniami už pred transplantáciou, ktoré spôsobili výraznú redukciu miery fraktúr všeobecne [3,7].

Možné indikácie DXA vyšetrenia u pacientov s chronickými chorobami pečene sú uvedené v *tabuľke 1*.

Poruchy kostného metabolizmu pri chorobách tráviacej trubice a pankreasu

Choroby tráviaceho traktu patria medzi najčastejšie poruchy zdravia. Údaje o poruchách kostného metabolizmu máme v súčasnosti u pacientov s celiakiou, s chronickou pankreatitídou, po resekčných operáciách žalúdka a s chronickými zápalovými chorobami čreva.

Celiakia

Celiakia je definovaná ako chronické zápalové poškodenie sliznice tenkého čreva vyvolané expozíciou lepku. Je charakterizovaná prítomnosťou protilátok proti transglutamináze v triede IgA a na sliznici tenkého čreva prítomnosťou zápalových elementov v lamina propria s následnou atrofiou črevných klkov. Celiakia má najvyšší výskyt u kaukazskej populácie, kde sa jej prevalencia udáva na 1 ku 100 až 200 jedincov. U prvostupňových príbuzných prevalencia stúpa na 1 ku 10 a u druhostupňových na 1/39 [15]. Nízkú kostnú denzitu má 20–50 % pacientov s celiakou. Prevalencia porúch kostného metabolizmu je u pacientov s celiakou približne trojnásobná oproti bežnej populácii [16]. Osteoporóza bola zistená u 29 % pacientov v oblasti chrbtice a u 19 % v oblasti krčka femuru. Staršie štúdie udávajú riziko fraktúr u pacientov s celiakiou 3,5–7 násobne vyššie oproti bežnej populácii. V menších sériách malo fraktúru v anamnéze 25 % všetkých pacientov. Novšie štúdie udávajú riziko fraktúr u pacientov s celiakiou je 1,4 násobné oproti bežnej populácii. Kumulatívna incidencia fraktúr u 70 ročných pacientov s celiakiou sa zistila na úrovni 43 % oproti 20 % v bežnej populácii. Najčastejším miestom zlomeniny bolo zápästie. Riziko fraktúr je vyššie u neliečených pacientov oproti liečeným a zlomenina môže byť aj prvou klinickou manifestáciou celiakie [17].

Jedinci s diagnózou celiakie počas detstva, ktorí dodržiujú liečebný režim, majú kostnú denzitu vyššiu ako jedinci so celiakiou zistenou až počas dospelosti. Je to dané tým, že ak na bezlepkovej diéte dôjde ku normalizácii vstrebávania vápnika a vitamínu D, umožní sa takmer úplná reštitúcia kostného metabolizmu. Naopak, ak sa diagnóza zistí v dospelosti, tak sa takáto reštitúcia neumožní, čo má za následok nižšiu kostnú hustotu. Toto tvrdenie podporujú aj údaje zo štúdií, kde u dospelých nebol vek zistenej celiakie asociovaný s kostnou hustotou a taktiež sa nezistil ani vplyv pohľavia [18]. Z foriem celiakie má klinická (symptomatická) forma vyššie riziko straty kostnej hmoty v porovnaní s tichou formou, avšak ani pri tichej forme nie sú jedinci chránení pred stratou kostnej hmoty. Rizikovými faktormi nízkej

kostnej denzity pri celiakii sú vysoká zápalová aktivita v tenkom čreve, vek, ženské pohlavie, menopauza a užívanie gluko-kortikoidov. Pri odhade rizika zlomenín je však kostná hustota len jedným z rizikových faktorov, ku ktorému sa pridávajú vek stanovenia diagnózy, aktuálny vek, dlhšie trvanie symptómov, deficit vitamínu D a menopauzálny status.

Liečbou prvej línie pri celiakii je bezlepková diéta. Je účinná na zvýšenie kostnej hustoty a vedie ku zvýšenému vstrebávaniu kalcia. Najväčší prírastok kostnej hmoty prichádza počas prvého roka liečby a dá sa očakávať až na úrovni 5 %, v detskom veku významne vyšší. Táto miera však zvyčajne nestačí na to, aby sa kostná hustota znormlizovala. Najväčší nárast kostnej hmoty je v oblasti axiálneho skeletu, oproti ostatných oblastiam. Kľúčovou v účinnosti bezlepkovej diéty je adherencia k nej, ktorá v reálnej praxi zďaleka nie je sto percentná. Nárast kostnej hmoty je vyšší u mladších jedincov oproti dospelým, pretože 97 % kostnej hmoty sa získava v prvých dvoch dekádach života. U detí dôjde k takmer úplnej normalizácii kostnej hustoty do dvoch rokov. U dospelých sa zistilo, že ku zvýšeniu kostnej hmoty dôjde na bezlepkovej diéte len vtedy, ak táto začne pred 25 rokom života [16,19].

Dostatočný prívod kalcia a vitamínu D je ďalším dôležitým opatrením, ktoré veľkou mierou vplýva na nárast kostnej hustoty. Z týchto dôvodov je doporučovaný príjem 800 UI vitamínu D a 1,2 až 1,5 gramu kalcia denne a mal by byť vo forme farmakologickej. Farmakologická liečba osteoporózy u pacientov s celiakiou je indikovaná v prípadoch, kedy sa bezlepkovou diétou po roku nedosiahne želaný efekt. Prvou líniou liečby sú bisfosfonáty, aj keď špeciálne štúdie u pacientov s celiakou doposiaľ neprebehli. Stratégia liečby však nie je odlišná od ostatných príčin osteoporózy [1].

Chronická pankreatitída

Chronická pankreatitída je choroba, ktorá sa vyznačuje chronickou progresívnou zápalovou deštrukciou pankreatickej žľazy. V Českej republike je incidencia 7–8/100 000 obyvateľov [20]. Prevalencia porúch kostného metabolizmu u pacientov s chronickou pankreatitídou je vysoká. Prvé údaje o možnosti porúch kostného metabolizmu vychádzali zo zistení, že nízka hodnota sérového vitamínu D bola prítomná omnoho častejšie u pacientov, ako u zdravých jedincov [21]. Nedávna metaanalýza desiatich štúdií na 513 pacientoch s chronickou pankreatitídou zistila, že 23,4 % pacientov malo DXA metódou zistenú osteoporózu a 39,8 % pacientov malo osteopéniu. Akákoľvek porucha kostného metabolizmu bola prítomná u 65 % pacientov [22]. O niečo menší výskyt zistila na českej populácii štúdia na 73 pacientoch, kde prevalencia porúch kostného metabolizmu bola na úrovni 39 %, osteopénia bola prítomná u 26 %, osteoporóza u 5 % a osteomalácia u 8 % pacientov [23]. Štúdia dánskych autorov zistila, že pacienti s chronickou pankreatitídou majú riziko fraktúr oproti bežnej populácii 1,7 násobné. Najrizikovejšia bola skupina mladých ľudí do 50 rokov s alkoholovou etiológiou zápalu [24]. Veľká retrospektívna americká štúdia ukázala, že pacienti s chronickou pankreatitídou majú prevalenciu fraktúr z minimálnej trau-

my 4,8 % oproti 1,1 % v kontrolnej skupine. Toto riziko bolo porovnateľné s ostatnými chorobami tráviaceho traktu ako bola cirhóza (4,8 %), celiakia (5 %), Crohnova choroba (3 %) a stavy po gastrektómii (5,4 %). Pomer šancí objavenia sa fraktúry pri minimálnej traume bol oproti kontrolnej populácii po korekcii na vek, pohlavie a rasu 2,4 násobný [12]. Medzi rizikové faktory porúch kostného metabolizmu pri chronickej pankreatitíde patrí fajčenie, nevyvážená strava a nízka expozícia slnečnému žiareniu.

V liečbe sú základným pilierom diétne opatrenia s dostatočným obsahom vápnika a vitamínu D. Nutričná podpora je zameraná na prevenciu straty hmotnosti ako aj na zlepšenie stavu výživy v dlhodobom horizonte. Účinná je najmä spolupráca s diétnymi sestrami prípadne s dietológmi. Ďalšou podmienkou účinnej liečby je liečba chronickej bolesti. Doporučuje sa tiež pravidelná váhonosná fyzická aktivita a abstinencia od fajčenia a alkoholu. Pacienti s exokrinnou insuficienciou by mali byť substituovaní perorálnymi pankreatickými enzýmami. Sú dôkazy o tom, že táto náhradná enzymatická liečba vedie ku výraznej redukcii vylučovania tukov v stolici a taktiež vedie ku normalizácii absorpcie vápnika do organizmu. Absorpcia vitamínu D môže byť aj napriek substitúcii u pacientov s ťažkou exokrinnou insuficienciou naďalej porušená [25]. Po dvoch rokoch liečby sa doporučuje opakovať DXA vyšetrenie.

Pacienti s osteoporózou alebo už zistenými fraktúrami by mali byť navyše liečení špecialistami na poruchy metabolizmu kostí. Indikovaná je medikamentózna liečba sekundárnej osteoporózy súlade s platnými odporúčaniami liečby osteoporózy. Existujú údaje o liečbe alendronátom a pamidronátom u pacientov s cystickou fibrózou [26,27]. Štúdie mimo tejto choroby však zatiaľ chýbajú, a v praxi sa preto postupuje od prípadu k prípadu. Faktormi, ktoré ovplyvňujú výber vhodného lieku, sú najmä vek pacienta, pohlavie, potenciálna fertilita, predpokladá úspešnosť liečby základného ochorenia, dĺžka liečby a prítomnosť ďalších rizikových faktorov porúch kostného metabolizmu [28].

