

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

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

Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Klatovy

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



spol. s r.o.

Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. s r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR

pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-3778

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta

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

ze dne 9. 5. 1996.

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

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



OBSAH

PŮVODNÍ PRÁCE

- Vztah vitamínu D3 a pohlavních hormonů u pacientů s koronární chorobou srdce** **103**
A. Bednárová, Z. Zelinková, J. Payer
- Popálení a kosti (kostní změny po popálení)** **107**
R. Doleček, Z. Crkvenjaš-Němečková, L. Pleva, J. Tvrdlík, Z. Švagera
- Retrospektivně sledování léčby denosumabom u dialyzovaných pacientů** **123**
V. Spustová, J. Rosenberger, I. Lajdová, L. Wsolová

KAZUISTIKA

- Syndrom osteopetrózy – rodina s mramorovými kostmi** **130**
Š. Kutílek, T. Hála

ZPRÁVA

- Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 23. října 2015** **135**
- Actual Insight into Endocrine and Genetic Aspects of the Skeleton** **136**
I. Žofková

Obrazek na titulní straně: Colitis ulceróza, šestnáctiletý chlapec, mnohočetné kompresivní zlomeniny obratlů při léčbě kortikosteroidy [foto z archivu prof. MUDr. Milana Bayera, CSc.]

OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:

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

Associate Editor:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Klatovy

Advisory Board:

MUDr. Jan Rosa, Praha

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

Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

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

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

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

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

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

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

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

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

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

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

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

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

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

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



CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

- Relationship between vitamin D3 and sex hormones in patients with coronary artery disease** 103
A. Bednářová, Z. Zelinková, J. Payer
- Burns and bones (bone changes after burns)** 107
R. Doleček, Z. Crkvenjaš-Němečková, L. Pleva, J. Tvrdlík, Z. Švagera
- Retrospective study of denosumab treatment in dialysis patients** 123
V. Spustová, J. Rosenberger, I. Lajdová, L. Wsolová

CASE REPORT

- Osteopetrosis – a family with marble bone disease** 130
Š. Kutílek, T. Hála

NEWS

- Report from the Committee meeting of SMOS** 135
- Actual Insight into Endocrine and Genetic Aspects of the Skeleton** 136
I. Žofková

Cover page: Colitis ulcerosa, 16-years-old boy, multiple vertebral body compression fractures due to steroid treatment [foto z archivu prof. MUDr. Milana Bayera, CSc.]

Vztah vitamínu D3 a pohlavných hormonů u pacientů s koronární chorobou srdce

A. BEDNÁROVÁ, Z. ZELINKOVÁ, J. PAYER

V. interná klinika, LF UK a Univerzitní nemocnice Bratislava

SŮHRN

Bednárová A., Zelinková Z., Payer J.: **Vztah vitamínu D3 a pohlavných hormonů u pacientů s koronární chorobou srdce**

V literatúre sa objavujú správy o možnom vplyve D3 vitamínu na hladinu pohlavných hormonů u mužov, aj keď výsledky prác sú kontroverzné. Cieľom našej práce bolo porovnať hladiny pohlavných hormonů (celkový testosterón, FAI, FSH a LH) u 72 pacientů s akútnym koronárnym syndrómom, ktorí mali buď suficientné ($\geq 30 \mu\text{g/l}$), alebo insuficientné hladiny vitamínu D3 ($< 30 \mu\text{g/l}$). U všetkých pacientů s vekom klesala hladina FAI. Pacienti, ktorých hladiny D3 vitamínu boli insuficientné, mali signifikantne vyššie FSH a LH oproti pacientom so suficientnými hladinami D3 (8,04 vs 5,5 IU/l $p=0,027$, resp. 10,5 vs 6,5 IU/l $p=0,025$). Nedostatočná koncentrácia D3 vitamínu je teda asociovaná so "subklinickým" alebo "kompenzovaným" hypogonadizmom.

Kľúčové slová: vitamín D3, pohlavné hormóny, akútny koronárny syndróm

SUMMARY

Bednárová A., Zelinková Z., Payer J.: **Relationship between vitamin D3 and sex hormones in patients with coronary artery disease**

There have been some reports about possible effects of vitamin D3 on sex hormones levels in males but the results are controversial. The study compared the levels of sex hormones (total testosterone, FAI, FSH and LH) in 72 patients with acute coronary syndrome whose levels of vitamin D3 were sufficient ($\geq 30 \mu\text{g/L}$) or insufficient ($< 30 \mu\text{g/L}$). With increasing age, levels of FAI declined significantly. Patients with insufficient vitamin D3 levels had significantly higher levels of FSH and LH compared to those sufficient vitamin D3 levels (8.04 vs 5.5 IU/L, $p = 0.027$, and 10.5 vs 6.5 IU/L, $p = 0.025$, respectively). Thus, vitamin D3 insufficiency is associated with "subclinical" or "compensated" hypogonadism.

Keywords: vitamin D3, sex hormones, acute coronary syndrome

Osteologický bulletin 2015;20(3):103–106

Adresa: MUDr. Adriana Bednárová, V. interná klinika, LF UK a UNB, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: adriana.banarova@gmail.com

Došlo do redakcie: 23. 7. 2015

Prijato k tisku: 12. 11. 2015

Úvod

Vitamín D3 je steroidným hormónom, ktorého molekulu poznáme už viac ako 90 rokov. Jeho funkcia je podmienená premenou na aktívnu formu pomocou 25-OH hydroxylácie v pečeni a následnej 1-OH hydroxylácie v obličke [1]. Jeho hlavnou úlohou je udržanie sérových hladín vápnika prostredníctvom zvýšenia jeho črevnej resorpcie a regulácie kostného metabolizmu, avšak v posledných rokoch sa čoraz viac zdôrazňujú jeho pleiotrópne účinky. Nízke hodnoty 25(OH) D3 vitamínu (ďalej len D3) sú asociované s vyšším výskytom metabolického syndrómu [2,3], kardiovaskulárnymi ochoreniami [4,5] a abnormalitami reprodukčných funkcií u mužov aj u žien [6,7,8]. Existujú práce, ktoré hovoria o vplyve D3 na hladiny pohlavných hormonů u mužov [9,10], a tiež informácia, že substitúcia D3 vitamínom viedla k zvýšeniu hladín pohlavných hormonů u obéznych mužov [11]. Naopak iná prospektívna štúdia po podávaní

D3 vitamínu u mužov vzostup hladiny testosterónu neznamenala [12].

Cieľom našej práce bolo zistiť, či existuje asociácia medzi hladinou vitamínu D3 a pohlavnými hormónmi u mužov.

Subjekty a metodika

Jednalo sa o prierezovú štúdiu. Do súboru bolo zaradených 72 mužov s vekovým priemerom 68 rokov, ktorí boli prijatí na V. internú kliniku UNB s akútnou algickou formou ischemickej choroby srdca (nestabilná angina pectoris alebo NSTEMI). U daných pacientů sme stanovovali hodnoty vitamínu 25(OH) D3 chromatograficky metódou HPLC a pohlavných hormonů: celkový testosterón (ďalej testosterón), sex hormone binding globuline (SHBG), luteinizačný hormón (LH), folikulostimulačný hormón (FSH) elektrochemiluminiscenciou setmi Roche a kalkulovaný

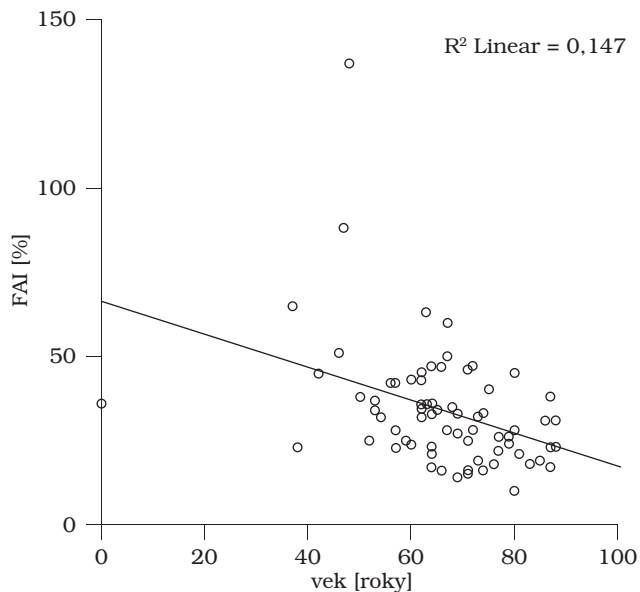
voľný androgénový index (FAI) pomocou vzorca (testosterón/SHBG x 100). Zo súboru boli vylúčení pacienti s malignitou, antiandrogénou liečbou, resp. s hormonálnou substitučnou liečbou, s cirhózou pečene a inými závažnými ochoreniami pečene (pre možné ovplyvnenie hladiny SHBG) a so suplementáciou prípravkami D3 vitamínu. Pacienti dostávali štandardnú liečbu akútneho koronárneho syndrómu, nedostávali žiadnu medikáciu, ktorá by mohla ovplyvniť výsledky hormonálnych meraní. Štatistickú analýzu sme robili pomocou SPSS systému. Analyzovali sme skupinu ako celok (72 pacientov) pomocou Pearsonovho korelačného testu a následne sme porovnali dve skupiny pacientov nepárovým T testom, ktorých hodnoty D3 vitamínu

Tabuľka 1
Priemerné merané hodnoty v celkovom súbore
72 pacientov

Meraná veličina	Priemerná hodnota ± SD (min–max)	Norma	Jednotka
vek	68 ± 12,1 (39–90)		roky
hmotnosť	90,1 ± 17,8 (70–106)		kg
D3	23,1 ± 11,9 (4–52,5)	30–80	µg/l
testosterón	13,3 ± 6,1 (1–24,1)	10–28	nmol/l
FAI	37 ± 18,5 (14–64,7)	16–102	%
FSH	9,3 ± 8,7 (1,3–45,1)	1,5–12,4	IU/l
LH	7,3 ± 6,1 (2,1–30,3)	1,7–8,6	IU/l

Skratky: D3 – 25(OH)D3 vitamín, FAI – free androgen index, FSH – folikulostimulačný hormón, LH – luteinizačný hormón

Graf 1
Negatívna korelácia medzi vekom a voľnou androgénovou frakciou (FAI)



boli v pásme suficiencie (tzn. ≥ 30 µg/l) a pacientov, ktorých hodnoty D3 boli insuficientné (< 30 µg/l). Rozdelenie hodnôt na suficientné a insuficientné bolo stanovené na základe medzinárodných odporúčaní [13], v súlade s ktorými sú aj naše laboratórne normy. Sekundárne sme stanovovali sezónnu variáciu v hodnotách testosterónu a D3.

Výsledky

Charakteristika celkového súboru je uvedená v *tabuľke 1*. V celkovej skupine sme pozorovali, že s vekom klesá signifikantne hladina FAI (*graf 1*). Okrem uvedeného zistenia sme v celkovej skupine 72 pacientov nezistili signifikantnú asociáciu medzi D3 vitamínom a pohlavnými hormónmi.

Následne sme porovnali pacientov s hodnotami D3 v pásme suficiencie ($n = 20$) a insuficiencie ($n = 52$) vychádzajúc z úvahy, že na to, aby D3 vitamín mohol mať vplyv na hladinu pohlavných hormónov, musí jeho hodnota dosiahnuť aspoň spodnú hranicu normy. Vymedzenie normálnych a patologických hodnôt pre všetky sledované parametre je znázornené v *grafe 2* a priemerné hladiny pohlavných hormónov u D3 suficientných a insuficientných pacientov sú v *tab. 2*. Z *tabuľky 2* vyplýva, že porovnávané skupiny sa nelíšili signifikantne vo veku ani hmotnosti a že mali veľmi podobné priemerné hladiny celkového testosterónu a FAI. Naopak priemerné hodnoty FSH a LH u pacientov s insuficientnou hladinou D3 vitamínu boli signifikantne vyššie ako u pacientov so suficientnými hladinami D3 (8,04 vs 5,5 IU/l $p = 0,027$, resp. 10,5 vs 6,5 IU/l $p = 0,025$).

V rámci stanovenia sezonality hladiny D3 a testosterónu sme zistili tendenciu k vyšším hodnotám celkového testosterónu v letných mesiacoch (máj – október), ktorá však nebola štatisticky signifikantná (*graf 3*), hodnoty D3 prekvapivo nevykazovali sezonalitu.

Diskusia

V našej práci sme analyzovali špecifickú skupinu pacientov v súvislosti so štandardným širším hormonálnym skríningom, ktorý realizujeme v rámci skúmania vzťahu pohlavných hormónov ku kardiovaskulárnemu riziku. Mnoho veľkých prospektívnych štúdií publikovaných v posledných rokoch poukazuje na nízke hodnoty celkového alebo voľného testosterónu u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami [14].

Z výsledkov práce vyplýva, že u starších mužov s prirúčajúcim vekom klesala hodnota FAI na rozdiel od celkového testosterónu. Toto pozorovanie je v súlade s faktom, že hladina celkového testosterónu nemusí u starších mužov nutne klesať, čo je dané vzostupom hladiny SHBG. Preto aj podľa amerických odporúčaní v prípade hraničných hodnôt celkového testosterónu a klinickom podozrení na hypogonadizmus je vhodnejšie stanoviť voľný testosterón alebo FAI [15].

Druhým zistením našej práce bolo, že D3 insuficientní pacienti majú hladiny FSH a LH zvýšené. Uvedené výsledky sú v súlade s výsledkom "European Male Ageing Study", kde deficit vitamínu D3 bol asociovaný so zvýšenými hodnotami LH pri normálnom testosteróne – s tzv. "kompenzovaným hypogonadizmom". V uvedenej práci analyzovali

hladiny pohlavných hormonů a D3 vitamínu u 3 369 v komunitě žijících mužů s věkovým rozpětím 40–79 rokov v 8 európskych centrách [9]. Zistili signifikantný vzťah medzi nedostatkom D3 vitamínu a sekundárnym a “kompenzovaným” hypogonadizmom (nízke LH a testosterón, resp. normálny testosterón a zvýšené LH). Zvýšené hodnoty FSH a LH u D3 insuficientných pacientov sú prejavom hypofýzy stimulovať semenníky k adekvátnej produkcii testosterónu.

Vplyv D3 vitamínu na pohlavné hormóny podporujú viaceré experimentálne štúdie, ktoré potvrdzujú prítomnosť receptorov pre vitamín D3 (VDR) a enzýmov metabolizujúcich D3 v tkanivách hypofýzy [16] a samčieho pohlavného systému. VDR boli v experimentálnych štúdiách dokázané v jadrách spermií [17,18], v nadsemenníkoch, seminálnych vezikulách a prostate [19]. V laboratórnych podmienkach u myši, ktorým bola geneticky zamedzená expresia VDR, sa vyvinul hypergonadotropný hypogonadizmus [20].