Stavy po gastrektómii

Vredová choroba gastroduodéna bola v minulosti pomerne častou indikáciou na gastrektómiu. Zmenená pasáž hornou časťou tráviaceho traktu po resekciách žalúdka spôsobovala poruchu synchronizácie s vylučovaním žlče a pankreatických štiav, ktorá viedla ku poruchám trávenia. Aj keď počet operačných výkonov pre vredovú chorobu za posledné desaťročia dramaticky klesol, v súčasnosti sa stále stretávame s pacientmi, ktorí tento výkon v minulosti podstúpili. Navyše sa objavujú nové typy operačných výkonov na žalúdku. Okrem tradičných parciálnych a totálnych gastrektómií z onkologických indikácií pribúda najmä počet bariatrických operácií pre obezitu. Údaje a skúsenosti, ktoré máme z dlhodobého sledovania pacientov po Bilrothových operáciách, preto môžeme preniesť aj do súčasnosti.

Osteoporóza sa vyskytuje častejšie u pacientov po gastrektómii v porovnaní so skupinou bez gastrektómie s rovnakým vekom. V šiestich štúdiách, kde bola použitá DXA metóda na stanovenie kostnej hustoty bola zistená prevalencia osteoporózy chrbtice u 22–37 % pacientov a krčka - femuru u 10–61 % pacientov. Osteomalácia bola zistená

u 10–20 % pacientov. Vysoká prevalencia sa vysvetľuje charakteristikami skúmanej populácie, pretože pacienti boli v staršom veku, kedy sa predpokladá vysoká incidencia osteoporózy aj bez prechádzajúcej resekcii žalúdka [29]. Výskyt fraktúr krčka femuru 30 rokov po operácii žalúdka bol udávaný na 25 % s 2,5 násobným relatívnym rizikom oproti kontrolnej populácii, vertebrálnych fraktúr na úrovni 41 % s relatívnym rizikom 4,7 a fraktúr predlaktia na úrovni 20 % s relatívnym rizikom 2,2. Kumulatívna incidencia akejkoľvek fraktúry bola 72 % za 30 rokov.

Správny manažment začína nefarmakologickými prístupmi, ktoré sú univerzálne pre všetky príčiny. Doporučuje sa dostatočná expozícia slnečnému žiareniu a fyzická aktivita. U pacientov po gastrektómii je potrebné zaistiť dostatočný príjem kalcia a vitamínu D, na čo je niekedy potrebné vyššie ako bežne doporučované dávkovanie. Pacienti so steatoreou by mali užívať pankreatické enzýmy v substituenej dávke a efekt liečby by mal byť monitorovaný. Pacienti s osteoporózou by mali byť liečení špecialistami v osteológii [1,29].

Zápalové choroby čreva (IBD)

Zápalové choroby čreva sa vyznačujú chronickým zápalovým poškodením tráviaceho traktu. Príčina vzniku zápalových chorôb sa v súčasnosti chápe ako multifaktoriálna (genóm, mikrobióm, vonkajšie prostredie), ale presný mechanizmus doposiaľ nebol objasnený. Prevalencia v Európe sa udáva v priemere 250 pacientov na 100 000 obyvateľov spolu pre Crohnovu chorobu a ulceróznú kolitídu. U pacientov so zápalovými chorobami čreva sa osteoporóza vyskytuje od 18 do 42 %. V štúdiách s použitím DXA metódy bolo priemerné T-skóre lumbálnej chrbtice $-1,45$ a T-skóre krčka femuru $-1,94$, 14 % pacientov malo lumbálne T-skóre menej ako $-2,5$ a 16 % malo T-skóre krčka femuru menej ako $-2,5$. Údaje o tom, či je viac postihnutá lumbálna chrbtica alebo femur, sú rozporuplné. Na rozdiel od pečene, kde dominuje postihnutie lumbálnej chrbtice, pri zápalových chorobách čreva sa veľké rozdiely medzi lokalitami nezistili. Rizikovými faktormi porúch kostného metabolizmu boli najmä Crohnova choroba, v niektorých štúdiách mužské pohlavie. Zdá sa, že dĺžka trvania choroby má vplyv na riziko osteoporózy, a to platí najmä u pacientov diagnostikovaných pred 18. rokom života. Do 6 mesiacov od diagnózy je kostná hustota totožná s bežnou populáciou a s trvaním aktívneho zápalového postihnutia sa rozdiely voči bežnej populácii zvyšujú. Novšia kórejská práca ukázala, že kostné zmeny súvisia s vekom, kedy bola diagnostikovaná choroba [30]. Z ďalších faktorov, ktoré korelovali s kostnou hustotou boli sila stisku ruky, telesná hmotnosť, hrúbka kožnej riasy a body mass index. Užívanie kortikosteroidov korelovalo s kostnou denzitou vo väčšine štúdií. Predchádzajúce operácie nemali vplyv na prevalenciu osteoporózy. V ďalších faktorov sa nezistil výraznejší vplyv fajčenia, sériových koncentrácií testosterónu ani kostných markerov na výskyt osteoporózy.

Výskyt fraktúr u pacientov so zápalovými chorobami čreva sa zdá byť vyšší ako v zdravej populácii. V dánskej kohortovej štúdii výskytu fraktúr [31] sa však u ulceróznej kolitídy vyššie riziko fraktúr nezistilo. Pri Crohnovej chorobe bolo relatívne riziko akejkoľvek fraktúry na úrovni 1,7 ná-

sobku bežnej populácie podobného veku a pohlavia. U žien bolo relatívne riziko 2,5 násobné, u žien pred menopauzou až 2,9 násobné. Pacienti s Crohnovou chorobou mali 6,7 násobné riziko fraktúry stavca oproti kontrolám, pri ulceróznej kolitíde bol však pozorovaný len trend a 2,5 násobné riziko nebolo štatisticky významné. U oboch chorôb sa však neznamenalo zvýšené riziko fraktúr femuru. Dve štúdie zo Severnej Ameriky zistili zvýšené riziko fraktúr cca 1,4 násobne oproti bežnej populácii, u pacientov nad 60 rokov bola incidencia vertebrálnych fraktúr 2 až 2,2 násobná. Jediným rizikovým faktorom bol vek. Z výsledkov týchto štúdií vyplýva, že riziko fraktúr je vyššie v tejto populácii oproti kontrolám, ale nie je také vysoké, aby sa odporúčal plošný DXA skrining všetkých pacientov [29].

Vyššie uvedené zistenia sú však zafarbené dvoma chybami. Po prvé, prevalencia osteoporózy udávaná v týchto prácach už v súčasnosti nie je aktuálna, pretože v klinickej praxi sú už dve desaťročia zavedené opatrenia na prevenciu kostných strát. Po druhé, zápalové choroby čreva prebiehajú dlhodobo a ich prirodzený priebeh je charakterizovaný striedaním fáz zápalu, kedy dochádza ku redukcii kostnej hustoty a fáz remisie choroby, kedy sa kostná hustota zvyšuje. Všetky tieto zmeny sa dejú na pozadí maximálnej kostnej hustoty konkrétneho jedinca dosiahnutej v cca 20. roku života a sú ovplyvňované aj ostatnými faktormi ako vek, pohlavie, estrogénový status, fajčenie a liečbou steroidmi. Prierezové štúdie však neberú do úvahy dynamické zmeny kostnej hustoty, pretože meranie kostnej hustoty sa zvyčajne vykoná len raz. Pri sledovaní väčšieho súboru pacientov sú v každom súbore vždy pacienti v rôznych fázach choroby, a preto sa sledovaním celej skupiny zvyčajne nezistí výraznejšia zmena kostného metabolizmu v porovnaní so zdravou populáciou rovnakého pohlavia a veku.

Účinná liečba zápalových chorôb čreva je základným kameňom úpravy kvality života pacientov, zníženia rizika malígnej transformácie ako aj zníženia rizika porúch kostného metabolizmu a fraktúr. Základným cieľom liečby zápalových chorôb čreva je navodenie remisie, preto spočiatku podávame lieky schopné navodiť remisiu choroby. Po medikamentózne navodenej remisii je hlavným cieľom liečby udržanie remisie bez steroidnej liečby. Pacienti v remisii bez steroidov sú najlepšou prevenciou strát kostnej hmoty a toto obdobie im umožní dosiahnuť zlepšenie kostnej hustoty, ktorú stratili počas obdobia vzplanutia choroby.

Pacienti so zápalovými chorobami čreva, ktorí dosiahnu remisiu, majú signifikantne vyššiu kostnú hustotu meranú pomocou Z-skóre. Prvou podmienkou je minimalizovať použitie steroidov ako aj budesonidu na minimum. Čím dlhšie trvá remisia choroby, tým je väčšia šanca úpravy kostnej hustoty. Tieto údaje pochádzajú zo štúdií pacientov liečených azatioprínom ako aj protilátkami proti TNF alfa. Monoterapia infliximabom viedla ku pozitívnemu efektu na kostnú remodeláciu, ktorá sa posudzovala dynamikou kostných markerov. Použitie infliximabu u pacientov s IBD viedlo ku zlepšeniu kostnej hustoty meranej DXA oproti kontrolám v izraelskej štúdii [32]. V štúdii nášho centra pre liečbu zápalových chorôb čreva sme taktiež zistili, že pacienti na kombinovanej liečbe azatioprínom a protilátkami proti TNF alfa dosiahli signifikantne vyšší nárast kostnej hmoty oproti ostatným pacientom [33]. Aj pacienti, ktorí

boli liečení antiresorpčnou liečbou v kombinácii s anti TNF alfa, mali signifikantne vyšší nárast kostnej hustoty (6,7 %) oproti kontrolám na liečbe bisfosfonátmi sólo (4,46 %). Liečba zvýšila kostnú hustotu lumbálnej chrbtice +3,97 %. Zdá sa teda, že kombinovaná imunosupresívna liečba, alebo kombinovaná liečba anti TNF plus bisfosfonáty má aditívny efekt na nárast kostnej hustoty u pacientov so zápalovými chorobami čreva.

Počas akútneho vzplanutia choroby, ale aj po navodení remisie, je dôležitá dostatočná substitúcia vitamínom D a vápnikom. Pacienti zriedkavo prijímajú odporúčané kvantítity vitamínu D na úrovni 400–800 IU denne a vápnika 1 500 mg denne. V súčasnosti je odporúčaná suplementačná dávka vitamínu D na úrovni 800–1 000 IU denne, u pacientov s malabsorpciou vitamínu D sú potrebné dávky ešte vyššie. Pokiaľ je koncentrácia vitamínu D v sére nižšia ako 15 ng/ml, tak väčšina autorít odporúča substituovať 50 000 jednotiek týždenne počas 8–12 týždňov a následne opäť skontrolovať sérovú koncentráciu. Cieľom by malo byť udržať koncentráciu nad 30 ng/ml. Substitúcia vitamínom D a vápnikom má kľúčový vplyv u pacientov na antiresorpčnej liečbe. Cvičenie primerané telesnej konštitúcii taktiež zlepšuje kostnú densitu. Fajčenie je v kontexte Crohnovej choroby nežiadúce, pretože je silným spúšťačom zápalovej odpovede v čreve.

Rozhodnutie o pridaní farmakologickej liečby ku substitúcii vitamínom D a vápnikom a ku liečbe choroby čreva je založené na kalkulácii rizika fraktúr. U pacientov s osteoporózou je rozhodnutie založené na kontexte základného ochorenia čreva, výhľade novej remisie alebo operačného riešenia a možnosťou úpravy kostnej hustoty v remisii. Voľba lieku zahŕňa buď antiresorpčnú liečbu alebo osteoanabolickú liečbu. Výber preparátu by mal rešpektovať základné indikačné kritériá pre konkrétny liek, predominantnú lokalizáciu osteoporózy a celkové riziko na základe FRAX skóre [1,19,29,34].

Odporúčané indikácie denzitometrie u pacientov s chorobami tráviaceho traktu sú uvedené v *tabuľke 1*.

Záver

Správna funkcia tráviaceho traktu a pečene je dôležitou podmienkou na fyziologické fungovanie kostného metabolizmu. Pri chorobách pečene sú najčastejšie postihnutí pacienti s chronickou cholestázou pri primárnej biliárnej cirhóze alebo sklerotizujúcej cholangitíde a pacienti s cirhózou pečene. Z chorôb tráviaceho traktu sú prítomné poruchy kostného metabolizmu u pacientov s celiakiou, pri ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe, pri chronickej pankreatitíde a pri stavoch po resekciách žalúdka. Poznanie a predvídanie porúch kostného metabolizmu umožní skoré nasadenie preventívnych opatrení a skorú diagnózu závažnejších porúch kostného metabolizmu. Pacienti, ktorí sú kandidátmi na transplantáciu pečene, sú najviac ohrozenou skupinou. Osteoporotické fraktúry v období po transplantácii pečene sú tak časté, že je ich potrebné aktívne vyhľadávať a liečiť. V súčasnosti existujú odporúčania na skrining porúch kostného metabolizmu u rizikových pacientov s chorobami pečene a tráviaceho traktu. V prvom rade je potrebné liečiť základnú chorobu tráviaceho traktu a pečene

a substituovať kalcium a vitamín D. Už pri tejto liečbe často dôjde ku úprave kostnej denzity. Pri závažnejších prípadoch sa pridáva aj špecifická liečba na úpravu kostného metabolizmu.

Literatúra:

1. Payer J, Killinger Z a kolektív. Osteoporóza, Herba, s. r. o., Bratislava 2012.
2. Rodes J, Benhamou JP, Blei A, Reichen J, Rizzetto M eds. Textbook Of Hepatology, 3. vydanie, Blackwell Publishing Ltd., Oxford 2007.
3. Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;3:941–966.
4. Hay JE, Guichelaar MM. Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;4:747–766.
5. Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutiérrez Domingo I, García Jiménez R, Sousa Martín JM, Ferrer Ríos MT, Sayago Mota M, Giraldez Gallego A, Gómez Bravo MA. Prevalence and Characteristics of Bone Disease in Cirrhotic Patients Under Evaluation for Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2012; 6:1496–1498.
6. Poupon R. Ursodeoxycholic Acid and Bile-acid Mimetics as Therapeutic Agents for Cholestatic Liver Diseases: An Overview of Their Mechanisms of Action. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2012;S1:S3–12.
7. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;4:1271–1278.
8. Gunañens N, Monegal A, Cerdá D, Muxí A, Gifre L, Peris P, Parés A: A randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:2070–2078.
9. Rudic JS, Giljaca V, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12: CD009144.
10. Pereira SP, O'Donohue J, Moniz C, Phillips MG, Abrahá H, Buxton-Thomas M, Williams R. Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;5:563–570.
11. Parés A, Gunañens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol* 2006;3:445–453.
12. Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, Conwell D. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;12:2680–2686.
13. Monegal A, Navasa M, Gunañens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Rimola A, Rodés J, Muñoz-Gómez J. Osteoporosis and Bone Mineral Metabolism Disorders in Cirrhotic Patients Referred for Orthotopic Liver Transplantation. *Calcified Tissue International* 1997;2:148–154.
14. Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;4: 321–330.
15. Páv I. Celiakia v ambulantnej praxi. *Via pract* 2006;1:22–24.
16. Rios LP, Khan A, Sultan M, McAssey K, Fouda MA, Armstrong D. Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures: multidisciplinary task force report. *Can Fam Physician* 2013;10: 1055–1061.
17. Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A, Waszczuk E, Jakubowska J. Low bone mineral density in adult patients with celiac disease. *Endokrynol Pol* 2012;4: 270–276.
18. Lucendo AJ, García-Manzanares A. Bone mineral density in adult coeliac disease: An updated review. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;3:154–162.
19. Katz S, Weinerman S. Osteoporosis and gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010;8:506–517.
20. Dítě P. Chronická pankreatitída. Galen 2002, prvné vydání.
21. Payer J, Killinger Z, Aleryany S, Kratochvíl'ová M, Ondrejka P. Vitamin D deficiency as one of the causes of bone changes in chronic pancreatitis. *Vnitř Lek* 1999;5:281–283.
22. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High Prevalence of Osteoporosis in Patients with Chronic Pancreatitis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;2: 219–228.
23. Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, Sevcikova A, Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2008;6:583–586.
24. Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen JE. The Risk of Fractures Among Patients With Cirrhosis or Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;2:320–326.
25. Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, Blackwood AD, Hollis BW, Hensler MM, Aris RM. Diminished and Erratic Absorption of Ergocalciferol in Adult Cystic Fibrosis Patients. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2001;3:602–606.
26. Aris RM, Lester GE, Renner JB, Winders A, Denene Blackwood A, Lark RK, Ontjes DA. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:941–946.

27. Aris RM, Lester GE, Caminiti M, Blackwood AD, Hensler M, Lark RK, Hecker TM, Renner JB, Guillen U, Brown SA, Neuringer IP, Chalermkulrat W, Ontjes DA. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;1:77–82.
28. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;6: 1282–1291.
29. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;3:795–841.
30. Kim HJ, Hong SJ, Jeon YW, Han JP, Han SH, Kang JH, Tae JW, Lim HS, Kim HK, Ko BM, Lee MS. The early onset of disease may be a risk factor for decreased bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Endosc* 2013;1:71–76.
31. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000;2:176–181.
32. Pazianas M, Rhim AD, Weinberg AM, Su C, Lichtenstein GR. The effect of anti-TNF-alpha therapy on spinal bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:543–556.
33. Krajcovicova A, Hlavaty T, Killinger Z, Miznerova E, Toth J, Letkovsky J, Nevidanska M, Cierny D, Koller T, Zelinkova Z, Huorka M, Payer J. Combination therapy with an immunomodulator and anti-TNF agent improves bone mineral density in IBD patients. *J Crohns Colitis* 2014;12:1693–1701.
34. Bartl R, Frisch B. Osteoporosis, Diagnosis, prevention, therapy, 2. vydanie, Springer-Verlag 2009, Berlin, Heidelberg.
35. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre diagnostiku a liečbu osteoporózy. Vestník Ministerstva zdravotníctva SR, ročník 54, odsek 24, 1. 3. 2006.
36. SMOS pracovní skupina. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II. Osteologický bulletin 2007;12(1):24–33.