Klinické dáta sú zatiaľ limitované. Okrem vyššie uvádzanej “European Male Ageing Study” [9] sa problematike venuje aj LURIC štúdia. Z nej boli publikované dáta, ktoré skúmali vzťah vitamínu D3 a hladiny testosterónu u 2 299 mužů s priemerným vekom 62 ± 11 rokov [10]. U daných mužů bola pozorovaná pozitívna korelácia medzi hodnotami celkového testosterónu, SHBG, FAI a hladinou 25(OH)D3. Okrem toho autori pozorovali sezónnu variabilitu v hladinách 25(OH)D3 a testosterónu s vrcholom na konci leta a s najnižšími hladinami na jar. Výsledky však mohla skresliť skutočnosť, že pacienti v nej zaradení, mali vysoké kardiovaskulárne riziko (80 % malo koronárnu chorobu srdca).

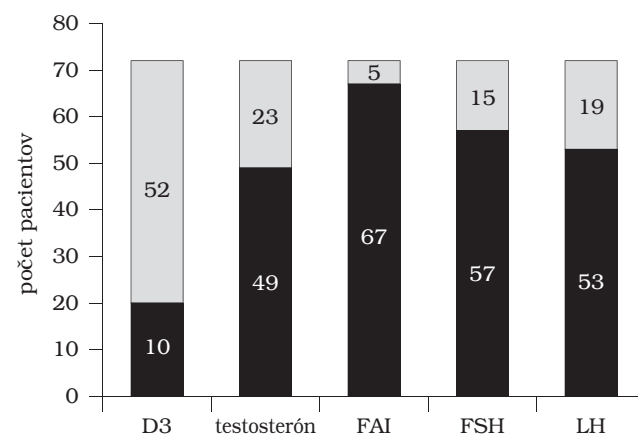
Autori Pilz a kol. v malej štúdií reportovali zvýšenie hladín celkového testosterónu po ročnej suplementácii 25(OH)D3 vitamínom v dávke 3 332 IU denne u 31 mužů [11]. Hoci bola asociácia signifikantná, nedostatkami práce okrem malej vzorky pacientov bol aj fakt, že pacienti boli zaradení do programu redukcie hmotnosti, čo mohlo mať podstatne významnejší vplyv na hladinu testosterónu ako samotná liečba D3 vitamínom.

Iná recentne publikovaná práca naopak vzostup testosterónu po podávaní rôznych dávok D3 vitamínu (600, resp.

1 200, resp. 2 000 IU denne) spolu u 184 pacientov nezaznamenala [12].

Uvádza sa aj vplyv vitamínu D3 na spermogram. Blomberg a kol. dokázali signifikantnú pozitívnu koreláciu vitamínu D3 s progresívnou motilitou spermií u 300 náhodne z populácie vybraných mužů [21]. Naopak v inej štúdií bol pozorovaný trend klesajúceho počtu spermií a percenta morfoloicky normálnych spermií pri stúpajúcich hladinách D3 vitamínu. Uvedený trend však vymizol v modeli multivariantej analýzy zohľadňujúcom charakter a trvanie základnej reprodukčnej choroby, fajčenie samotných pacientov a ich matiek v gravidite a iných faktorov [22]. Foresta a kol. demonštrovali, že u pacientov s nízkym počtom spermií je podstatne nižšia expresia enzýmu CYP2R1 kódujúceho 21 – hydroxylázu a taktiež nižšie sérové hladiny vitamínu D3 oproti zdravým kontrolám [23]. V ďalšej štúdií podávanie syntetického derivátu D3 (elocalcitolu) 121 mužom po do-

Graf 2
Rozdelenie meraných hodnôt na fyziologické a patologické (černá – fyziologické, šedá – patologické)



Skratky: D3 – 25(OH)D3 vitamín, FAI – free androgen index, FSH – folikulostimulačný hormón, LH – luteinizačný hormón

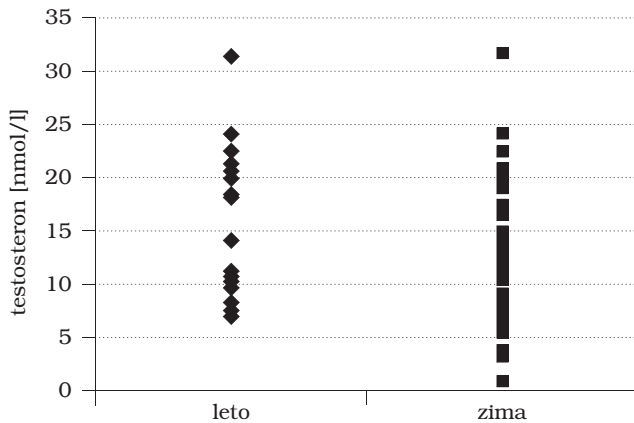
Tabuľka 2
Priemerné merané hodnoty v súbore D3 suficientných a D3 insuficientných pacientov

Meraná veličina	D3 suficientní pacienti (n = 20)	D3 insuficientní pacienti (n = 52)	Jednotka	Signifikantnosť p
	Priemer ± SD (min–max)	Priemer ± SD (min–max)		
vek	66,5 ± 12,5 (39–83)	70,1 ± 11,7 (44–90)	roky	ns
hmotnosť	93,4 ± 14,1 (72–106)	90,3 ± 16,2 (70–95)	kg	ns
testosterón	13,4 ± 6,5 (6,2–24,1)	13,2 ± 5,9 (1–24,1)	nmol/l	ns
FAI	34 ± 13,6 (23,5–64,7)	34,12 ± 20,9 (14–62,6)	%	ns
FSH	5,5 ± 5,2 (1,3–21,7)	8,04 ± 9,6 (2,2–45,1)	IU/l	0,027
LH	6,6 ± 2,3 (2,9–10)	10,5 ± 6,9 (2,1–30,3)	IU/l	0,025

Skratky: D3 – 25(OH)D3 vitamín, FAI – free androgen index, FSH – folikulostimulačný hormón, LH – luteinizačný hormón

Graf 3

Sezonalita hladin testosteronu (leto: máj–október,
zima: november–apríl)



bu 3 mesiacov významne znižovalo hladinu interleukínu 8 v ejakuláte vytvárajúc podmienky pre lepšiu kvalitu spermogramu [24].

Zdá sa, že vitamín D3 zohráva významnú úlohu aj v ženskom reprodukčnom systéme. Štúdie poukazujú na asociáciu nízkeho D3 vitamínu so syndrómom polycystických ovárií [25,26,27,28], naopak pozitívna korelácia bola zaznamenaná medzi hladinami D3 u žien a úspešnosťou in vitro fertilizácie [29]. Nejasný vzťah je medzi hladinami D3 u žien a výskytom endometriózy. Sú správy o pozitívnej korelácii D3 v sére a rozsahom endometriózy [30], ale naopak aj o regresií endometriotických ložísk pri liečbe D3 vitamínom v animálnych štúdiách [31].

Čo sa týka porušenej sezonality hladín 25(OH)D3 v našom súbore, za možné vysvetlenie považujeme skutočnosť, že sa jednalo o špecifickú skupinu pacientov s recentne prekonaným koronárnym syndrómom, kde samotná choroba, resp. pobyt v nemocnici s ňou spojený, mohol narušiť štandardnú sezonalitu prítomnú u zdravej populácie.

Záver

Naša práca poukazuje na inverznú asociáciu hladiny gonadotropínov a D3 vitamínu v sére v súlade so svetovou literatúrou. Analyzovali sme špecifickú skupinu pacientov po prekonaní AKS, čo môže byť negatívom, ale aj pozitívom práce. Podľa našich informácií vzťah 25(OH) D3 vitamínu a pohlavných hormónov v takejto skupine nebol zatiaľ analyzovaný. Dokázaná asociácia môže signalizovať celkovo nízke hladiny steroidných hormónov u pacientov s koronárnou chorobou srdca, na druhej strane ponúka otázku, či by potenciálna suplementácia D3 viedla k úprave hypogonadizmu. Z doteraz publikovaných prác nemožno jednoznačne povedať, či je hypogonadizmus a nízke hladiny D3 vitamínu v kauzálnej súvislosti, alebo len odrazom nízkej koncentrácie steroidných hormónov u pacientov trpiacich chronickými ochoreniami. Viac prác ako na experimentálnej, tak aj klinickej úrovni bude potrebných pre objasnenie tejto problematiky.

Literatúra

- Payer J, Killinger Z et al. Osteoporóza, Herba 2012; 1. vydanie: str. 50–53.
- Vitezova A, Zillikens C, van Herpt T et al. Vitamin D status and metabolic syndrome in the elderly: the Rotterdam Study. *Eur J Endocrinol* 2014; pii: EJE-14-0580.
- Brazdilova K, Dlesk A, Koller T et al. Vitamin D deficiency – a possible link between osteoporosis and metabolic syndrome. *Bratisl Lek Listy* 2012;113(7): 412–416.
- Pilz S, Dobnig H, Winkhofer-Roob B et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2008;17:1228–1233.
- Pilz S, März W, Wellnitz B et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008.
- Taheri M, Modarres M, Abdollahi A. 189 the effect of vitamin D supplementation on anti-mullerian hormone levels in reproductive-age women. *Reprod Fertil Dev* 2014;27(1):185–186.
- Chang EM, Kim YS, Won HJ et al. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(7):2526–2532.
- Hammoud AO, Meikle AW, Peterson CM et al. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J Androl* 2012;14(6): 855–859.
- Lee DM, Tajar A, Pye SR et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2012;166(1):77–85.
- Wehr E, Pilz S, Boehm BO et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(2):243–248.
- Pilz S, Frisch S, Koertke H et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011;43(3):223–225.
- Hejibol AC, Oosterwerf M, Schroten NF et al. Vitamin D supplementation and testosterone concentration in male human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015.
- Holick F, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Endocrine Society* 2011; p 4.
- Payer J, Baňárová A. Vplyv testosterónu na kardiovaskulárne ochorenia u mužov. *Vnitř Lek* 2010;56(7):702–708.
- Bhasin S. et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes. *Compendium of Clinical Practice Guidelines* 2009; s. 28–46.
- Pérez-Fernandez R, Alonso M, Segura C et al. Vitamin D receptor gene expression in human pituitary gland. *Life Sci* 1997;60(1):35–42.
- Corbett ST, Hill O, Nangia AK. Vitamin D receptor found in human sperm. *Urology* 2006;68:1345–1349.
- Aquila S, Guido C, Perrotta I et al. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete. *Journal of Anatomy* 2008;213:555–564.
- Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Human Reproduction* 2010;25:1303–1311.
- Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology* 2000;141: 1317–1324.
- Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Human Reproduction* 2011;26:1307–1317.
- Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP et al. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertility and Sterility* 2011;95:1000–1004.
- Foresta C, Strapazzon G, De Toni L et al. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;96:E646–E652.
- Tiwari A. Elocalcitol, a vitamin D3 analog for the potential treatment of benign prostatic hyperplasia, overactive bladder and male infertility. *IDrugs: the Investigational Drugs Journal* 2009;12:2040–3410.
- Wehr E, Pilz S, Schweighofer N et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2009;161:575–582.
- Ngo DT, Chan WP, Rajendran S et al. Determinants of insulin responsiveness in young women: impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. *Nitric Oxide* 2011;25:326–330.
- Hahn S, Haselhorst U, Tan S et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2006;114:577–583.
- Figurová J, Dravecká I, Petříková J et al. Vitamín D a metabolický syndróm u žien so syndrómom polycystických ovárií. *Forum Diabeticum* 2014; 3(3):143–148.
- Ozkan S, Jindal S, Greenfield K et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2009;94:1314–1319.
- Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murose S et al. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Human Reproduction* 2007;22:2273–2278.
- Yildirim B, Guler T. 1- $\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase. *Postgrad Med* 2014;126(1):104–110.

Popálení a kosti (kostní změny po popálení)

R. DOLEČEK, Z. CRKVENJAŠ-NĚMEČKOVÁ, L. PLEVA, J. TVRDÍK, Z. ŠVAGERA

¹Popáleninové a Traumatologické centrum, Ústav laboratorní diagnostiky, FN Ostrava;

²Katedra informatiky, Přírodovědecká fakulta, Ostravská univerzita

SOUHRN

Doleček R., Crkvenjaš-Němečková Z., Pleva L., Tvrđík J., Švagera Z.: **Popálení a kosti (kostní změny po popálení)**

Opakovaně byla popsána osteoporóza po popálení. Hlavním cílem práce bylo sledovat během roku 7krát 28 různých ukazatelů u skupiny 73 popálených (12 Ž, 61 M), ve dnech 1-7-14-28-56-½ roku-rok a zjistit, které ukazatele by se mohly podílet na vzniku osteoporózy, při povšechném katabolismu při odezvě akutní fáze (OAF) po popálení, která může být i přehnaná. Zatím o té „přehnanosti“ odezvy nejsou jednoznačná kritéria, i když se její existence zdá být nejednou zřejmou.

Půl roku až celý rok byly významně vysoké ukazatele kostní resorpce CTX, NTX, PHP, DPD, částečně i kyselé fosfatázy. Řadu týdnů byly vysoké hladiny katabolického interleukinu-6, IL-10 byl jen týden po popálení nepatrně zvýšený. U mužů došlo k poklesu anabolismu v důsledku významného několikátýdenního snížení testosteronu, dihydrotestosteronu, f-testosteronu. U mužů i žen byl přechodně významně snížený DHEA-S. Po popálení významně klesají hodnoty ionizovaného Ca (iCa) a celkového Ca (tCa) v krvi, u iCa pokles déle trvá. PTH měl, kromě výjimek, celkem normální hodnoty. U zemřelých po popálení však byly jeho hodnoty často velmi vysoké. Po popálení postupně stoupají hodnoty ukazatelů „anabolismu“: alkalických fosfatáz (ALP), osteokalcinu, IGF 1, deacyl ghrelinu. U popálených jsou na začátku vysoké hladiny 17β-estradiolu, u kortizolu jsou hladiny jen při horní hranici normálu, za přítomnosti některých extrémně vysokých i nízkých hodnot. Volný kortizol v moči byl vysoký po řadu týdnů. Průměrné hladiny kalcidiolu (25OH vit. D) byly nižší než normální, u řady jedinců nízké.

Byl zjištěn významný rozdíl řady ukazatelů po popálení (POP) a po polytraumatu (TRAU). Po TRAU byl velmi vysoký PTH, vysoký blokující IL-10, menší pokles iCa i tCa, nižší 17β-estradiol. Vzestup ALP byl u TRAU vyšší. OAF zřejmě občas „přestřelí“ ve své odezvě, což by mohlo i poškodit popáleného. Léčebně nutno uvažovat o použití anabolik, pokusit se snížit přehnanou OAF (proto připomenuto dřívější příznivé podávání neuroplegické směsi M2), po popálení podat vitamín D3.