Ze světové literatury

Biomaterials. 2013;34(26):6147–6156.

N-acetyl cysteine as an osteogenesis-enhancing molecule for bone regeneration.

Yamada M, Tsukimura N, Ikeda T, Sugita Y, Att W, Kojima N, Kubo K, Ueno T, Sakurai K, Ogawa T.

Regenerace kostní tkáně potřebuje k úspěšnému průběhu aktivaci faktorů indukujících osteogenezi. N-acetyl cystein (NAC), malá antioxidační molekula, zřejmě stimuluje diferenciaci osteoblastů. Tato studie měla za cíl zjistit schopnost NAC ovlivnit osteogenezi in vitro a in vivo. K buňkám kostní dřeni pokusných krys, nebo k buněčné kultuře osteoblastů v mediu s dexamethasonem či bez něj byla přidána různá koncentrace NAC (0; 2,5; 5,0 a 10 mmol). V kultuře osteoblastů s přídatkem 2,5 či 5,0 mmol NAC bez ohledu na přítomnost dexamethasonu došlo k významnému zvýšení aktivity alkalické fosfatázy a tvorby mineralizované matrix spolu s trvalým nárůstem markerů, jako je kolagen I. typu, osteopontin a osteokalcin. Analýza pomocí mikroCT a histologický rozbor ukázaly, že přidání NAC do kolagenní zátky implantované do kortikálního defektu kritické velikosti v krysím femuru (3,0 × 5,0 mm) vedlo už za 6 týdnů k urychlenému a kompletnímu uzávěru defektu se silnou a kompaktní kostí. Pro porovnání, bez NAC došlo v defektu za tutéž dobu jen k rozptýlené a nekompletní regeneraci. Tyto výsledky naznačují, že NAC se podporou diferenciace osteogenní linie buněk může uplatnit jako molekula urychlující kostní regeneraci.

Osteoporos Int. 2013;24(12):2971–2981. doi: 10.1007/s00198-013-2379-5.

Early changes in biochemical markers of bone formation during teriparatide therapy correlate with improvements in vertebral strength in men with glucocorticoid-induced osteoporosis.

Farahmand P, Marin F, Hawkins F, Möricke R, Ringe JD, Glüer CC, Papaioannou N, Minisola S, Martínez G, Nolla JM, Niedhart C, Gueñabens N, Nuti R, Martín-Mola E, Thomasius F, Peña J, Graeff C, Kapetanios G, Petto H, Gentzel A, Reisinger A, Zysset PK.

U mužů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou (GIO), kteří byli léčeni 18 měsíců teriparatidem, korelovaly změny PINP coby ukazatele kostní formace pozitivně se zlepšením mechanické odolnosti obratlů. Při terapii risedronátem tento vztah pozorován nebyl. Výsledky podporují možnost použít aminoterminální propeptid kolagenu I. typu (PINP) jako marker pevnosti kosti u nemocných s GIO léčených teriparatidem.

Metodika: Do studie s náhodným výběrem v trvání 18 měsíců bylo zařazeno celkem 92 mužů s GIO, z toho 45 léčených teriparatidem v dávce 20 µg denně a 47 pacientů léčených risedronátem v dávce 35 mg týdně. Na začátku studie pak v 6. a 18. měsíci bylo u všech provedeno CT vyšetření dvanáctého hrudního obratle s vysokým rozlišením (HR CT). Snímky byly převedeny do digitálních nelineárních

modelů konečných elementů (FEA), které se počítačově testovaly na tah, kompresi a torzi. Hodnoty biochemických ukazatelů kostní formace (PINP) a resorpce (degradační fragmenty C-telopeptidu kolagenu I. typu, CTx) stanovili autoři u všech účastníků na začátku studie, po třech, šesti a osmnácti měsících. Spearmanova korelace byla užita ke stanovení vztahu mezi změnami kostních markerů a proměnnými FEA během studie.

Výsledky: Ve skupině léčené teriparatidem hodnoty PINP a CTx stoupaly, u mužů léčených risedronátem klesaly. Parametry FEA se zvýšily v obou skupinách, ale po 18 měsících byly významně vyšší u nemocných na teriparatidu. Významný pozitivní vztah autoři našli mezi změnami PINP ve třetím, šestém a osmnáctém měsíci vůči pevnosti kosti stanovené FEA u skupiny léčené teriparatidem, nikoli u pacientů na risedronátu.

Závěr: Pozitivní korelace mezi změnou laboratorního ukazatele kostní formace a zlepšením biomechanických vlastností kostní hmoty podporuje možnost využít PINP jako zástupný marker pevnosti kosti u nemocných s GIO léčených teriparatidem.

Osteoporos Int. 2014;25(1):349–57. doi: 10.1007/s00198-013-2518-z.

Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies.

Miller PD, Recker RR, Harris S, Silverman S, Felsenberg D, Reginster J, Day BM, Barr C, Masanaukaite D.

Ibandronát v porovnání s placebem snižuje riziko vertebrálních i nevertebrálních zlomenin u postmenopauzálních žen s osteoporózou.

Úvod: Předchozí post hoc metaanalýza studií v trvání 2–3 let prokázala, že podávání ibandronátu při roční kumulativní expozici organismu (annual cumulative exposure, ACE) ≥ 10,8 mg snižuje u postmenopauzálních žen riziko vertebrálních i nevertebrálních fraktur. Tato analýza zpracovala individuální data účastnic studie MOBILE (dvoutleté podávání ibandronátu per os jednou měsíčně) a studie DIVA (i.v. ibandronát po dva roky) včetně jejich tříletého prodloužení (LTEs).

Metodika: Zařazeny byly pacientky, které absolvovaly po dva roky léčení ve studii MOBILE jednou měsíčně 150 mg ibandronátu per os (n = 176), ve studii DIVA dostávaly každé dva měsíce 2 mg ibandronátu i.v. (n = 253), nebo každé 3 měsíce 3 mg ibandronátu i.v. (n = 263) a jež setrvaly v téže terapeutickém režimu další tři roky. Tříletá data s placebem (n = 1 924) autoři získali ze studie BONE a IV Fracture Prevention. Primárním výstupem analýzy byly klinicky manifestní zlomeniny (vertebrální a symptomatické vertebrální) zachycené jako nežádoucí účinky. Doba, kdy k fraktuře došlo, byla zpracována pomocí Kaplan-Meierovy metody.

Výsledky: Při podávání ibandronátu s ACE $\geq 10,8$ mg došlo k jakékoli klinické zlomenině významně později než při užití placeba ($p = 0,005$). Pro všechny typy fraktur platí, že jejich počty jsou během pětiletého období při léčbě stálé.

Závěr: Pětiletá terapie ibandronátem vede u postmenopauzálních žen s osteoporózou k setrvalému poklesu počtu klinických zlomenin.

J Bone Miner Res. 2014;29(2):418–423. doi: 10.1002/jbmr.2037.

High-Sensitivity CRP Is an Independent Risk Factor for All Fractures and Vertebral Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study.

Eriksson AL, Movérare-Skrtic S, Ljunggren O, Karlsson M, Mellström D, Ohlsson C.

Epidemiologické studie ukazují, že zánětlivé stavy nízkého stupně zachycené pomocí CRP s vysokou citlivostí (hs-CRP) jsou u žen spojeny s rizikem zlomenin. Není jasné, zda totéž platí pro muže. Autoři tedy změřili sérové hodnoty hs-CRP u 2 910 mužů průměrného věku 75 let, kteří byli součástí švédské kohortové prospektivní studie MrOS. Podle nálezu se účastníci rozdělili do tercilů. Hodnoceny pak byly fraktury, jež se jim přihodily po úvodním vyšetření (průměrná doba sledování dosáhla 5,4 roku). Incidence alespoň jedné zlomeniny činila 23,9 na 1 000 osob a rok. Coxova regresní analýza s korekcí na věk prokázala vztah hs-CRP k riziku fraktury. Riziko osob (HR) v nejvyšším tercilu vůči ostatním bylo 1,48 (95% interval spolehlivosti CI 1,20–1,82). Mnohočetné korekce na přítomnost dalších rizikových faktorů neměly na uvedený vztah podstatný vliv. Po vyloučení osob s hs-CRP nad 7,5 mg/l stejně jako po vyloučení jedinců, kteří utrpěli první zlomeninu do tří let sledování, výsledky zůstaly v podstatě beze změn. To znamená, že vztah mezi hs-CRP a rizikem fraktury není pouze projevem špatného zdravotního stavu v době odběru vzorku. Je zajímavé, že denzita kostního minerálu (BMD) na krčku femuru s hodnotou hs-CRP nekorelovala, a když byla BMD do modelu zakalkulována, prediktivní hodnotu hs-CRP vůči riziku zlomeniny to nezměnilo (HR 1,37; 95% CI 1,09–1,72). Další rozbor fraktur ukázal, že hs-CRP má zejména vztah ke klinické zlomenině obratle (HR 1,61; 95% CI 1,12–2,29). Autoři tak s pomocí rozsáhlé prospektivní populační studie prokázali, že muži-senioři s vyšším hs-CRP mají zvýšené riziko fraktury, a to zejména obratle. Závislost mezi hs-CRP a zlomeninami je na BMD nezávislá.

Calcif Tissue Int. 2014;94(2):170–175. doi: 10.1007/s00223-013-9777-8.

Once-Weekly Injection of Low-Dose Teriparatide (28.2 g) Reduced the Risk of Vertebral Fracture in Patients with Primary Osteoporosis.

Fujita T, Fukunaga M, Itabashi A, Tsutani K, Nakamura T.

Autoři provedli dvojité zaslepenou studii s náhodným výběrem, jejímž cílem bylo zjistit, zda malá dávka teriparatidu (28,2 μ g jednou týdně) v porovnání s placebem (1,4 μ g teriparatidu) bude mít vliv na výskyt zlomenin obratlů. Do studie byli zařazeni pacienti s primární osteoporózou, kteří utrpěli jednu až pět fraktur obratlů a jsou schopni chůze bez dopomoci. Sledován byl výskyt dalších zlomenin obratlů,

změny denzity kostního minerálu (BMD) v oblasti bederní páteře a bezpečnost terapie. Studie probíhala po 131 týdnů a zúčastnilo se jí 316 jedinců. Během 78 týdnů studie došlo ke zlomenině obratle u 3,3 % nemocných léčených v aktivní skupině a u 12,6 % pacientů ze skupiny placebové. Riziko stanovené po 78 týdnech podle Kaplana-Meiera činilo v aktivně léčené skupině 7,5 %, v placebové 22,2 %. Terapie tedy vedla ke 66,4 % poklesu relativního rizika fraktury ($p = 0,008$). U léčených jedinců se během téže doby významně zvýšila BMD v oblasti bederní páteře, a to o $4,4 \pm 4,7$ %, což bylo podstatně více než analogická data v placebové skupině ($p = 0,001$). Výskytem nežádoucích účinků se obě skupiny nelišily. Závěrem lze říci, že týdenní aplikace nízké dávky teriparatidu (28,2 μ g) snižuje riziko vertebrálních zlomenin a zvyšuje BMD v oblasti bederní páteře.

Osteoporos Int. 2014;25(3):857–862. doi: 10.1007/s00198-013-2561-9.

Fracture risk among older men: osteopenia and osteoporosis defined using cut-points derived from female versus male reference data.

Pasco JA, Lane SE, Brennan SL, Timney EN, Bucki-Smith G, Dobbins AG, Nicholson GC, Kotowicz MA.

Autoři použili u skupiny mužů mužské a ženské referenční hodnoty plošné denzity kostního minerálu (BMD). Při hodnocení podle mužské referenční databáze se většina zlomenin vyskytuje u jedinců s osteopenií. Pokud se vychází ze ženské referenční databáze, posouvá se výskyt fraktur k normálnímu hodnotám BMD.

Metodika: Autoři sledovali 619 mužů ve věku 60–93 let (byli součástí Geelong Osteoporosis Study) po vyšetření BMD (provedeném v letech 2001–2006) do roku 2010 s ohledem na výskyt fraktury, úmrtí či odstěhování. Všechny nově se objevivší zlomeniny byly potvrzeny radiologicky a jejich výskyt ve skupinách s různou hodnotou BMD byl korigován na věk.

Výsledky: Podle kritérií WHO za použití mužské referenční databáze mělo v oblasti krčku femuru normální BMD 207 mužů, 367 jich bylo osteopenických a 55 mělo osteoporózu. Pokud autoři vyšli z ženské referenční databáze, činila odpovídající čísla 361; 227 a 31. Během studie 130 mužů zemřelo, 15 se jich odstěhovalo a 63 mužů utrpělo alespoň jednu zlomeninu. Při použití mužské referenční databáze došlo k většině fraktur (86,5 %) u jedinců s BMD mimo kritéria osteoporózy (v 18,4 % s normální hodnotou BMD, v 68,1 % u mužů s osteopenií). Při použití ženské referenční databáze se také většina zlomenin objevila u mužů bez osteoporózy (88,2 %), výskyt se však posunul z oblasti osteopenie (34,8 %) do pásma normálních hodnot (53,4 %).

Závěry: Klesající hodnoty BMD určují vzestup rizika fraktury. Ačkoli u osteoporotických mužů je riziko nejvyšší, k celkovému počtu zlomenin tyto přispívají jen malým dílem. Při použití mužské referenční databáze dojde ke dvěma třetinám fraktur u jedinců s osteopenií. Nicméně pokud se při hodnocení BMD vychází z ženské referenční databáze, přibližně polovina zlomenin se objeví u mužů s normální BMD. Použití ženské referenční databáze k definování osteoporózy u mužů se tedy nezdá být optimálním postupem.

Calcif Tissue Int. 2014;94(3):311–318. doi: 10.1007/s00223-013-9812-9.

Remission Over 3 Years in Patients with Paget Disease of Bone Treated with a Single Intravenous Infusion of 5 mg Zoledronic Acid.

Devogelaer JP, Geusens P, Daci E, Gielen E, Denhaerynck K, Macdonald K, Hermans C, Vancayzeele S, Abraham I, Boonen S.

S použitím belgického registru nemocných s Pagetovou chorobou autoři zkoumali remisi nemoci během tří let u 98 osob léčených kyselinou zoledronovou v běžné praxi. Medián věku zúčastněných činil 76 let a většina z nich (60,2 %) byli muži, všichni z kavkazské etnické skupiny. Střední hodnota doby od diagnózy Pagetovy choroby dosahovala 11,5 roku. Jen malá část nemocných (5,1 %) měla Pagetovu chorobu v rodině. 32,6 % účastníků již dříve dostávalo bisfosfonáty a/nebo jinou terapii. Nejčastější lokalizace choroby na skeletu byly pánev, páteř, femur, tibie a lebka. Mezi nejčastější symptomy patřily bolesti, omezení hybnosti, kostní deformity a postih kloubů. 36,7 % pacientů trpělo současně osteoartritidou a 16,3 % osteoporózou. Během prvního roku terapie reagovalo 93,3 %, ve dvou letech 89,5 % a po třech letech 92,6 % léčených. Jsou to statisticky podobné výsledky jako v původních studiích s kyselinou zoledronovou. Během tříletého sledování došlo k relapsu u 21 nemocných, průměrně 20,7 měsíce po léčbě. 13 z nich opět dosáhlo remise ještě před koncem sledování. Relapsy neprovázela osteoartritida, osteoporóza ani jiné komorbidity. Terapie byla stejně bezpečná jako v jiných studiích. Souhrnem lze říci, že u této labilnější skupiny nemocných s Pagetovou chorobou se účinnost a bezpečnost léčby nelišila od dat získaných v originálních studiích. Uvedené nálezy jsou prvním dokumentovaným používáním kyseliny zoledronové u Pagetovy choroby v běžné denní praxi a zdůrazňují účinek a relativní bezpečnost této léčby v reálných klinických podmínkách.

Maturitas. 2014;77(3):249–254. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.11.003.

Influence of number of deliveries and total breast-feeding time on bone mineral density in premenopausal and young postmenopausal women.

Tsvetov G, Levy S, Benbassat C, Shraga-Slutsky I, Hirsch D.

Gravidita a laktace má vztah k poklesu denzity kostního minerálu (BMD). Není jasné, zda u žen dochází k plné úpravě BMD. Autoři zkoumali, jaký vliv mají gravidita, laktace či obojí na BMD premenopauzálních či časně postmenopauzálních žen.

Design studie: Rutinní vyšetření BMD podstoupilo 500 žen ve věku 35–55 let. U všech byly získány údaje o počtu porodů a době kojení; též data o menarche, menopauze, kouření, mléčných výrobcích v dietě a o jejich fyzické aktivitě. Autoři získali jejich antropometrická data a hodnoty BMD na páteři, krčku femuru a kyčli jako celku. Vztahy mezi BMD a ostatními charakteristikami účastnic byly podrobeny statistické analýze.

Výsledky: 60 % žen bylo premenopauzálních. V průměru připadalo na každou ženu 2,5 porodu, střední doba trvání kojení dosáhla 9,12 měsíce. Hodnoty BMD negativně korelovaly s věkem ($p = 0,006$) a počtem porodů ($p = 0,013$)

a pozitivně s body mass indexem ($p < 0,001$). Výsledky mnohočetné logistické regresní analýzy ukázaly, že prodloužená doba kojení, ne však počet porodů, má statisticky významný vztah k nižší BMD ($p = 0,008$). Tento vztah platil jen pro postmenopauzální ženy. Nejčastějším místem nálezu snížené BMD byla bederní páteř.

Závěry: Podle této studie může prolongované kojení mít nepříznivý vliv na denzitu kostního minerálu a zvyšovat riziko osteoporózy po menopauze.

Osteoporos Int. 2014;25(4):1401–1410. doi: 10.1007/s00198-014-2619-3.

Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis.

Cairolì E, Eller-Vainicher C, Olivieri FM, Zhukouskaya VV, Palmieri S, Morelli V, Beck-Peccoz P, Chiodini I.

Autoři se rozhodli zjistit prevalenci a faktory vedoucí k selhání léčby bisfosfonáty u žen s primární osteoporózou.