Klíčová slova: popáleniny, kost, hormony, kostní metabolismus

SUMMARY

Doleček R., Crkvenjaš-Němečková Z., Pleva L., Tvrđík J., Švagera Z.: **Burns and bones (bone changes after burns)**

Osteoporosis following burns has been repeatedly reported. The main objectives were to monitor 28 various markers in a group of 73 burnt patients (12 females, 61 males) on 7 occasions throughout a year (Days 1, 7, 14, 28, 56, 183 and 365), and to determine which markers could contribute to the development of osteoporosis, with general catabolism in acute phase response (APR) that may be excessive. So far, there are no clear criteria for such excessiveness although it has been repeatedly shown to exist.

For six to twelve months, bone resorption markers such as CTX, NTX, PHP, DPD and, partly, acid phosphatase were significantly increased. For several weeks, the levels of catabolic interleukin-6 were increased; IL-10 was slightly increased for only a week after burns were sustained. Males had a decrease in anabolism resulting from a significant decrease in testosterone, dihydrotestosterone and f-testosterone lasting for several weeks. Both males and females had a temporary significant decrease in DHEA-S. Following burns, the levels of ionized calcium (iCa) and total calcium (tCa) in blood are significantly lower, with the decreased lasting for longer in case of iCa. The concentrations of PTH were relatively normal, with exceptions noted. In those who died after sustaining burns, however, the concentrations were often very high. Following burns, the levels of “anabolism” markers gradually rise such as alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin, IGF-1 and des-acyl ghrelin. Initially, burn patients typically have high levels of 17β-estradiol; cortisol levels are close to the upper limit of the normal range, with some extremely high as well as low levels being present. Urinary free cortisol was high for several weeks. The mean levels of calcidiol, or 25 (OH)D, were lower than normal, and low in many individuals.

There was a significant difference in many markers following burns and polytrauma. After polytrauma, PTH was very high, blocking IL-10 was high, both iCa and tCa were less reduced, and 17β-estradiol was lower. There was a high increase in ALP in polytrauma. Apparently, APR is sometimes excessive which might even cause harm to the burnt patient. In treatment, anabolics should be considered; an attempt to reduce the excessive APR should be made (successful administration of the neuroplegic mixture M2 in the past should be therefore remembered); and vitamin D3 should be administered following burns.

Keywords: burns, bone, hormones, bone metabolism

Osteologický bulletin 2015;20(3):107-122

Adresa: Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc., Popáleninové a Traumatologické centrum, Ústav laboratorní diagnostiky, FN Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba, e-mail: profrajkodol@seznam.cz

Došlo do redakce: 15. 12. 2014

Přijato k tisku: 5. 5. 2015

Úvod

Před více než 50 lety bylo publikováno doma i v zahraničí několik prací o osteoporóze až osteonekróze a též o tzv. Sudeckově atrofii po popáleninách [1–6]. Zaujalo nás nyní popálení našeho nemocného s následnou těžkou difúzní osteoporózou a nefrolitiázou [3], mechanismus jejího vzniku byl do jisté míry vysvětlitelný zjištěným téměř tři měsíce trvajícím hyperkortikalizmem.

HB, 16letý chlapec, utrpěl při výbuchu vařiče popálení 57 % povrchu těla, velkou většinou III°. Sledovali jsme u něho přes 200 dnů denní vylučování močí nadledvinových 17-ketosteroidů (17-KS) a 17-hydroxykortikosteroidů (17-OHCS). Téměř tři měsíce byly jeho 17OHCS výrazně zvýšené. Za ¾ roku se objevila u chlapce levostranná nefrolitiáza a během jejího vyšetřování byla zjištěna i závažná difúzní osteoporóza skeletu (pánve, L páteře, končetin). Šlo již o obraz hypertrofické atrofie. Byly značně prořídle trámece spongiózy, kompakta nebyla výrazněji ztenčená. V roce 1993 Klein a spol. [7] publikovali práci „**Kostní nemoc u popálených**“ [7].

Po traumatu, včetně popálení, lze rozeznat **příznaky z léze** (např. lokální problémy s popálenou kůží, vznik keloidu, hnisání) a **příznaky z reakce** (odezva organismu na lézi a její možné následky). „Klasickou“ endokrinní odezvu na trauma, převážně na úrovni kůry nadledvin, popsali před více než 60 lety H. Selye jako „**Všeobecný adaptační syndrom**“ (General Adaptation Syndrome) [8]. V posledních 30 letech se popisuje podstatně složitější „**Odezva akutní fáze**“, Acute Phase Response (OAF) (*obr. 1, 2, tabulka 1*) [9,10] na úrovni řady hormonů, cytokinů, různých dalších ukazatelů [9–15]. Jaschke a spol. vtipně uvádějí [12], že OAF je kaskádou událostí, které přispívají k hypermetabolismu a katabolismu substrátů.

Tabulka 1

Přehled činnosti interleukinu-6
(Jawa et al. J Intens Care Med 2011;26:3–12)

Odezva akutní fáze (OAF)

Osa hypotalamus – hypofýza – nadledviny

Horečka

Vylučování hormonů

Zrání buněk imunitního systému a jejich aktivace

Tvorba imunoglobulinů B buňkami

Proliferace a diferenciacie T buněk

Hemostáza

Výdej trombocytů megakaryocyty

Hematopoéza

Aktivace endoteliálních buněk

Diferenciacie neuronů

Proliferace keratinocytů

Hypertrofie srdečního svalu

Aktivace osteoklastů

Dnes i ty nejnovější renomované učebnice o léčbě popálených [16,17] ve svých textech líčí skutečně celou kaskádu událostí, která vzniká po popálení a nespokojí se jen s poznámkami o klasických endokrinních změnách, které byly zachyceny např. v knize o endokrinologii termálního traumatu, o endokrinní odezvě na „akutní nemoc“ [18,19]. Opakovaně bylo zjištěno, že po větším popálení celá řada ukazatelů může přetrvávat v patologických hodnotách (zvýšených nebo snížených) i více měsíců, i po zhojení popálených ploch [18,20]. Některé z těchto ukazatelů mohou patřit, a skutečně i patří, mezi markery osteoresorpce, jiné mohou podporovat povšechný katabolismus (např. kortizol, interleukin-6), další mohou snižovat anabolické pochody (např. nízké hladiny testosteronu). Katabolicky jistě také může působit povšechné snížení pohybu popáleného na lůžku. Příliš intenzivní a příliš dlouho trávající odezva na trauma (popálení) by mohla i poškodit organismus příliš velkou „mobilizací“ jeho „energetických rezerv“, přílišným katabolismem různých substrátů. Vtipně to vyjádřil G. Pincus (1954) větou, že „Železní muži letectva jsou ti, kteří nejméně reagují na stres.“ [21] – zřejmě i nejlépe přežívají.

V endokrinologické ambulanci jsme dlouhodobě sledovali několik mužů po závažném popálení, které mělo za následek vznik osteopenie až osteoporózy. Stav se většinou po mnoho měsíců trávající léčbě zlepšil, až upravil.

Cíl práce

Cílem naší práce bylo sledovat dostatečně dlouho u větší skupiny popálených řadu různých ukazatelů odezvy jejich organismu na popálení, včetně OAF, a pokusit se odhadnout, které z těch ukazatelů by mohly případně nejvíce postihovat kostní tkáň, a zda by bylo možné zde příznivě zasáhnout, včetně pokusu tlumit „přehnanou“ odezvu organismu. Stav kostí byl současně sledován denzitometricky, jak u **kostí trabekulárních (spongiózních)**, tak u **kortikálních**, tj. byly měřeny lumbální obratle a „krčky“ femorů.

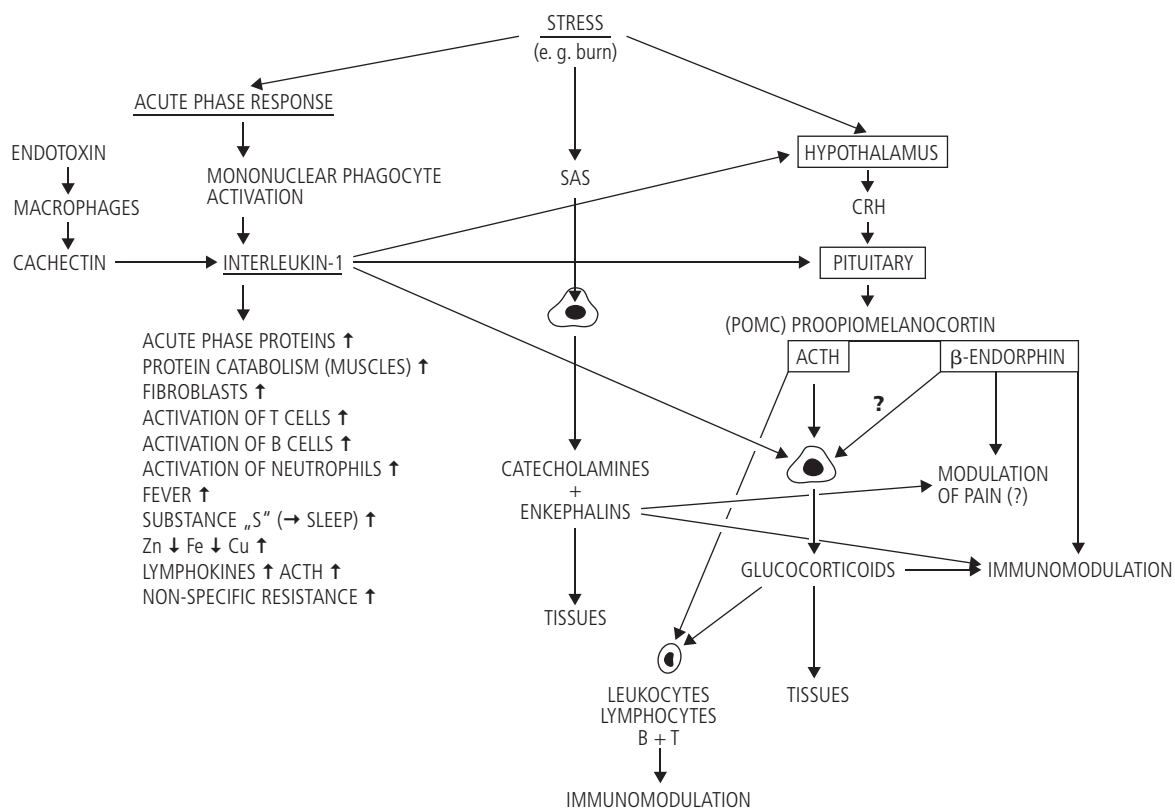
Pacienti a metody

Soubor představovalo 73 popálených, z toho 12 žen a 61 mužů, kteří byli všichni hospitalizováni na Popáleninovém centru Fakultní nemocnice v Ostravě (FNO). Průměrný věk popálených ($x \pm SD$) byl 43 ± 16 (16 až 78 let), průměrný **BI (Index Popálení, Burn Index)** byl 27 ± 14 (8 až 78). Závažnost popálení se určovala podle BI (1 % popáleného povrchu II° znamenalo ½ bodu, 1 % III° celý bod), podle případných komplikací popálení (např. popálení dýchacích cest, šok po popálení, současný úraz).

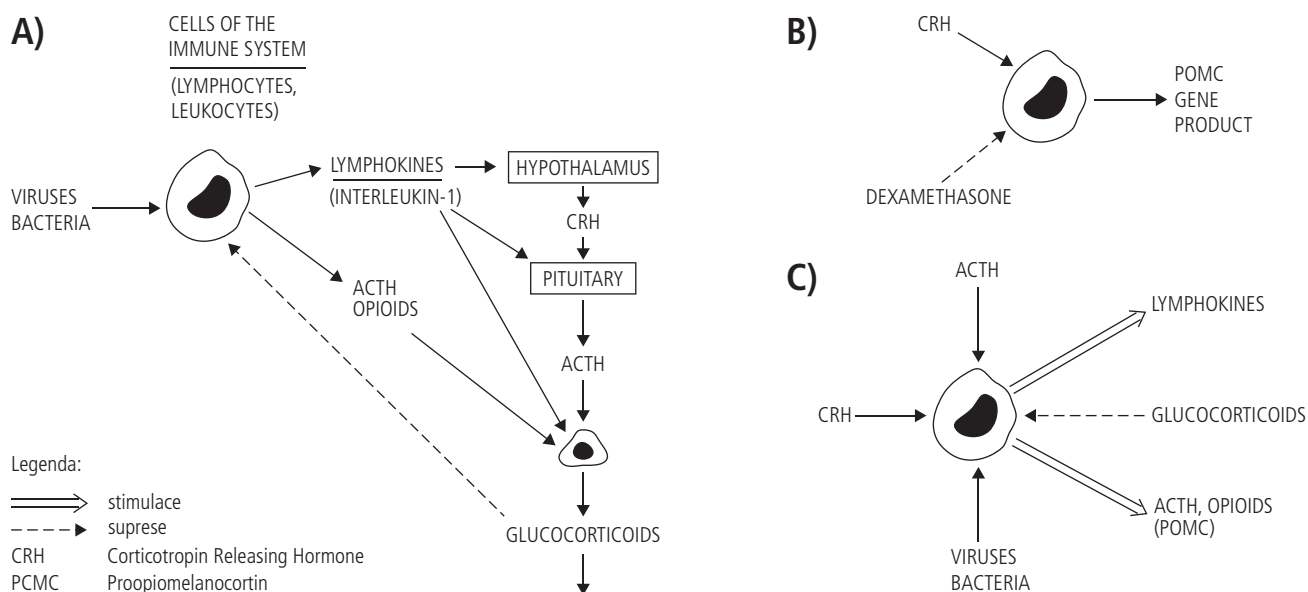
Etická komise FNO schválila celý výzkumný projekt.

Odběry krve a moče k vyšetření se uskutečňovaly ve dnech 1 – 7 – 14 – 28 – 56 – ½ roku – rok. Většina popálených má tedy sedm výsledků u každého sledovaného ukazatele. Den 1 byl den popálení, kdy byl nemocný obvykle přijat do nemocnice. Časový plán odběrů se celkem dodržoval. Počet vyšetřených popálených nicméně postupně klesal, protože někteří odmítali ke konci sledování další vyšetření za kratší hospitalizace (např. za ½ roku nebo za rok), nebo jinak nebyli k dispozici. Pochopitelně ne všichni popálení měli provedena vyšetření všech 28 ukazatelů.