Metodika: Studie se zúčastnilo 97 dříve neléčených postmenopauzálních žen s primární osteoporózou a prodělanou zlomeninou a/nebo desetiletou pravděpodobností velké osteoporotické fraktury podle FRAX $\geq 7,5$ %. Ženy byly vyšetřeny před terapií a po jejím tříletém trvání alendronátem či risedronátem současně s přiměřenou suplementací vitamínem D. Podmínkou byla dobrá compliance. Vyšetření spočívalo v měření denzity kostního minerálu (BMD) v oblasti bederní páteře a proximálního femuru pomocí dvouenergií rtg absorpciometrie a posouzení fraktur obratlů z rtg snímku páteře. Vypočítán byl index deformity páteře (SDI). Za selhání léčby se považoval nález ≥ 2 náhodných zlomenin nepřiměřeným mechanismem a/nebo pokles BMD vyšší než minimální významná změna.

Výsledky: Selhání léčby bisfosfonáty bylo zaznamenáno u 25,8 % nemocných. Tyto ženy se od těch, které na terapii reagovaly dobře, nelišily věkem, body mass indexem, počtem roků po menopauze, rodinnou anamnézou zlomenin proximálního femuru, počtem utrpených pádů, typem užitého bisfosfonátu, plazmatickou koncentrací 25-hydroxyvitaminu D, BMD, SDI, ani hodnotou FRAX skóre při počátečním vyšetření. Selhání terapie korelovalo pouze s kuřáctvím (OR 3,22; 95 % interval spolehlivosti CI 1,10–9,50; $p = 0,034$) a počáteční aktivitou celkové alkalické fosfatázy $\geq 66,5$ U/l (OR 4,22, 95 % CI 1,48–12,01, $p = 0,007$), bez ohledu na věk, počet pádů, BMD bederní páteře a počáteční SDI.

Závěry: Na léčbu bisfosfonáty nedostatečně reagovalo 25,8 % žen s primární osteoporózou, navzdory dobré compliance a normální saturaci organismu vitamínem D. S nedostatečnou odpovědí na terapii bisfosfonáty je spojena expozice nikotinu a míra kostního obratu při horní hranici normy.

J Bone Miner Res. 2014;29(4):935–43. doi: 10.1002/jbmr.2092.

Single- and multiple-dose randomized studies of blosozumab, a monoclonal antibody against sclerostin, in healthy postmenopausal women.

McColm J, Hu L, Womack T, Tang CC, Chiang AY.

U postmenopauzálních žen byly provedeny dvě studie zaměřené na bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a farmakodynamiku jednorázové dávky či vícečetných podání blosozumabu cestou intravenózní (i.v.), nebo subkutánní (s.c.) aplikace. Zúčastnily se i ženy, které dříve nebo současně užívaly bisfosfonáty. Při těchto studiích s náhodným výběrem, jež byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované, dostaly účastnice stoupající dávky blosozumabu: jednorázově i.v. až do dávky 750 mg; jednorázově s.c. v dávce 150 mg; vícečetné podání i.v. do dávky 750 mg každé dva týdny (po dobu osmi týdnů); vícečetné podání s.c. do dávky 270 mg každé dva týdny (po dobu osmi týdnů), nebo placebo. Ke studii s jednorázovým podáním bylo zařazeno šest žen pro každou dávku (12 osob jako placebo) a až dvanáct žen pro každé rameno studie s více dávkami. Účastnice studií blosozumab velmi dobře snášely bez vedlejších účinků po jednorázové či vícečetné aplikaci do dávky 750 mg. Změny sklerostinu, N-terminálního propeptidu prokolagenu I. typu, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy, osteokalcinu, C-terminálního fragmentu kolagenu I. typu a denzity kostního minerálu (BMD) byly závislé na podané dávce, a to od jedné až po vícečetnou aplikaci do počtu pěti. Po jednorázovém blosozumabu stoupá během 85 dnů BMD bederní páteře až o 3,41 % ($p = 0,002$); po vícečetném podání až o 7,71 % ($p < 0,001$). Jak se zdá podle laboratorních ukazatelů a reakce BMD, předchází užívání bisfosfonátů nemá na účinky blosozumabu zjevný vliv. Screening odhalil u léčených protilátky proti blosozumabu, ale bez vztahu k výši dávky, způsobu aplikace či ovlivnění farmakodynamiky. Závěrem lze říci, že blosozumab je dobře snášen a má anabolické účinky na kostní hmotu. Nálezy podporují snahu o možnost využít blosozumab k anabolické terapii osteoporózy.

J Bone Miner Res. 2014;29(4):929–934. doi: 10.1002/jbmr.2110.

Calcific periarthritis as the only clinical manifestation of hypophosphatasia in middle-aged sisters.

Guañabens N, Mumm S, Möller I, González-Roca E, Peris P, Demertzis JL, Whyte MP.

Hypofosfatázie je vrozená metabolická vada způsobená inaktivační mutací genu pro tkáňově nespecifickou alkalickou fosfatázu (TNSALP). Vede k nízké aktivitě alkalické fosfatázy (ALP) v séru a hromadění substrátů enzymu, např. anorganického pyrofosfátu (PPi), což poškozuje mineralizaci kostní a zubů. Následkem je předčasná ztráta dentice a změny na kostech připomínající křivici či osteomalácii. U postižených dospělých může nadbytek PPi vést k ukládání dihydrátu kalciumpyrofosfátu (CPPD). Vzniká tak artropatie či pseudodna a zdánlivě paradoxně jsou nalézány krystaly hydroxyapatitu ve vazech a okolo kloubů, což se nazývá kalcifikující periartritida. V této práci autoři předkládají čtenářům případ tří sester ve středním věku, u nichž byla kalcifikující periartritida jedinou klinickou manifestací hypofosfatázie. Každá z žen měla v časně dospělosti opako-

vané epizody bolestí okolo ramenních kloubů, loktů, zápěstí, kyčlí nebo Achillovy šlachy. Jinak se však těšily dobrému zdraví a neměly žádné netypické stomatologické obtíže, fraktury nebo pseudofraktury. Kalcifikující depozita byla v příslušných místech zjištěna zejména pomocí ultrazvuku, ale také ověřena radiograficky. Všechny tři sestry mají nízkou aktivitu ALP v séru, hyperfosfatemii a zvýšenou sérovou koncentraci substrátu TNSALP, pyridoxal 5'-fosfátu, což je pro hypofosfatázi typické. Genetickým vyšetřením byla u nich nalezena mutace genu TNSALP, stejně tak u jejich dvou zdravých synů a matky, která nemá žádné známky ukládání CPPD ani kalcifikující artritidu, ale trpí osteoartritidou kolene. Kalcifikující artritida může tedy být jedinou komplikací hypofosfatázie u dospělých. Proto lze nález mnohočetných periartikulárních depozit hydroxyapatitu považovat za možný příznak hypofosfatázie, zejména v případě familiárního výskytu.

Eur J Endocrinol. 2014;170(5):777–783. doi: 10.1530/EJE-14-0075.

Seizures in patients with idiopathic hypoparathyroidism: effect of antiepileptic drug withdrawal on recurrence of seizures and serum calcium control.

Modi S, Tripathi M, Saha S, Goswami R.

O křečích u nemocných s idiopatickou hypoparatyreózou (IH) není dostatek informací. Autoři u těchto pacientů sledovali charakteristiku křečích, jejich subklinický výskyt a účinek vysazení antiepileptik.

Design studie: Bylo vyšetřeno 70 osob s IH. U 44 z nich proběhlo EEG s provokačními testy k zachycení subklinické křečové aktivity. Při splnění přesných kritérií (žádný záchvat v předchozích dvou letech; normální EEG záznam; kalcémie $\geq 1,8 \text{ mmol/l}$; možnost řádného sledování ještě nejméně po 9 měsících) byla antiepileptická léčba vysazena u 14 jedinců.

Výsledky: Ataku křečí prodělalo 64,3 % nemocných s IH, v 86,7 % to byly tonicko-klonické generalizované křeče. 46,7 % pacientů bylo léčeno phenytoinem; 40 % valproátem a 26,7 % karbamazepinem. Většina nemocných (69/70) neměla záchvat po $6,6 \pm 4,5$ roku. U deseti ze čtrnácti sledovaných (71,4 %) mělo vysazení antiepileptik úspěch, k záchvatu křečí nedošlo po dobu sledování $13,5 \pm 2,4$ měsíců (rozpětí 9–18). U čtyř osob musela být terapie antiepileptiky obnovena, třikrát pro nový záchvat křečí, jednou pro špatnou compliance suplementace kalcie a vitamínem D. Po vysazení antiepileptik celková kalcémie u sledovaných jedinců nastoupala z $1,9 \pm 0,19$ na $2,1 \pm 0,14 \text{ mmol/l}$ ($P = 0,004$).

Závěry: Křeče byly zastíženy u 64,3 % nemocných s IH, během sledování je bylo možno mít pod kontrolou podáváním antiepileptik a kalcia/1-alfahydroxyvitaminu D. U osob, které splnily stanovená kritéria, bylo možno v 71 % případů antiepileptika vysadit. Poté se jejich kalcémie významně zlepšila.

52. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre diagnostiku a liečbu glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy

Dátum: 28. 09. 2009
Číslo: 16874/2009-OZS

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. b) zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva toto odborné usmernenie:

Čl. I

Predmet

Toto odborné usmernenie upravuje preventívne a liečebné opatrenia pri glukokortikoidmi indukovanej osteoporóze.