Obr. 1
Zjednodušené schéma odezvy na STRES po popálení a jeho spojení s odezvou akutní fáze (OAF), SAS – sympato-adrenální systém [dle 9], CRH – Corticotropin Releasing Hormone



Obr. 2
„Dialog“ mezi endokrinním a imunitním systémem v rámci OAF [dle 9];



Tabulka 2
Normální rozsah hodnot hormonů a sledovaných látek, zkratky (od r. 2000)

TESTO	Testosterone [nmol/l]	Muži Ženy	10,5 0,3	42 3,0
fTESTO	Free Testosterons (pmol/l)		31	94
DTH	Dihydrotestosteron (pmol/l)		900	2 800
17βES	17β-Estradiol (pmol/l)	muži	30	170
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron sulfát (μmol/l)		2	12
CORT, KORT	Kortizol (nmol/l)		50	650
PTH	Parathormon (pg/ml)		10	68
T3	Trijodtyronin (nmol/l)		1,1	2,7
FT 4	Volný tyroxin (pmol/l)		9	15
TSH	Tyreotropní hormon (μU/l)		1	8
STH	Růstový hormon (HGH) (ng/ml)		0,1	5
IGF 1	Insulin Like Growth Factor (μg/l)		80	450
tCa	celkové kalcium (mmol/l)		2,1	2,65
iCa	Ionizované kalcium		1,1	1,3
iP	Anorganický fosfát (mmol/l)		0,65	1,6
ACP, KF	Kyselé fosfatázy (nkat/l)		0	100
ALP	Alkalické fosfatázy (μkat/l)		0,7	2,1
OC	Osteokalcin (μg/l)		8	27
Kalcidiol	250H vit D (μg/l)		9,5	46
	250 vit D (nmol/l)		50	100
DPD	Deoxypyridinolin (nmol/mmol kreat.)		2,3	7,4
PHP	Prolyl-Hydroxyprolin (μmol/mmol kreat.)		6,9	10,2
CTX	C-Telopeptid (nmol/l)		0,34	4,43
NTX	N-Telopeptid (nmol/mmol kreat.)		3	63
PICP	C-Terminal propeptid prokolagen I (μg/l)		69	167
IL-6	Intereukin-6 (ng/l)		0	11
IL-8	Intereukin-8 (ng/l)		0	70
IL-10	Intereukin-10 (ng/l)		0	10
sIL-2R	Solubilní IL-2 Receptor (kU/l)		223	710
TNF	Kachektin (ng/l)		0	8
ADIPONCT	Adiponektin (mg/l)		5	10
LEPTIN	Leptin (ng/ml)		4	11
DGHRELIN	Desacyl Ghrelin (fmol/l)		75	125*/
OPG	Osteoprotegerin (pmol/l)		1,8	6,4
RANKL	sRANKL (pmol/l)		299	381
CRP	C Reactive Protein (mg/l)		0	7

*/ podle údajů distributora kitů

Nemocní, kteří v době sledování zemřeli, byli vyřazeni ze souboru. Ke statistickému zpracování dat byl užit softwarový produkt NCSS (Hintze, 2012) [22]. Kromě popisných charakteristik uvedených v tabulkách je časová závislost sledovaných hodnot ukázána i grafickou formou krabicových grafů (boxplotů) na obrázcích. Na svislé ose je použito logaritmické měřítko. V obrázcích čísla kurzivou dole znamenají počet vyšetřených dvojic hodnot v párovém porovnání

s prvním měřením Wilcoxonovým testem a znaky – nebo + znamenají, že se jedná o významný rozdíl snížení nebo zvýšení oproti první hodnotě. Údaj – nebo + je významnost $p < 0,05$; ++ nebo --- $p < 0,01$, +++ nebo ---p $< 0,001$. Výsledky testosteronu, f-testosteronu, DHT (dihydrotestosteronu) a 17β-estradiolu se vztahují pouze na muže.

Tabulka 2 uvádí používané jednotky při měření různých ukazatelů a jejich **normální referenční rozmezí**.

Tabulka 3

Přehled hodnot testosteronu (nmol/l), f testosteronu (pmol/l), DHT (pmol/l) a 17 β -estradiolu (pmol/l) JEN U MUŽŮ a DHEA-S (μ mol/l) u všech pacientů během roku po popálení

Veličina	n	prům.	SD	min.	max.	pod	v normě	nad
TESTO1	41	2,96	2,27	0,22	8,51	100 %	0 %	0 %
TESTO2	41	3,63	3,74	0,13	16,72	93 %	7 %	0 %
TESTO3	44	8,90	8,48	0,1	41,2	66 %	34 %	0 %
TESTO4	40	14,7	7,97	0,1	34,4	25 %	75 %	0 %
TESTO5	16	19,7	9,51	8,36	41,8	13 %	88 %	0 %
TESTO6	27	17,7	8,43	5,22	38,9	19 %	81 %	0 %
TESTO7	26	18,6	7,77	1,82	34,8	12 %	88 %	0 %
fTESTO1	10	10,6	5,02	5	18,2	100 %	0 %	0 %
fTESTO2	10	11,3	8,17	1,2	28,3	100 %	0 %	0 %
fTESTO3	13	24,7	18,46	1,9	68,7	77 %	23 %	0 %
fTESTO4	13	32,3	18,93	0,5	75,4	46 %	54 %	0 %
fTESTO5	12	41,1	10,11	23,9	60,9	17 %	83 %	0 %
fTESTO6	13	47,8	18,61	23,6	80,6	23 %	77 %	0 %
fTESTO7	12	46,3	16,95	10,6	69,6	8 %	92 %	0 %
DHT1	15	345	226	96	751	100 %	0 %	0 %
DHT2	17	344	273	123	1 214	94 %	6 %	0 %
DHT3	19	614	465	87	1 851	79 %	21 %	0 %
DHT4	20	925	736	101	2 487	55 %	45 %	0 %
DHT5	10	1 287	1 074	274	3 652	50 %	40 %	10 %
DHT6	18	1 464	740	529	3 144	22 %	72 %	6 %
DHT7	15	1 825	1 447	730	5 231	20 %	67 %	13 %
17 β ES1	30	201,7	109,3	15	411	7 %	30 %	63 %
17 β ES2	29	176,8	100,6	41	405	0 %	55 %	45 %
17 β ES3	33	141,8	63,4	26	310	3 %	70 %	27 %
17 β ES4	32	132,4	51,7	15	268	3 %	81 %	16 %
17 β ES5	9	104,4	42,3	45	156	0 %	100 %	0 %
17 β ES6	18	99,6	36,9	24	169	6 %	94 %	0 %
17 β ES7	21	98,4	54,3	15	232	5 %	81 %	14 %
DHEAS1	42	5,65	3,80	0,11	18,13	12 %	83 %	5 %
DHEAS2	43	4,63	3,61	0,76	16,4	28 %	65 %	7 %
DHEAS3	46	4,24	2,72	0,51	11,07	24 %	76 %	0 %
DHEAS4	44	5,30	3,72	0,42	16,52	23 %	73 %	5 %
DHEAS5	11	4,32	3,47	0,34	12,31	18 %	73 %	9 %
DHEAS6	25	5,71	3,68	0,96	16,18	8 %	84 %	8 %
DHEAS7	28	5,52	3,54	0,8	15,97	11 %	82 %	7 %

Odběry krve pro **laboratorní vyšetření** byly provedeny vždy nalačno do zkumavek Sarstedt (SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Germany). Pro potřeby stanovení byla krev odebírána do zkumavek obsahujících lithium heparinát jako antikoagulant nebo do zkumavek bez přísad. Materiál byl zpracován standardním způsobem. Sérum nebo plazma byly získány centrifugací v chlazené centrifuze (4 °C, 2 500 g, 6 minut). Byly stanoveny koncentrace následujících látek: celkový vápník, kreatinin, fosfáty, kyselá fosfatáza a albumin fotometricky a C reaktivní protein imunoturbidimetricky (AU 2700, Beckman Coulter, Inc., Brea, CA) a 17 β -estradiol radioimunoanalýzou (Orion Diagnostica, Espoo, Finland). Koncentrace inzulinu podobného růstového faktoru (IGF-1), dihydrotestosteronu (DHT), dehydroepiandrosteron sulfátu (DHEA-S), růstového hormonu (STH) byly

změřeny metodami s využitím izotopového značení (Immunotech, Beckman Coulter, ČR). Testosteron a volný testosteron byly stanoveny metodou radioimunoanalýzy (Siemens, s. r. o., Praha, ČR).

Koncentrace intaktního parathormonu (iPTH: parathormon 1–84 se 44,8 % zkříženou reaktivitou s fragmentem 7–84), interleukinu 6 (IL-6), interleukinu 10 (IL-10), interleukinu 8 (IL-8) a receptoru pro interleukin 2 (IL-2R) byly stanoveny metodou enzymoimunoanalýzy na přístroji Immulite 2000 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, NY, USA). Koncentrace 25-OH-vitamínu D byly stanoveny metodou chemiluminiscenční imunoanalýzy na přístroji Centaur XP (Siemens Medical Solutions Diagnostics, NY, USA). Koncentrace leptinu, adiponektinu, neacylovaného ghrelinu, osteoprotegerinu (OPG) a ligandu receptoru akti-

Tabulka 4

Hladiny kyselých fosfatáz (nkat/l), DPD (nmol/mmol kreat), PHP ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreat), CTX (nmol/l), NTX (nmol/mmol kreat) během roku po popálení (M & Ž)

Veličina	n	prům.	SD	min.	max.	pod	v normě	nad
KF1	47	121	65	43	356		53 %	47 %
KF2	42	130	91	53	510		52 %	48 %
KF3	49	134	74	61	376		47 %	53 %
KF4	48	117	72	52	350		63 %	38 %
KF5	12	156	100	80	378		50 %	50 %
KF6	26	90	23	45	131		65 %	35 %
KF7	33	89	22	34	138		79 %	21 %
DPD1	13	9,9	8,8	2,9	37	0 %	46 %	54 %
DPD2	11	20,1	18,6	3,2	52,5	0 %	27 %	73 %
DPD3	13	23,5	17,7	9	69,4	0 %	0 %	100 %
DPD4	13	35,7	42,7	3,7	147	0 %	23 %	77 %
DPD5	12	31,1	39,6	5,6	141	0 %	33 %	67 %
DPD6	10	15,8	19,4	3,4	68,6	0 %	40 %	60 %
DPD7	9	5,7	2,6	2,9	10,3	0 %	78 %	22 %
PHP1	13	16,9	11,3	7,6	42,1	0 %	38 %	62 %
PHP2	10	38,9	29,9	4,7	109	0 %	10 %	90 %
PHP3	13	38,5	17,7	17,5	69,4	0 %	0 %	100 %
PHP4	13	41,0	35,8	3,5	147	15 %	0 %	85 %
PHP5	12	37,5	36,6	6,8	141	8 %	0 %	92 %
PHP6	10	23,9	18,3	9,3	68,6	0 %	20 %	80 %
PHP7	9	11,3	6,2	2	20,1	11 %	44 %	44 %
CTX1	24	6,32	5,43	0,87	20,3	0 %	50 %	50 %
CTX2	22	9,76	6,09	2,53	23,08	0 %	32 %	68 %
CTX3	26	10,00	6,76	1,84	30,97	0 %	19 %	81 %
CTX4	25	8,26	6,72	1,85	34,34	0 %	28 %	72 %
CTX5	2	2,49	1,90	1,15	3,83	0 %	100 %	0 %
CTX6	21	4,97	3,15	1,39	13,1	0 %	52 %	48 %
CTX7	21	6,17	3,84	1,8	17,11	0 %	38 %	62 %
NTX1	31	135	111	26	520	0 %	39 %	61 %
NTX2	33	192	132	26	571	0 %	12 %	88 %
NTX3	31	215	185	12	804	0 %	13 %	87 %
NTX4	32	145	141	21	764	0 %	28 %	72 %
NTX5	13	112	83	24	284	0 %	31 %	69 %
NTX6	14	95	60	17	221	0 %	36 %	64 %
NTX7	14	72	41	30	161	0 %	50 %	50 %

vátoru nukleárního faktoru- κB (sRANKL), propeptidu prokolagenu typu I (PICP), zesíťovaného N-telopektidu kolagenu typu I. byly měřeny metodou enzymoimunoanalýzy pomocí kitů firmy Biovendor – Laboratorní medicína, a. s., (Brno, ČR) na přístroji DSX (Dynex Technologies, USA). Metodou elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy na přístroji Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) byly měřeny hodnoty C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (CTX = BetaCrossLaps) a N-terminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP). Osteokalcin byl nejdříve stanovován chemiluminiscenční imunoanalýzou na přístroji Immulite 2000, později elektrochemiluminiscenční imunoanalýzou na přístroji Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Volný T3 (FT3), volný T4 (FT4), tyreotropin (TSH), protilátky proti tyreoglobulinu

(Anti-TG), protilátky proti tkáňové peroxidáze (Anti-TPO), prostatický sérový antigen (PSA), kortizol byly stanoveny chemiluminiscenční imunoanalýzou na přístroji DxI 800 (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA). Koncentrace prolylhydroxyprolinu byla stanovena metodou kapalínové chromatografie [23].

Analýzy založené na fotometrickém principu vykazovaly variační koeficienty do 5 %. Analýzy založené na imunochemickém principu vykazovaly variační koeficienty do 15 %.

Výsledky

Výsledky jsou uvedeny ve formě tabulek a obrázků (box-plotů). Písmeno **n** v tabulkách udává počet vyšetřených, pak

Tabulka 5

Hladiny parathormonu, PTH (pg/ml), celkového a ionizovaného kalcia (tCa a iCa v mmol/l), anorganického fosfátu (iP v mmol/l) a Interleukinu-6, IL-6 (ng/l) během roku po popálení (M & Ž)

Veličina	n	prům.	SD	min.	max.	pod	v normě	nad
PTH1	54	42,8	33,7	5	202	2 %	89 %	9 %
PTH2	54	26,6	19,4	3	118	4 %	94 %	2 %
PTH3	58	21,1	15,7	3	66	21 %	79 %	0 %
PTH4	47	21,0	12,8	3	65	15 %	85 %	0 %
PTH5	32	22,7	12,8	3	47	9 %	91 %	0 %
PTH6	31	36,7	20,2	7	89	6 %	87 %	6 %
PTH7	21	42,7	22,7	16	99	0 %	90 %	10 %
tCa1	52	2,08	0,15	1,78	2,51	62 %	38 %	0 %
tCa2	49	2,17	0,13	1,89	2,4	35 %	65 %	0 %
tCa3	53	2,28	0,17	1,91	2,79	9 %	89 %	2 %
tCa4	45	2,35	0,18	1,8	2,65	4 %	96 %	0 %
tCa5	23	2,37	0,18	2,02	2,77	9 %	87 %	4 %
tCa6	29	2,41	0,14	2,17	2,63	0 %	100 %	0 %
tCa7	33	2,37	0,17	1,65	2,61	3 %	97 %	0 %
iCa1	35	0,98	0,12	0,54	1,14	91 %	9 %	0 %
iCa2	42	1,06	0,11	0,84	1,5	74 %	24 %	2 %
iCa3	45	1,11	0,13	0,78	1,6	53 %	42 %	4 %
iCa4	47	1,11	0,15	0,88	1,91	45 %	53 %	2 %
iCa5	35	1,11	0,09	0,92	1,27	54 %	46 %	0 %
iCa6	32	1,11	0,11	0,88	1,44	38 %	59 %	3 %
iCa7	32	1,13	0,07	0,88	1,25	31 %	69 %	0 %
iP1	43	1,16	0,37	0,44	2,29	7 %	84 %	9 %
iP2	43	1,34	0,30	0,29	2,1	2 %	79 %	19 %
iP3	46	1,39	0,25	0,93	1,99	0 %	78 %	22 %
iP4	43	1,32	0,33	0,56	1,91	2 %	74 %	23 %
iP5	12	1,25	0,33	0,78	1,87	0 %	83 %	17 %
iP6	26	1,17	0,27	0,63	1,67	4 %	92 %	4 %
iP7	31	1,07	0,22	0,55	1,52	3 %	97 %	0 %
IL61	21	75,8	116,4	2,2	389		33 %	67 %
IL62	19	70,1	66,5	1,5	250		32 %	68 %
IL63	23	41,9	59,2	3,3	209		57 %	43 %
IL64	22	36,4	94,0	1,5	400		64 %	36 %
IL65	20	20,0	55,8	1,5	254		75 %	25 %
IL66	7	4,5	5,1	2	16		86 %	14 %
IL67	3	2,0	0,0	2	2		100 %	0 %

přichází **průměr** a **SD** (směrodatná odchylka), minimální (**min**) a maximální (**max**) hodnota skupiny. Pak počet procent hodnot **pod normální hranicí**, dále procento počtu **hodnot v normálním** rozmezí, jako poslední je počet v procentech **hodnot nad normálními**. Při sledování hodnot v tabulkách je nutné porovnávat nalezené hodnoty s normálními hodnotami v *tabulce 2*.

Na boxplotech (krabicových grafech) je „dno“ krabice na úrovni dolního kvartilu, „víko“ na úrovni horního kvartilu a vodorovná čára uvnitř „krabice“ je v úrovni mediánu.

Tabulka 3 a boxplot 3 (obr. 3) uvádí sedm získaných hodnot během jednoho roku testosteronu, „volného“ (free) f-testosteronu, dihydrotestosteronu (DHT) a 17 β -estradiolu jen u mužů, u DHEA-S (dehydroepiandrosteron sulfátu) u mužů i žen (M & Ž). Druhá a třetí hodnota DHEA-S se

významně liší ($p < 0,01$ a $p < 0,05$) od hodnoty první. Vysoce významný je výskyt procenta nízkých hodnot testosteronu (TESTO), f-testosteronu (fTESTO) a DHT u popálených mužů v prvních týdnech po traumatu. Zrovna tak je vysoké procento vysokých hodnot u 17 β -estradiolu u MUŽŮ v den popálení i za 7 dnů.

Tabulka 4 a boxplot 4 uvádí sedm získaných hodnot během jednoho roku u pěti ukazatelů kostní resorpce kyselého fosfatázy (KF), DPD, PHP, CTX a NTX. Jistě velmi významný je vysoký a dlouho trvající výskyt nadnormálních hodnot všech ukazatelů kromě části výsledků KF. U NTX nadměrně vysoké průměrné hodnoty (všech 7) trvaly po celý rok.

Tabulka 5 a boxplot 5 uvádí sedm získaných hodnot během jednoho roku u parathormonu (PTH), tCa, iCa, iP a in-

Tabulka 6
Porovnání nemocných po popálení a po traumatu – dvouvýběrový Wilcoxonův test během roku u kortizolu, iCa, DHT, PTH, ALP (M & Ž)

Variables	POPÁL			TRAUMATA			dvouvýb. Wilcoxon	
	n	Průměr	sm. odch.	n	Průměr	sm. odch.	p	směr
KORT1	47	413,89	252,82	70	692,96	378,18	0,0000	+++
KORT2	47	623,87	631,07	63	495,95	233,04	0,4375	
KORT3	51	450,12	248,19	47	542,4	333,68	0,0485	+
KORT4	50	398,42	159,73	35	517,63	519,29	0,6233	
iCa1	35	0,98	0,12	55	1,08	0,13	0,0002	+++
iCa2	42	1,06	0,11	52	1,09	0,08	0,0221	+
iCa3	45	1,11	0,13	38	1,1	0,13	0,4449	
iCa4	47	1,11	0,15	29	1,17	0,1	0,0007	+++
DHT1	15	345	226,33	38	698,53	382,79	0,0010	++
DHT2	17	343,94	273,14	33	324,82	296,21	0,6303	
DHT3	19	613,79	464,91	25	384	323	0,0717	
DHT4	20	925,15	736	24	537,83	375,99	0,1314	
PTH1	54	42,78	33,72	79	117,89	120,31	0,0000	+++
PTH2	54	26,56	19,43	68	54,34	52,64	0,0000	+++
PTH3	58	21,09	15,73	51	65,84	143,41	0,0010	++
PTH4	47	21,04	12,79	35	35,63	45,8	0,5024	
ALP1	46	1,48	0,76	55	1,14	0,56	0,0072	--
ALP2	46	1,93	1,32	53	1,95	1,53	0,8579	
ALP3	50	1,99	1,1	41	4,33	2,73	0,0000	+++
ALP4	46	2	1,54	32	3,98	2,15	0,0000	+++

Tabulka 7
Porovnání nemocných po popálení a po traumatu (jen muži) – dvouvýběrový Wilcoxonův test u testosteronu a 17β-estradiolu

Variables	POPÁL			TRAUMATA			dvouvýb. Wilcoxon	
	n	Průměr	sm. odch.	n	Průměr	sm. odch.	p	směr
TESTO1	41	3,0	2,3	59	9,3	4,9	0,0000	+++
TESTO2	41	3,6	3,7	52	4,3	5,2	0,7865	
TESTO3	44	8,9	8,5	37	7,4	6,8	0,4369	
TESTO4	40	14,7	8,0	29	13,7	9,1	0,3248	
17βES1	30	201,7	109,3	66	61,4	49,2	0,0000	---
17βES2	29	176,8	100,6	54	127,4	110,5	0,0074	--
17βES3	33	141,8	63,4	38	122,5	66,3	0,0642	
17βES4	32	132,4	51,7	28	139,0	79,6	0,5885	

terleukinu-6 (IL-6). Kromě dvou ojedinělých maximálních hodnot PTH (202 a 118 pg/ml), jsou všechny jeho průměrné hodnoty normální, nejvyšší jeho hodnoty, i když normální jsou hodnota 1 a 7. Nápadný je výskyt v procentech nízkých hodnot kalcia po popálení, obzvláště iCa. Během roku průměrné hodnoty PTH významně klesaly, ke konci stoupaly. Významně stoupaly oproti první nízké hodnotě i hodnoty tCa, iCa i iP. Nápadný a déle trvající je značný vzestup

IL-6 po řadu týdnů. IL-10 první den **po popálení** byl $6,6 \pm 5,2$ ng/l, sedmý den $10,7 \pm 9,7$ (n = 16 a 14), první a druhý den **po traumatu** tyto hodnoty byly $101,9 \pm 128,9$ ng/l a $13,7 \pm 26,3$ ng/l (n zde bylo 69 a 50). Pokud se neuvede jedna extrémní hodnota 189 ng/l, je průměr $9,8 \pm 8,9$. Tento rozdíl mezi popálením a polytraumatem byl obrovský, i když SD u traumatu byla vysoká, pro veliký rozptyl hodnot. Je to **další veliký rozdíl mezi popálením a traumatem**.

Tabulka 8
Hladiny IGF 1 ($\mu\text{g/l}$), osteokalcinu, OC ($\mu\text{g/l}$), alkalických fosfatáz, ALP ($\mu\text{kat/l}$), deacyl ghrelinu (fmol/l)
během roku po popálení (M & Ž)

Veličina	n	prům.	SD	min.	max.	pod	v normě	nad
ALP1	46	1,48	0,76	0,3	4,3	7 %	83 %	11 %
ALP2	46	1,93	1,32	0,4	9,1	2 %	74 %	24 %
ALP3	50	1,99	1,1	0,6	5,9	2 %	66 %	32 %
ALP4	46	2	1,54	0,6	10,2	2 %	80 %	17 %
ALP5	14	1,71	0,54	1,1	2,8	0 %	71 %	29 %
ALP6	32	1,64	0,57	0,5	2,9	3 %	81 %	16 %
ALP7	31	1,74	0,43	0,93	2,8	0 %	87 %	13 %
OC1	35	7,9	6,0	1,4	25,8	63 %	37 %	0 %
OC2	33	12,0	10,1	1,3	59	45 %	52 %	3 %
OC3	37	13,9	12,8	1	67,4	41 %	49 %	11 %
OC4	38	17,8	13,7	1	62,2	32 %	47 %	21 %
OC5	14	11,7	7,6	3,4	32,8	36 %	57 %	7 %
OC6	24	19,1	11,6	4,7	54,1	17 %	63 %	21 %
OC7	28	20,4	12,7	3,5	58,3	18 %	64 %	18 %
IGF1	34	159	95	31	536	18 %	79 %	3 %
IGF2	33	196	122	30	602	15 %	79 %	6 %
IGF3	34	266	160	48	740	6 %	79 %	15 %
IGF4	34	283	173	40	836	6 %	85 %	9 %
IGF5	0							
IGF6	15	285	138	103	597	0 %	93 %	7 %
IGF7	24	265	136	92	583	0 %	83 %	17 %
DGhrelín1	7	100	121	2	355	58 %	28 %	14 %
DGhrelín2	7	137	110	5	348	29 %	29 %	42 %
DGhrelín3	8	211	237	31	734	25 %	25 %	50 %
DGhrelín4	8	237	229	37	694	25 %	12 %	63 %
DGhrelín5	8	228	239	20	768	25 %	12 %	63 %
DGhrelín6	4	121	141	6	303	50 %	0 %	50 %
DGhrelín7	1	161		161	161	0 %	0 %	100 %

Jako doplněk k *tabulce 5* je *tabulka 6*, která ukazuje další **významné rozdíly** odezvy organismu **po popálení (POPÁL)** a **po polytraumatu (TRAUMA)**. Velmi značný rozdíl je mezi hodnotami PTH, které jsou u polytraumat velmi významně vyšší nežli po popálení, po kterém je zase významně nižší iCa. Hodnota ALP po popálení významně, ale méně, stoupá než po polytraumatech. Vzestup kortizolu v den 1 je významně ($p < 0,001$) vyšší po polytraumatech, než po popálení. Další doplněk k *tabulce 5* je *tabulka 7*, která ukazuje signifikantní rozdíl v chování 17β -estradiolu mezi popálenými a polytraumaty. 17β -estradiol je u polytraumat významně ($p < 0,001$ a $p < 0,01$) nižší než u popálených. Při tom je hladina f-testosteronu v den popálení významně nižší ($p < 0,001$) nežli u polytraumat.

Tabulka 8 a *boxplot 6* uvádějí hodnoty alkalických fosfatáz (ALP), osteokalcinu (OC), IGF 1 (Insulin Like Growth Factor 1) a Deacyl Ghrelinu (DGhrelinu). U ALP i IGF jejich první hodnoty po popálení nevybočují z normálních hodnot, nicméně významně stoupají. Podobně významně stoupají velmi nízké první hodnoty OC po popálení. I když je počet vyšetřených hodnot DGhrelinu malý, i tyto hodnoty významně ($p < 0,05$) po popálení stoupají.

Tabulka 9 a *boxplot 7* uvádějí hodnoty DHEA-S a kortizolu (CORT), hormony štítné žlázy T3 a FT4. Hodnoty kortizolu jsou v průměru normální při horní hranici, obsahují ale řadu nejen extrémně vysokých (až 2 780 nmol/l), ale i extrémně nízkých (až pouhých 21 nmol/l) hodnot (viz i *tabulka 6*). Průměrné hodnoty T3 jsou první týden (hlavně první den) po popálení velmi nízké, pak významně stoupají k zcela normálním hodnotám. Podobně se chová i FT4, který z nízké normální hodnoty stoupá během roku na zcela normální hodnoty.

Tabulka 10 a *boxplot 8* uvádějí hodnoty interleukinu-6 (IL-6), IL-8, IL-10 (vše jako ng/l) a sIL-2R(kU/l) během roku po popálení (M & Ž). Průměrné vysoké hodnoty IL-6 přetrvávají po vážných traumatech popálení po dobu více týdnů, IL-8 jsou po běžných traumatech v průměru v mezích normy. IL-10 po popálení obvykle nestoupá, po běžných traumatech ano. sIL-2R průměrně zvýšené až vysoké hodnoty po dobu 56 dnů po závažných traumatech.