Čl. II

Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza

- (1) Už po troch mesiacoch liečby glukokortikoidmi viac ako polovica pacientov rýchlo stráca kostnú hmotu a diagnostikuje sa u nich glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza. Preto je u nich nevyhnutné urýchlene aplikovať terapeutické opatrenia, ktoré sú dokonca razantnejšie, ako u postmenopauzálnnej osteoporózy.
- (2) Závažnosť straty kostnej hmoty závisí od:
 - a) veľkosti podávanej dávky,
 - b) dĺžky trvania liečby.
- (3) Za rizikovú dávku glukokortikoidov sa považuje:
 - a) kumulatívna dávka 2,7 gramov prednizónu za rok,
 - b) 7,5 a viac miligramov prednizónu za deň,
 - c) užívanie dávok uvedených v bode 1. a 2. tohto článku viac ako tri mesiace.

Čl. III

Zdravotnícke zariadenia a kompetentný zdravotnícky pracovník

Na účely tohto odborného usmernenia je:

- a) cieľové zdravotnícke zariadenie:¹⁾
 1. pracovisko ambulantnej zdravotnej starostlivosti v špecializačných odboroch endokrinológia, reumatológia alebo ortopédia,

2. pracovisko ústavnej zdravotnej starostlivosti – interné, ortopedické, reumatologické,
3. zariadenie spoločných vyšetrovacích a liečebných zložiek – laboratórium klinickej biochémie a hematológie.
- b) kompetentný zdravotnícky pracovník je lekár so špecializáciou minimálne v jednom z týchto špecializačných odborov²⁾:
 1. endokrinológia,
 2. reumatológia,
 3. ortopédia.

Čl. IV

Indikácia vyšetrovacích metód

Pacientom, ktorí sú dlhodobo liečení glukokortikoidmi, sa indikujú tieto vyšetrenia:

- a) celotelové denzitometrické vyšetrenie, ak sú pacienti liečení dávkou:
 1. viac ako 7,5 miligramov prednizónu za deň v trvaní viac ako tri mesiace,
 2. za rok 2,7 gramov (kumulatívne).
- b) laboratórne vyšetrenia, s nasledovným spektrom laboratórných parametrov:
 - 1) aa) kalcium, fosfor, alkalická fosfatáza, kreatinín v sére, bb) kalcium a fosfor v 24 h zberanom moči (prípadne ich frekvenčné exkrécie).
 - 2) sérové a močové osteomarkery:
 - aa) markery osteoresorpcie:

priečno-väzbové zlúčeniny-deopyridinolín (DPYR), C – terminálny telopeptidový fragment kolagénu typ I (CTx), N – terminálny telopeptidový fragment kolagénu typ I (NTx), C – telopeptidová priečno-väzbová doména kolagénu typ I (ICTP).
 - bb) markery osteoformácie:

kostný izoenzym alkalickej fosfatázy, osteokalcín,

Pozn.:

- ¹⁾ § 7 Zákona č. 578/2004 Z. z. o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti, zdravotníckych pracovníkoch, stavovských organizáciách v zdravotníctve a o zmene a doplnení niektorých zákonov, v znení neskorších predpisov.
- ²⁾ Príloha nariadenia vlády Slovenskej republiky č. 322/2006 Z. z. o spôsobe ďalšieho vzdelávania, sústave špecializačných odborov a certifikovaných pracovných činnosti.

pro peptidy prokolagénu typ I, parathormón v sére, 25-hydroxy vitamín D.

3) na monitorovanie liečby môže byť z uvedeného spektra použitý:

- aa) jeden marker osteoresorpcie,
- bb) kombinácia jedného markera osteoresorpcie a jedného markera osteoformácie.

Čl. V

Algoritmus liečby pri glukokortikoidmi indukovanej osteoporóze

Pre postup liečby pacientov, ktorí spĺňajú podmienku uvedenú v článku IV, odseku a, bode 1 a 2, tohto odborného usmernenia sa odporúča tento algoritmus liečby:

1. aplikovať všeobecné preventívne opatrenia podľa článku VII tohto odborného usmernenia,
 2. a) zmerať kostnú densitu;
 - ak je T-skóre (násobok štandardnej odchýlky od priemerných hodnôt normálnej mladšej zdravej populácie) v oblasti:
- I. chrbtice a femuru do mínus 2,0 SD (štandardná, smerodajná odchýlka), zopakovať meranie po roku liečby glukokortikoidmi,
 - II. chrbtice alebo femuru od mínus 2,0 SD, (vrátane mínus 2 SD) nasleduje liečba bisfosfonátmi,
 - III. femuru (krčok femuru alebo total femur) alebo v oblasti chrbtice nad mínus 2,9 SD (vrátane mínus 2,9 SD), nasleduje liečba teriparatidom.
- b) ak je dokázaná osteoporotická fraktúra (stavec, proximálny femur a predlaktie), nasleduje liečba teriparatidom.

Čl. VI

Algoritmus liečby mužov mladších ako päťdesiat rokov a premenopauzálnych žien pri glukokortikoidmi indukovanej osteoporóze

Algoritmus liečby u mužov mladších ako päťdesiat rokov a u premenopauzálnych žien je rovnaký, ako je uvedený v čl. V, ale namiesto T-skóre je potrebné hodnotiť Z-skóre (násobok štandardnej odchýlky od priemerných hodnôt osôb rovnakého pohlavia aj veku).

Čl. VII Preventívne opatrenia

Pri dlhodobej liečbe pacienta glukokortikoidmi sa odporúča dodržiavať tieto preventívne opatrenia:

- a) Podávať čo najnižšie účinné dávky glukokortikoidov a minimalizovať obdobie ich nevyhnutného podávania,
- b) vylúčiť známe rizikové faktory (uvedené v prílohe),
- c) osvojiť si fyzicky aktívny životný štýl, s primeranou expozíciou slnečného žiarenia,
- d) udržiavať Body Mass Index nad hodnotou 19 kg/m²,
- e) dopĺňať kalcium v dávke tisíc až tisícpäťsto mg denne,
- f) dopĺňať vitamín D v dávke 800 IU denne.

Čl. VIII Účinnosť

Toto odborné usmernenie nadobúda účinnosť dňa 15. 11. 2009.

Richard Raši, v. r.
minister

Príloha k odbornému usmerneniu č. 16874/2009-OZS

Rizikové faktory osteoporotickej fraktúry u pacientov s glukokortikoidmi indukovanou osteoporózou

Za rizikové faktory sú považované nasledovné:

- a) anamnéza zlomeniny krčku stehrovej kosti u matky,
- b) prekonaná zlomenina stavca, proximálneho femuru alebo predlaktia po neadekvátnej traume,
- c) Body Mass Index < 19 kg/m²,
- d) ochorenia súvisiace s osteoporózou: anorexia nervosa, malabsorpcia, primárna hyperparatyreóza, difúzne ochorenia spojiva, reumatoidná artritída, chronické zápalové ochorenia čreva, posttransplantačný syndróm, chronická renálna insuficiencia, hypertyreóza, prolongovaná imobilizácia, Cushingov syndróm, chronické hepatopatie, myeloproliferatívne ochorenia, genetické a iné metabolické ochorenia kostí,
- e) zníženie výšky o viac ako 3 cm,
- f) chronické užívanie liekov (antikoagulanciá, antiepileptiká, tyreoidálne hormóny, cytostatiká),
- g) vek: ženy nad šesťdesiatpäť rokov, muži nad sedemdesiat rokov.

Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 20. února 2015

Program:

1. Kontrola zápisu z jednání dne 4. prosince 2014: zápis schválen bez připomínek.
 2. Výbor projednal odborné a organizační zajištění Kongresu českých a slovenských osteologů, který proběhne ve dnech 10.–12. září 2015 v Brně. Příprava běží podle plánu, ustavení garanti bloků (včetně reprezentantů SOMOK), agentura jedná se sponzory
 - Závěry:**
 - Je potřeba aby agentura BPP urychleně otevřela webovou stránku kongresu, následně bude propojena s webovou stránkou SMOS.
 - Umožnit všem garantům bloků průběžný vstup do databáze zasláných abstrakt.
 3. Výbor znovu projednal tvorbu elektronických výukových materiálů na portálu CEVA-EDU a vyslovil s ní definitivní souhlas. Návrh smlouvy s finančními částkami výbor znovu projedná (případně elektronickou formou).
 4. Problematika webové stránky SMOS: výbor s poděkováním doc. Vyskočilovi a Dr. Kasalickému konstatuje výrazné zlepšení. Výbor rozhodl, že webová stránka bude plně veřejně přístupná, včetně zpráv z jednání výboru a včetně plného volného přístupu k článkům v Osteologickém bulletinu (v pdf formě).
 5. Předseda výboru připraví dopis členům SMOS, ve kterém upozorní na:
 - potřebu doplnit elektronický adresář členů SMOS,
 - inovovanou webovou stránku a její otevřenost,
 - potřebu aktivního zapojení členů SMOS do činnosti společnosti,
 - cestovní granty, které SMOS vypisuje.
 6. Doc. Vyskočil informoval o výsledcích dotazníkové akce, sledující spokojenost účastníků Konference Sekundární osteoporózy v Plzni – pozitivní ohlasy.
 7. Informace o situaci v preskripci derivátů PTH, fungujícím registru, vedeným IBA MU Brno a o připravované zprávě pro zdravotní pojišťovny. Spolu s jejím předložením se výbor pokusí rozšířit možnost preskripce Forstea mimo stávající centra na všechny odborníky s atestací z klinické osteologie.
 8. Prof. Bayer informoval o stavu Osteologického bulletinu. Díky úsilí vedoucích redaktorů se mírně podařilo naplnit číslo 1. Jako obvykle v čísle 3/2015 budou otištěna abstrakta prací z kongresu SMOS-SOMOK.
 9. Prof. Palička informoval o stavu příprav společného pracovního dne Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu a České nefrologické společnosti, který se uskuteční 10. června 2015 v Hradci Králové.
 10. Informace o dalších plánovaných akcích:
 - konference KOST v Brně dne 8. dubna 2015,
 - Bone Academy v Praze dne 27. května 2015,
 - XIX. Pracovní den klinické farmakologie dne 5. června 2015 (věnovaný „Racionální farmakoterapii kostních onemocnění“),
 - 6. Central European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis v Krakově, Polsko, 25.–26. září 2015.
 - konference KOST v Praze dne 14. října 2015.
- Informace o všech těchto akcích budou (jsou) na webové stránce SMOS.
11. Informace o společném jednání se stomatologií a stomatochirurgií k problematice osteonekrózy čelisti při léčbě bisfosfonáty nebo denosumabem, které proběhlo 14. ledna.
 12. Výbor projednal seznam pracovišť akreditovaných k přípravě uchazečů o atestaci z klinické osteologie. Seznam bude vyvěšen na webové stránce SMOS.
 13. Výbor se zabýval inovací náplně a formy atestačního programu oboru Klinická osteologie. Obor musí zůstat oborem nástavbovým, program bude vhodně upravit tak, aby odrážel změny a vývoj v oboru a byl přístupný uchazečům, kteří si v něm chtějí doplnit vzdělání.
 14. Výbor upřesnil stanovisko k indikacím vyšetření kostní minerální density. Stanovisko bude vyvěšeno na webové stránce SMOS a informačně zasláno mluvčímu VZP.
 15. Dr. Pikner podrobně připravil materiály:
 - Národní kampaň proti osteoporóze 2015–2020,
 - Sekundární prevence osteoporotických zlomenin (Fracture Liaison Services FLS) – pilotní projekt SMOS, VZP a MZ ČR,
 - Projekt primární prevence osteoporózy v populaci nad 50 let.
- Výbor konstatoval, že materiály jsou velmi dobře připraveny a souhlasil s dalším jednáním s VZP, MZ ČR a ÚZIS se snahou prosadit projekty do realizační fáze.
16. Dr. Pikner informoval o probíhajícím jednání s MZ, v rámci kterého se objevila možnost finanční podpory Světového dne osteoporózy (20. října) na českých pracovištích. Výbor pověřil Dr. Piknera dalším jednáním a prof. Bayera projednáním návrhu v ČNFO.
 17. Předseda informoval o vstřícné nabídce Nadačního fondu „Naděje pro život“ pomoci zlepšit diagnostiku a terapii metabolických chorob kostí v ČR.
 18. Společnost AMGEN vyhověla žádosti SMOS a přidělila Společnosti grant na podporu účasti na kongresech.
 19. Výbor pověřil předsedu, aby vyjádřil podporu Onkologické společnosti v jejím stanovisku k aktivitě AIFP.
 20. Výbor konstatoval, že nebyly komentáře ke znění druhé části Doporučených postupů pro léčbu pacientů po fraktuře proximálního femuru; předseda předá text Revmatologické společnosti.
 21. Výbor vzal na vědomí dvě žádosti na ukončení členství a změnu adresy dvou členů SMOS.

Příští zasedání výboru SMOS bude dne 27. května (středa) od 13:00 na obvyklém místě

Pokyny pro autory

Redakce časopisu *Osteologický bulletin* (OB) přijímá příspěvky v češtině, slovenštině nebo angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Zasláný příspěvek musí být určen výhradně pro publikaci v časopise *Osteologický bulletin* a musí být doplněn prohlášením, že nebyl a nebude zadán k uveřejnění v jiném časopise. Zároveň musí být imprimován všemi autory, kteří svým podpisem stvrdí, že souhlasí s údaji v rukopise, s jejich rozbohem a závěry. Na konci rukopisu uveďte celá jména, vědecké hodnosti a tituly všech autorů a adresy jejich pracovišť. Hlavní autor uvede navíc číslo telefonu a faxu.

Příspěvky jsou doplněny souhrnem v češtině a angličtině. Anglický překlad souhrnu může dodat autor, jinak jej zajistí nakladatelství.

Práce je po stránce obsahové a formální posuzována dvěma recenzenty a podle jejich posudku rozhodne redakční rada o přijetí či odmítnutí. O výsledku bude autor vyrozuměn písemně. Podle připomínek recenzentů může být práce vrácena autorům na doplnění, na drobné či větší úpravy či na přepracování. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy a zkrátit rukopis, uzná-li za nutné (v případě zkrácení rukopisu bude vyžádán autorův souhlas). Nevyžádané rukopisy a přílohy se nevracejí.

Zpracování rukopisu

Rukopis zasílejte redakci ve dvou exemplářích a zároveň jeho elektronickou verzi v některém ze standardních textových editorů. Je možné text zaslat elektronickou poštou nebo na příslušném médiu. To opatřete jménem autora (autorů) a názvem příspěvku. Při psaní rukopisu na počítači je třeba psát řádky plynule (tzv. „nekoněčný řádek“), tzn. klávesu ENTER stisknout pouze na konci každého odstavce. Rozlišujte znaky l (malé l) a 1 (jedna), O (velké O) a 0 (nula).

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

1. Vlastní text.
2. Souhrn s názvem práce, 3–6 klíčovými slovy, jmény autorů, názvy a adresami pracovišť autorů.
3. Seznam literatury.
4. Dokumentaci (grafy, tabulky, obrázky, schémata) v provedení použitelném pro tisk.
5. Texty k dokumentaci.

Souhrn je v současné době důležitou součástí sdělení, je obvykle jedinou informací o obsahu práce, která se ukládá do elektronických databází. Proto je třeba, aby byl při zachované stručnosti co nejvýstižnější. Články k uveřejnění v angličtině zasílejte paralelně v češtině pro kontrolu překladu. Originální práce mají být členěny do následujících kapitol:

Úvod – Materiál a metodika – Výsledky – Diskuze – Závěr

Zkracování slov, zejména v nadpisech, se nedoporučuje. Pokud se nějaký výraz v textu často opakuje a autor uzná za vhodné jej zkrátit, uvede zkratku v závorce po jejím prvním použití. Všechny zkratky použité v textu vysvětlíte na konci článku na zvláštním listu zařazeném před seznam literatury.

Odkazy na literaturu v textu uvádějte čísla normální velikosti v hranatých závorkách. Seznam literatury je třeba sestavit v chronologickém (nikoli abecedním) pořadí podle odkazů v textu a očíslovat. V textu jsou odkazy na literaturu uváděny číslem odpovídajícím číslu citace v seznamu.

Formální úprava seznamu literatury se řídí normou obvyklou v kvalitních odborných časopisech. Užívá se plné formy citací: příjmení a zkratky křestních jmen autorů, plný název citované práce v jazyce originálu, rok vydání, ročník, stránky; u monografií místo vydání, nakladatel, rok vydání a stránkový rozsah. Iniciály křestních jmen a zkratky názvu časopisu se píšou bez teček, za znaky oddělovací rok vydání, ročník a stránky se nedělá mezera.

Příklady:

Článek v časopise:

Schwartz PJ, Priori SG, Vanoli E, Zaza A, Zuanetti G. Efficacy of diltiazem in two experimental feline models of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:661–668.

(Je-li více autorů než čtyři, uveďte první tři a zkratku et al.).

Monografie:

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York; Harper and Row, 1974:406.

Kapitola z monografie:

Streeter DD Jr. Gross morphology and fiber geometry of the heart. In: Berne RM, Sperelakis N, eds. *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*. Washington, D.C.: American Physiology Society, 1979:61–112.

Práci je možno doplnit tabulkami a obrazovou dokumentací ve formě grafů, schémat, vzorců, obrázků, černobílých i barevných diapositivů či fotografií. Tyto přílohy připojte volně na konec rukopisu v pořadí podle odkazů v textu. Nadpis tabulky se píše přímo nad tabulku, u ostatních (tj. u obrazové dokumentace) se popisky a legendy píšou na samostatný list. Obrazová dokumentace musí být přiložena v dokonalém provedení (vhodném pro tisk) – tj. originály a nikoli xerokopie pérovek nebo polotónových předloh, fotografie buď v diapositivu, nebo na papíře. Všechny přílohy je třeba na zadní straně opatřit jménem prvního autora, zkratkou nadpisu práce, číslem stránky rukopisu, k níž se příloha vztahuje, a číslem, pod kterým je zmíněna v textu a pod kterým je uveden průvodní text. V textu označte místo, kam má být příloha zařazena, čtverečkem s označením přílohy (např. „obr. 1“). Totéž označení umístěte jako odkaz na přílohu do závorky v textu.

Příspěvky zasílejte na adresu redakce:

Trios, s. r. o.
redakce *Osteologického bulletinu*
Zakouřilova 142
149 00 Praha 4