Jak ukazuje *tabulka 10* a *boxplot 8* jsou zvýšené až vysoké hodnoty IL-6 přítomny po dobu dvou měsíců po popálení, po závažných úrazech, s veškerými jejich metabolickými účinky. Hodnoty IL-6 dramaticky stoupají, objeví-li se něja-

Tabulka 9

Přehled hodnot kortizolu (nmol/1), DHEA-S (μmol/1), celkového trijodtyroninu, T3 (nmol/1) a volného tyroxinu, FT4 (pmol/1), mužů i žen (M & Ž)

Veličina	n	prům.	SD	min.	max.	od	v normě	nad
DHEAS1	42	5,65	3,80	0,11	18,13	12 %	83 %	5 %
DHEAS2	43	4,63	3,61	0,76	16,4	28 %	65 %	7 %
DHEAS3	46	4,24	2,72	0,51	11,07	24 %	76 %	0 %
DHEAS4	44	5,30	3,72	0,42	16,52	23 %	73 %	5 %
DHEAS5	11	4,32	3,47	0,34	12,31	18 %	73 %	9 %
DHEAS6	25	5,71	3,68	0,96	16,18	8 %	84 %	8 %
DHEAS7	28	5,52	3,54	0,8	15,97	11 %	82 %	7 %
KORT1	47	414	253	30	1 068	4 %	81 %	15 %
KORT2	47	624	631	45	2 780	2 %	72 %	26 %
KORT3	51	450	248	27	1 757	4 %	88 %	8 %
KORT4	50	398	160	21	868	4 %	90 %	6 %
KORT5	14	403	108	201	601	0 %	100 %	0 %
KORT6	30	434	110	171	623	0 %	100 %	0 %
KORT7	26	436	154	214	942	0 %	92 %	8 %
T31	33	0,95	0,33	0,37	1,85	70 %	30 %	0 %
T32	33	1 110	0,36	0,51	1,84	55 %	45 %	0 %
T33	33	1,44	0,44	0,48	2,35	27 %	73 %	0 %
T34	33	1,71	0,43	0,81	2,42	6 %	94 %	0 %
T35	0							
T36	21	1,73	0,41	1,05	2,55	5 %	95 %	0 %
T37	16	1,55	0,28	0,97	1,94	13 %	88 %	0 %
FT41	36	11,58	2,43	8,1	17,1	0 %	92 %	8 %
FT42	36	13,44	2,53	9,3	18,3	0 %	72 %	28 %
FT43	36	13,74	2,25	9,2	18,3	0 %	78 %	22 %
FT44	35	13,26	1,54	10,4	16,2	0 %	89 %	11 %
FT45	0							
FT46	20	14,13	2,35	10,3	18,9	0 %	65 %	35 %
FT47	21	14,57	1,85	11,7	19,2	0 %	71 %	29 %

ká závažná komplikace (např. krvácení do zažívacího systému). Jeho náhle vzniklé velmi vysoké hodnoty po různých traumatech se nejednou objevují premortálně, jako zoufalý pokus o záchranu života. Nejednou v doprovodu vysokých hodnot PTH, TNF α , kyselých fosfatáz (KF), případně kortizolu, nízkého kalcia (ŠM, 18 letý, po velmi těžkém traumatu, umírá ve stejný den – měl IL-6 > 1 000 ng/l, TNF α 40 ng/l, KF 479 nkat/l, PTH 622 pg/l při tCa 1,68 a iCa 0,97 mmol/l). IL-6 je velmi citlivým ukazatelem přítomnosti stresu. sIL-2R významně stoupá po popálení, po větších úrazech, po 2.–3. týdnu, na začátku nejen jako projev odezvy akutní fáze, ale i jako projev stoupající infekce, imunitní odezvy. IL-6 podporuje odbourávání kostní tkáně – jinými slovy podporuje, urychluje vznik osteoporózy. Stavby po závažných traumatech, popáleních, možná že i závažné stresové situace dlouhého trvání, dlouhodobé horečky, mohou touto cestou poškodit kosti nemocného. IL-10 je do jisté míry pokládán za „anabolický“ interleukin, tlumí odezvu na trauma – u popálení, ale většinou v průměru nestoupá. Proč?

Tabulka 11 uvádí hodnoty „volného kortizolu“ v moči u skupiny a) méně a b) více závažně popálených podle BI. Rozdíl je velmi výrazný – hodnoty BI do 20 mají nejen niž-

ší hodnoty volného kortizolu, ale i tyto hodnoty se mnohem rychleji vrací k normě, nežli hodnoty u popálených s BI \geq 20. I u této skupiny sledovaných byly zjištěny i krajně extrémní hodnoty (maximálně 2 179 nmol/24 hod.). Jinak normální hodnoty jsou 28 až 208 nmol/24 hod.

Tabulka 12 uvádí hodnoty 250H vit. D (kalcidiolu) v séru u jiné skupiny popálených. Normální hodnoty jsou podle dřívější původní laboratorní metody 10–45 μg/l. Průměrné hodnoty byly zcela normální, ale řada hodnot některých popálených byla i velmi nízká.

Při **denzitometrickém vyšetření** (HOLOGIC 2000) došlo k významnému poklesu BMD u L 1–4 ($p < 0,01$) po ½ roce (vyšetřeno 45 popálených). Po roce (vyšetřeno 36 popálených) došlo k podobnému poklesu ($p < 0,01$). Na krčku femoru (Total) k podobnému průměrnému (vyšetřeno 33 popálených) poklesu došlo jen po celém roce ($p < 0,05$), ne za ½ roku.

Diskuze

Po popálení klesají u mužů velmi významně anabolicky působící hodnoty testosteronu, f-testosteronu, DHT, a to

Tabulka 10
Hladiny interleukinu-6, IL-6 (ng/l), IL-8 (ng/l), IL-10 (ng/l), sIL-2R (kU/l) během roku po popálení (M & Ž)

Veličina	n	prům.	SD	min.	max.	od	v normě	nad
IL61	21	75,8	116,4	2,2	389		33 %	67 %
IL62	19	70,1	66,5	1,5	250		32 %	68 %
IL63	23	41,9	59,2	3,3	209		57 %	43 %
IL64	22	36,4	94,0	1,5	400		64 %	36 %
IL65	20	20,0	55,8	1,5	254		75 %	25 %
IL66	7	4,5	5,1	2	16		86 %	14 %
IL67	3	2,0	0,0	2	2		100 %	0 %
IL81	14	31,9	36,5	6	150		93 %	7 %
IL82	12	24,4	18,8	3,5	63		100 %	0 %
IL83	15	26,3	22,3	7	76		87 %	13 %
IL84	15	17,2	14,0	3,5	43		100 %	0 %
IL85	10	18,7	29,3	3,5	98		90 %	10 %
IL86	9	12,5	13,1	6	46,7		100 %	0 %
IL87	6	12,2	7,0	7,5	26		100 %	0 %
IL101	16	6,6	5,2	3,5	22		88 %	13 %
IL102	14	10,7	9,8	3,5	36		64 %	36 %
IL103	17	6,7	7,0	3,5	32		88 %	12 %
IL104	18	6,7	7,8	3,5	30		89 %	11 %
IL105	17	4,5	3,2	3,5	16		91 %	6 %
IL106	12	4,4	3,0	3,5	14		92 %	8 %
IL107	7	3,5	0,0	3,5	3,5		100 %	0 %
sIL2R1	14	865	584	411	2 601	0%	64 %	36 %
sIL2R2	13	1 177	553	560	2 345	0%	15 %	85 %
sIL2R3	17	1 062	407	465	2 110	0%	18 %	82 %
sIL2R4	17	1 130	829	397	3 800	0%	35 %	65 %
sIL2R5	15	917	630	440	2 631	0%	67 %	33 %
sIL2R6	9	620	260	393	1 281	0%	89 %	11 %
sIL2R7	7	683	155	528	921	0%	57 %	43 %

nejvíce DHT, kde je ještě po 56 dnech 50 % jeho hodnot POD dolní hranicí normálu (tabulka 3). A při tom DHT představuje enzymaticky upravenou účinnou část testosteronu v tkáních. Anabolicky působící DHEA-S klesá významně u mužů i žen, oproti průměrné výchozí normální hodnotě v den úrazu, ve dni 7 a 14. Není jasné, jak působí u popálených mužů vysoké hodnoty 17 β -estradiolu po popálení, zda anabolicky, na odolnost organismu (imunologické působení), nebo jsou snad spíše projevem neschopnosti nadledvin zvýšit produkci kortizolu. Vysoké hladiny 17 β -estradiolu byly přítomny i u starých žen po popálení, jejich vysoké hladiny nápadně **stoupaly** premortálně u některých popálených mužů, nejednou spolu s krajně vysokými hodnotami kortizolu, někdy i PTH, IL-6, CTX, DPD, velmi nízkým T3 (nepublikováno). Byl to zřejmě „poslední pokus“ popáleného organismu, zřejmě s masivní odezvou OAF, při hledání záchrany, za masivní odezvy nejrůznějších částí organismu.

Tabulka 4 ukazuje 1/2 roku až celý rok významně zvýšené až vysoké hodnoty ukazatelů osteoresorpce (CTX, NTX, PHP, DPD), opakovaně zvýšené hodnoty i kyselých fosfatáz (KF). Nicméně při tom stoupají i do jisté míry ukazatelé anabolizmu ALP, OC, IGF 1 (tabulka 8). Stoupá i desacyl

ghrelin (DGhrelín), který spolu s ghrelinem má významnou roli při zajišťování energetické rovnováhy organismu. Sám DGhrelín tuto vlastnost údajně nemá, ale pravděpodobně se s ghrelinem doplňuje [24–34].

Tabulka 5 neukazuje po popálení masivní vzestupy PTH, které jsou významně přítomny po polytraumatech. Následkem toho je nejspíše i podstatně nižší a déle trvající nízká hodnota iCa po popálení v porovnání s polytraumaty. Co rozlišuje v tom smyslu popálení od polytraumat? Vysoké hladiny PTH u polytraumat mohly zajišťovat zřejmě i vyšší hladiny iCa i tCa. Výrazný pokles iCa i tCa po popálení, po traumatech vůbec, je zřejmě následkem zvýšené přítomnosti (vstupu) kalcia v buňkách a nesouvisí se ztrátami kalcia močí, stolicí, potem a povrchem popálených ploch. Je zajímavé sledovat hladiny PTH u popálených, kteří zemřeli. U 12 z nich mělo vysoké hladiny PTH dokonce sedm, a to mezi 191 až 504 pg/ml. Popálené ženy (které později zemřely), měly více vysokých hodnot PTH než muži. Velmi vysoké hodnoty PTH nekorelovaly vždy s hodnotou BI, ale spíše se stávajícími komplikacemi. Ze zemřelých popálených skoro polovina neměla velmi nízké hodnoty tCa, i když jich víc mělo výrazně nižší hodnoty iCa.

Tabulka 11
 Hodnoty volného kortizolu v moči nmol/24 h. – menší a větší popálení (dle BI)

BI	n	X ± SD	min.	max.	nízké	norm. rozsah	vysoké	
BI < 20	1)	19	244 ± 177	18	633*	11 %	26 %	63 %
	2)	18	202 ± 173	20	585**	6 %	61 %	33 %
	3)	14	100 ± 72	17	950	29 %	64 %	7 %
	4)	17	65 ± 46	13	156	53 %	47 %	0 %
	5)	11	80 ± 66	10	226	18 %	73 %	9 %
	6)	11	50 ± 20	21	74	36 %	64 %	0 %
BI ≥ 20	1)	9	289 ± 214	36	608	11 %	11 %	78 %
	2)	13	381 ± 289	88	856°	8 %	23 %	69 %
	3)	18	195 ± 148	14	435°°	11 %	56 %	33 %
	4)	19	151 ± 176	12	551	21 %	63 %	16 %
	5)	9	152 ± 115	20	317	22 %	56 %	22 %
	6)	5	62 ± 51	13	123	0 %	100 %	0 %

* – vynechána hodnota 2 150 nmol/24 h.; ** – vynechána hodnota 2 179 nmol/24 h.; ° – vynechána hodnota 1 229 nmol/24 h.; °° – vynechána hodnota 1 942 nmol/24 h.; n – počet vyšetřených 1) až 6) odběry moče ve dnech 1 – 7 – 14 – 28 – 56 – ½ roku. Uveden v procentech výskyt nízkých, normálních a vysokých hodnot. Normální hodnoty 38–208 nmol/24 h.

Je známa významná role PTH i při tvorbě 1,25 OH vitamínu D3 a významná role tohoto vitamínu při udržování normální kalcémie. Hodnoty 25OH vitamínu D (kalcidiolu) byly u skupiny vyšetřovaných v průměru normální, ale u ojedinělých popálených byly i velmi nízké. Například u 34letého popáleného byly v 2. a 3. odběru 2,3 a 2,7 µg/l, zatím co už další 3. odběr, za 14 dnů, byl 19,3 µg/l.

Tabulka 12
 Hodnoty 25OH vit. D – 25-hydroxycholecalciferolu (kalcidiolu) u popálených v séru v µg/l.
 Normální hodnoty 10–45 µg/l (jarní bývají nižší než podzimní). BI 24 ± 12 (10–59), VĚK 34 ± 19 (17–58)

n	x ± SD	minim.	maxim.	nízké	norm. rozsah	vysoké	
1)*	15	16 ± 5	6,9	26,4	7 %	93 %	0
2)	19	14 ± 8	2,3	37,8	32 %	68 %	0
3)	24	16 ± 10	2,7	35,8	13 %	87 %	0
4)	21	16 ± 7	4,9	35,1	17 %	83 %	0
5)	18	16 ± 6	8,7	32,5	17 %	83 %	0
6)	18	18 ± 3	7,8	29,2	17 %	83 %	0
7)	21	17 ± 5	8,4	36,4	14 %	86 %	0

* – dny odběrů krve: 1 – 7 – 14 – 28 – 56 – ½ roku – rok

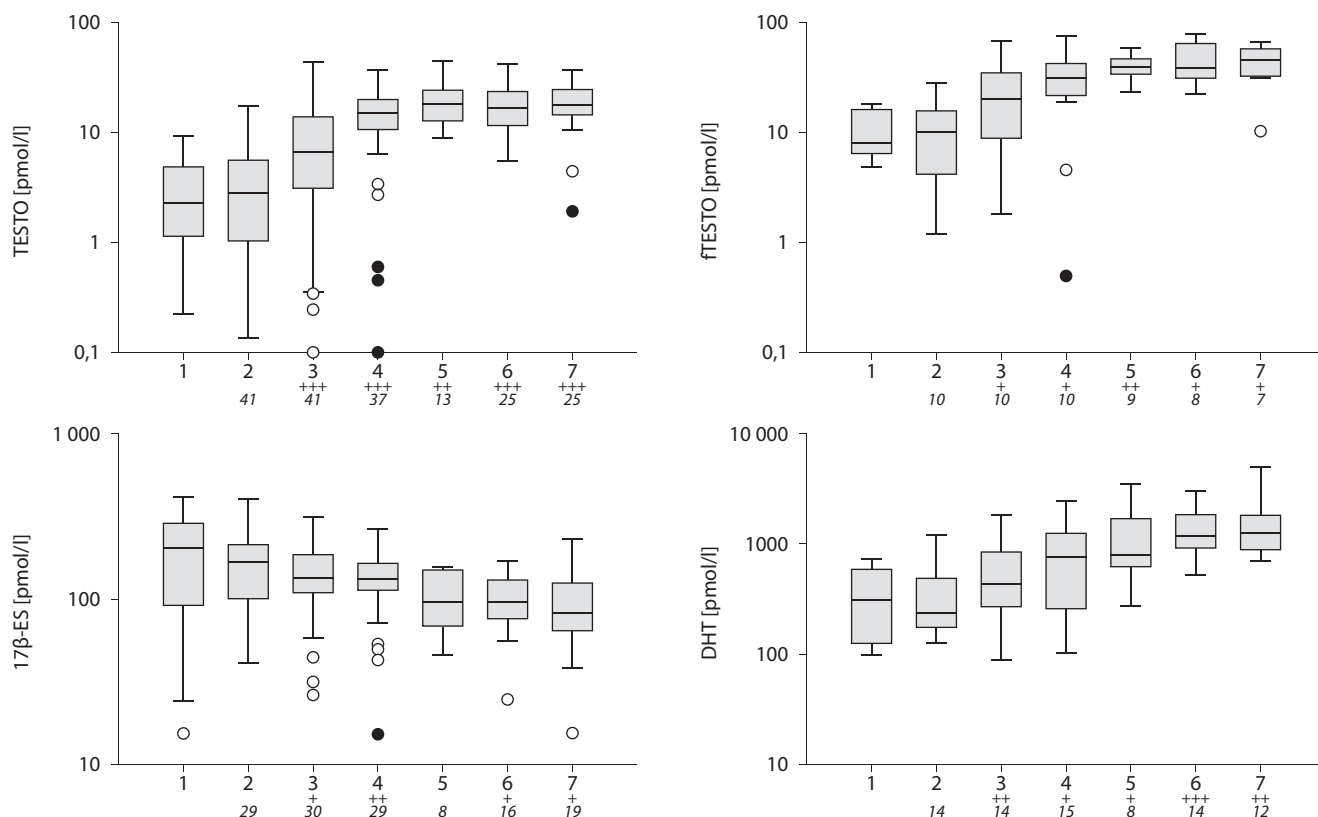
Na *tabulce 9* je významný pokles trijodtyroninu (T3) pod normální hladinu, podobně i FT4 v den popálení, má nejnížší (i když ještě normální) hodnotu z celého roku. Tyto poklesy hodnot T3 i FT4 jsou jakýmsi projevem „šetřivosti“ organismu při spotřebě energie během projevů popálení, této obrazně řečeno „akutní nemoci“. Toto nicméně zřejmě vznik osteoporózy nepodporí, i když normální, fyziologické koncentrace hormonů štítné žlázy působí anabolicky. Poruchy na úrovni štítné žlázy po popálení by však mohly případně navodit možnost jejího pozdějšího onemocnění, což je známo z klinické medicíny (hypofunkce nebo hyperfunkce štítné žlázy se objeví občas i po závažném traumatu). **U popálených, kteří zemřeli**, doznává T3 i krajně nízkých hodnot (např. EŠ, 58 letý, BI 48, měl T3 ve dnech 1 – 7 – 14 po popálení 0,73 – 0,64 – 0,52 nmol/l!!!). Podobně se chovají i FT4 (např. JH, 50letý, BI pouze 18, měl ve dnech 1 – 7 – 14 FT4 12,0 – 7,8 – 6,2 pmol/l a T3 0,77 – 0,78 – 0,28 nmol/l!!!) (vlastní pozorování).

Výskyt výrazně zvýšených hodnot „volného kortizolu“, jejich delší přetrvávání hlavně u těžších popálení, by mohly být významným mechanismem při vzniku osteoporózy (*tabulka 11*). Totéž platí i o hodnotách IL-6 (*tabulka 10*). U IL-10 zase vyniká významný rozdíl mezi popálením a polytraumatem. Proč je u polytraumat IL-10 významně po úraze vyšší, nežli u popálených? Jako by popálení „nevyužívalo“ („nepotřebovalo“?) tak masivní vzestup blokujícího IL-10). Byla zde již uvedená otázka, proč je po polytraumatu PTH významně vyšší než po popálení, a není-li za toto zodpovědný vstup iontu kalcia do buněk.

Po popálení někoho, kdo má *a priori* nízké hladiny vitamínu D (kalcidiolu), je zřejmě možnost vzniku osteoporózy více pravděpodobná. Nicméně, jak ukazuje *tabulka 12*, průměrné hodnoty kalcidiolu (25OH vit. D) byly u skupiny vyšetřovaných popálených celkem normální, kromě až velmi

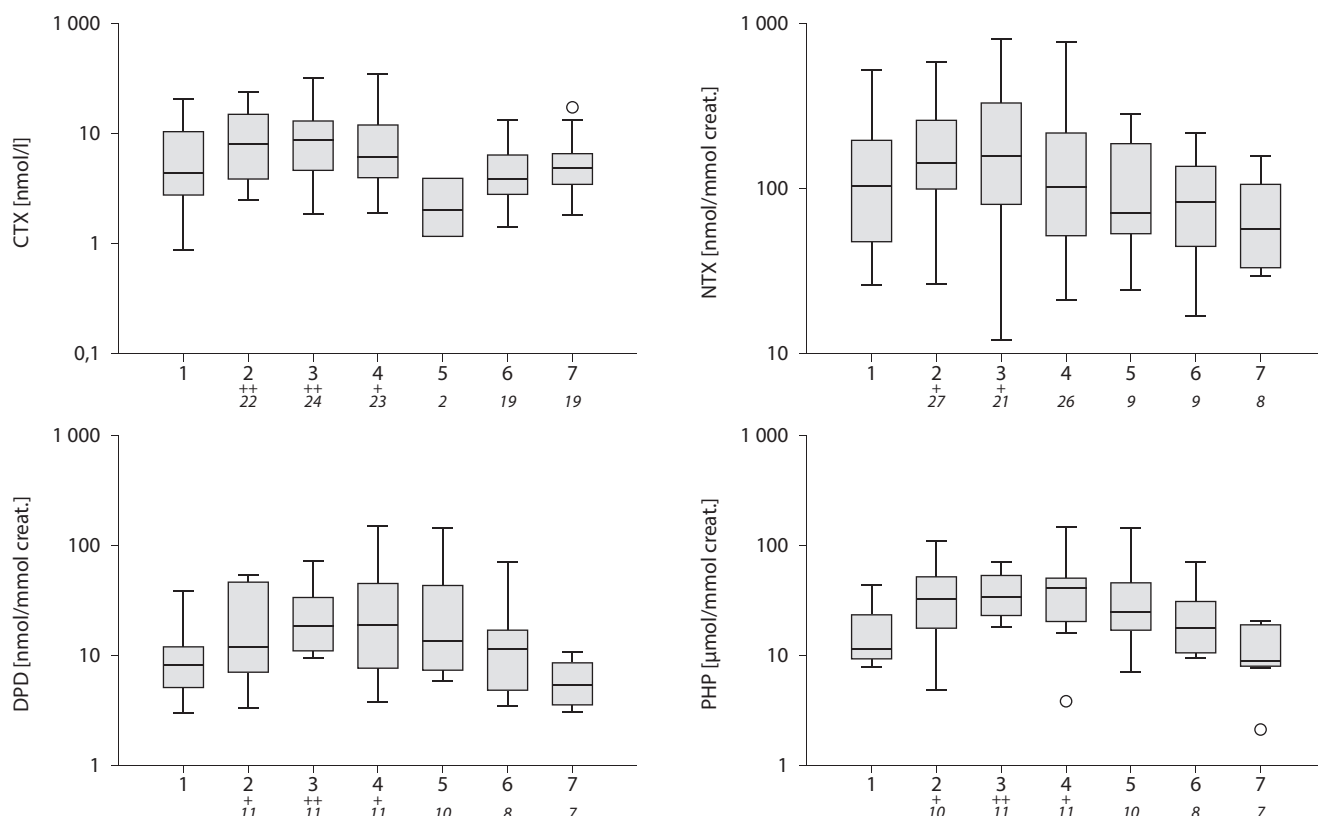
Obr. 3

Hodnoty testosteronu, volného f-testosteronu, dihydrotestosteronu (DHT) a β -estradiolu jen u MUŽŮ v průběhu jednoho roku po popálení (1 – 7 – 14 – 28 – 56 dnů, 1/2 roku a jeden rok)

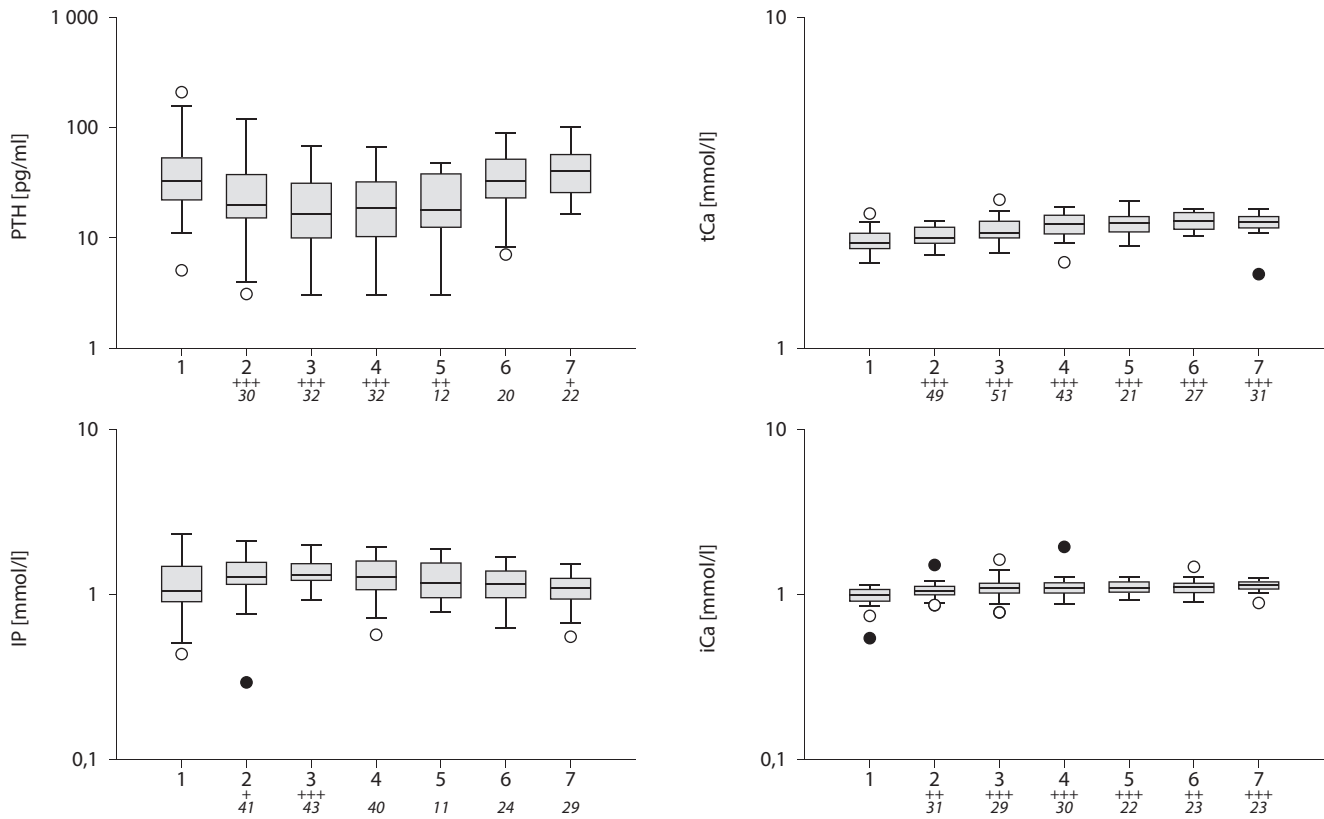


Obr. 4

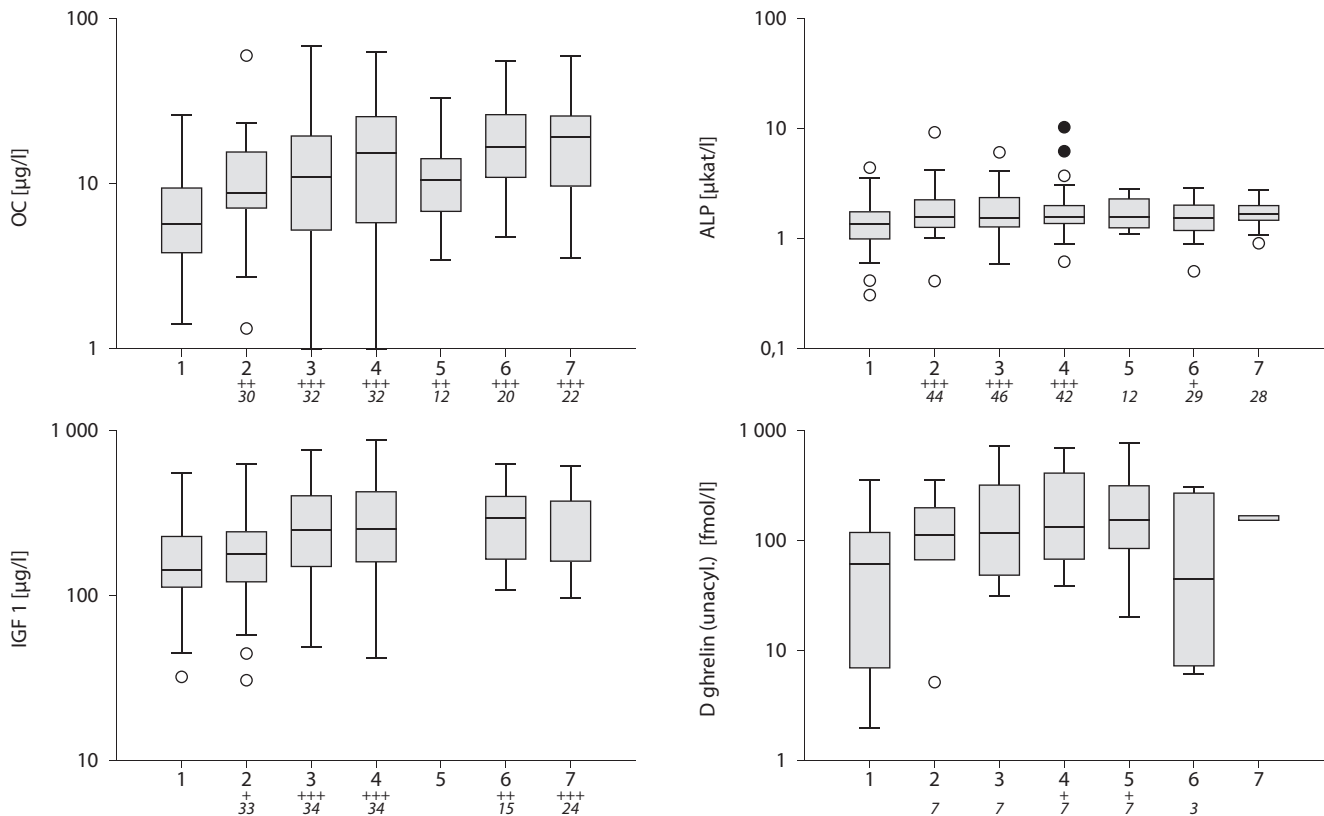
Hodnoty CTX, NTX, DPD a PHP u popálených M & Ž během jednoho roku



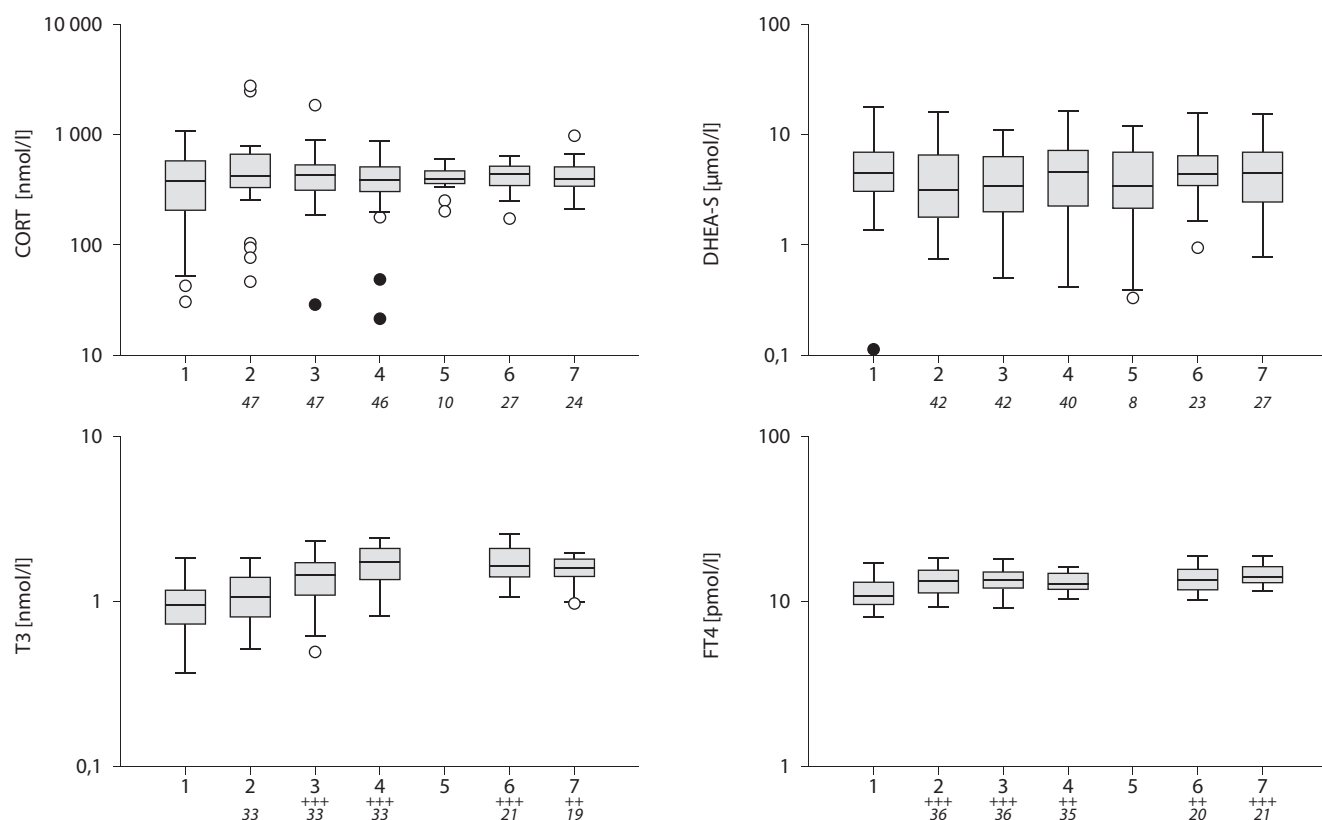
Obr. 5
Hodnoty PTH, tCa, iCa, iP u popálených mužů a žen během jednoho roku



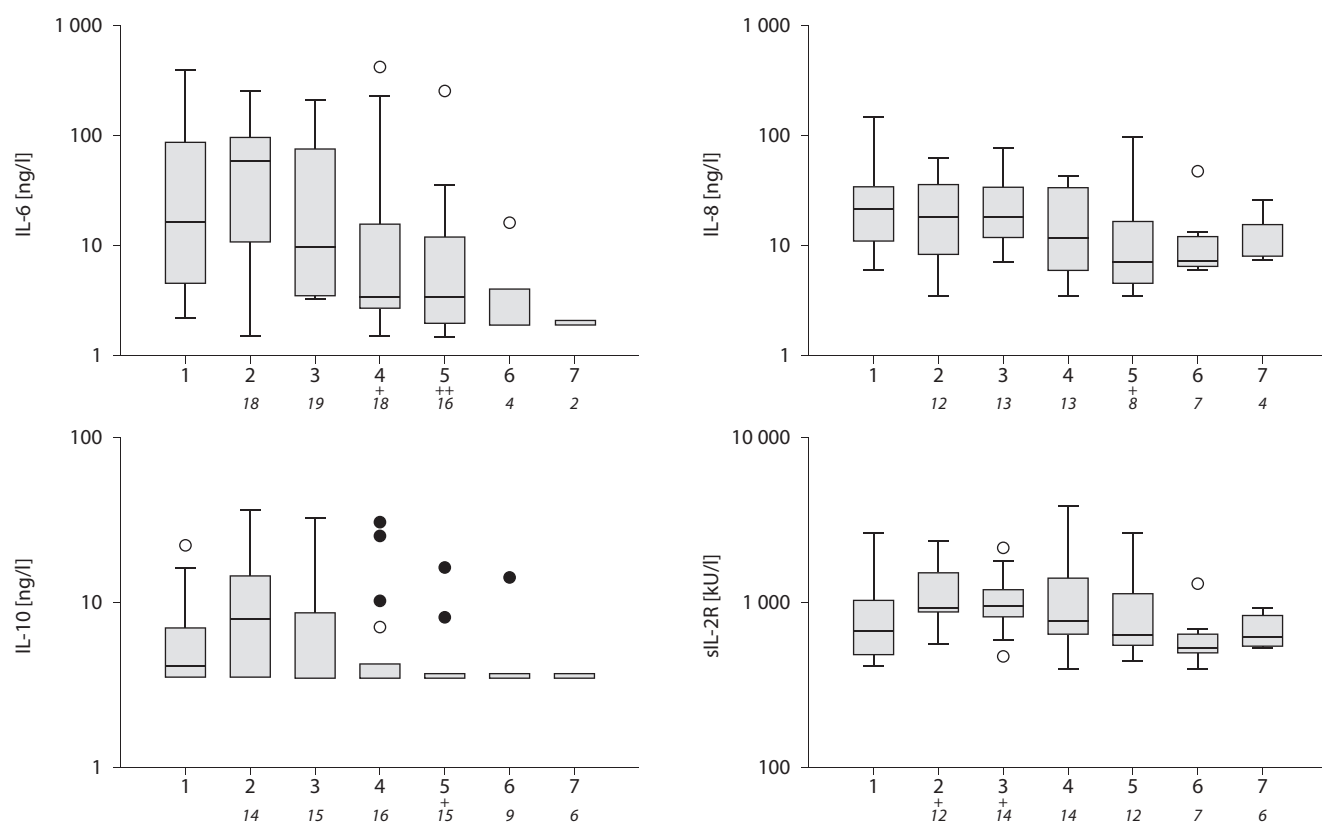
Obr. 6
Hodnoty osteokalcinu (OC), alkalických fosfatáz (ALP), IGF 1, deacyl ghrelinu u popálených M & Ž během jednoho roku (u deacyl ghrelinu malé počty vyšetření)



Obr. 7
Hodnoty kortizolu (CORT), DHEA-S, T3 a FT4 u popálených M & Ž během roku



Obr. 8
Hodnoty IL-6, IL-8, IL-10 a sIL-2R u popálených M & Ž během jednoho roku



nízkých hodnot u některých jedinců. Jak ukázala denzitometrická vyšetření u popálených, možnost postižení kostní tkáně po popálení je zcela reálná.

První výsledky (7–8 popálených) našeho sledování hodnot **adiponektinu**, „ochránce kostí“ **osteoprotegerinu (OPG)** a **leptinu** během roku ukázaly jen ojedinělé zvýšené hodnoty – u OPG jen jedna. Bylo zachyceno i několik vysokých hodnot **RANKL**, který stimuluje k zvýšené činnosti osteoklasty.

Po popálení, když vzniká stav, který někteří nazývají „**nemoc z popálení**“, je postiženo více „systémů“ těla, vzniká povšechný katabolismus a klesají anabolické podněty, objevuje se porucha na úrovni kalcia, zvýšeně se objevují látky, které jsou ukazatelé osteoresorpcce. Proto by bylo vhodné u závažnějších popálení podávat steroidní anabolika, jako anabolikum se podával i růstový hormon, zkoušel se experimentálně ghrelin. Po popálení by se měl podávat, alespoň jednorázově, do vyšetření jeho hladiny, i vitamín D3 (pro jeho vliv na hladiny kalcia, povšechnou odolnost), zkusit látky blokující **přehnanou** odezvu organismu, které se nám již dříve experimentálně i klinicky osvědčily. Používali jsme tehdy [35–38] tzv. **neuroplegickou směs M2**, která sestávala z antihistaminika (Sandosten-Calcium®), z přípravku podobnému prokainu (Panthesin®), z blokátoru sympatiků (DHErgotoxin®). Experimentálně tato směs působila významně „ochranně“ i na histologické změny u popálených krys (nálezy na játrech, myokardu, svalech), na jejich hladiny α -ketoglutarátu, citrátu, na jejich rezervy glykogenu, kalia [38]. Klinicky byla úspěšně použita bez jakýchkoli nevídaných příznaků u více než 300 nemocných. Docházelo naopak k velmi příznivému zlepšení řady sledovaných laboratorních parametrů. Podle našich původních výsledků a podle stále více zřetelné endokrinně-metabolické „bouře“ po popálení, v rámci OAF různých stupňů intenzity, by využití tlumení přehnané OAF mělo jistě prvořadý význam při léčbě popálených.

Závažně popálený by měl být sledován i v souvislosti s možným postižením kostní tkáně.

V české i slovenské odborné literatuře existuje řada vynikajících souborných publikací o osteoporóze [39–43], kde je dobře vysvětlena i její patogeneze za různých chorobných stavů (např. chronické postižení ledvin, jater). Předkládaná publikace je vlastně do jisté míry i jejich doplňkem.

Literatura

- Colson P, Stagnara P, Houot H. L'ostéoporose chez les brûlés des membres. *Lyon chir* 1953;48:950–956.
- Owens N. Osteoporosis following burns. *Brit J Plast Surg* 1949;1:245–256.
- Doleček R, Štěpánek V. Funkční hyperkortikalismus u těžce popáleného doprovázený vznikem difúzní osteoporózy a nefrolitiásy. *Acta Chir Orthop Traumat Cech* 1959;26:334–338.
- Evans EB, Smith JR. Bone and joint changes following burns. *J Bone Joint Surg* 1959; 41A:785–799.
- Štěpánek V, Doleček R. The skeletal changes in burned patients. *Radiol Clin* 1960;29:82–94.
- Kolář V, Vrabec R. Periarticular soft tissue changes as a late consequence of burns. *J Burn Joint Surg* 1959;42A:103–111.
- Klein GL, Herndon DN, Rutan KC et al. Bone disease in burned patients. *J Bone Miner Res* 1993;8:337–345.
- Selye H. *Textbook of Endocrinology*. 2nd Ed. Acta Endocrinologica Inc. Montreal, Canada 1950. p. 837.
- Doleček R. Endocrine changes after burn trauma – A review. *Keio J Med* 1989;38:262–276.
- Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *New Engl J Med* 1984;311:1413–1418.
- Baumann H, Gauldie JH. The acute phase response. *Immunology Today* 1994;15:74–80.
- Jaschke MG, Barrow GE, Herndon GN. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients. *Arch Surg* 2004;139:641–647.
- Jawa RS, Anillo S, Huntoon K et al. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care Part I: Basic Science. *J Intens Care Med* 2011;26:3–12.
- Jawa RS, Anillo S, Huntoon K et al. Interleukin-6 in Surgery, Trauma, and critical care Part II: Clinical Implications. *J Intens Care Med* 2011;26:73–87.
- Kim HS, Kim J-H, Yim H, Kim D. Changes in the levels of Interleukins-6, 8, 10, Tumor necrosis factor alpha, and granulocyte-colony stimulating factor in Korean burn patients: Relation to burn size and post burn time. *Ann Lab Med* 2012; 32:339–344.
- Königová R, Blaha J et al. Komplexní léčba popáleninového traumat Univerzita Karlova, Praha, Nakladatelství Karolinum 2010.
- Herndon DH. *Total Burn Care*. 4th Ed. Elsevier 2012.
- Doleček R, Brisio-Molteni L, Molteni A, Traber D. *Endocrinology of Thermal Injury*. Philadelphia, Lea&Febiger, 1990.
- Jenkins JS, Ross RIM. *The Endocrine Response to Acute Illness*. Basel, Karger 1999.
- Doleček R, Crkvenjaš-Němečková Z, Pleva L et al. Hormonální odezva u popáleninového traumatu. Olomouc, Palackého univerzita, 2014.
- Pincus G. General discussion in *Recent Progr Hormone Res* 1954;10:471.
- Hintze J. NCSS, LLC. Kaysville 2012; Utah, USA. www.ncss.com
- Husek P, Švagera Z, Vsiánský F et al. Prolyl-hydroxyprolinedipeptide in non-hydrolyzed morning urine and its value in post menopausal osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1391–1397.
- Stárka L, Zamrazil V et al. *Základy Klinické Endokrinologie*. 2nd Ed, Praha, Maxdorf-Jessenius 2007.
- Wade CE, Mora AG, Shields BA et al. Signals from fat after injury: Plasma adipokines and ghrelin concentrations in the severely burned. *Cytokine* 2013;61: 78–83.
- Soares J-B, Leite-Moreira AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obstatin: Three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008;29:1255–1270.
- Asakawa A, Inui A, Fujimiya M et al. Stomach regulates energy balance via acylates ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut* 2005;54:18–24.
- Maruna P, Rosická M, Gürlich R, Fraško R. Plazmatické koncentrace Ghrelinu v časném pooperačním období ve vztahu k leptinu a vybraným zánětlivým parametřům. *Klin Biochem Metab* 2006;14:84–88.
- Nagaya N, Kojima M, Uematsu M et al. Hemodynamic and hormonal effects of human Ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regulat Integrat Comp Physiol* 2001;280:R1483–R1487.
- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85:495–522.
- Şehirli Ö, Şener E, Şener G et al. Ghrelin improves burn-induced multiple Organ injury by depressing neutrophil infiltration and the release of pro-inflammatory cytokines. *Peptides* 2008;29:1231–1240.
- White M, Laffey JG, Kevin LG. Casual bystander or active participant? New clues about adiponectin and traumatic injury. *Crit Care Med* 2011;39:207–208.
- Venkatesh B, Hickman I, Nisbet J et al. Changes in serum adiponectin concentrations in critical illness: A preliminary investigation. *Critical Care*; 2009;13:1–5.
- Steiner AA, Romanovsky AA. Leptin: At the crossroads of energy balance and systemic inflammation. *Prog Lipid Res* 2007;46:89–107.
- Doleček R, Kalina J, Klabusay L. Neuroplegics and hormones in the treatment of burns. *Acta Chir plast* 1959;1:115–139.
- Doleček R, Kalina J. Praktické pokyny pro hormonální léčbu u popálených. *Rozhl Chir* 1963;42:237–245.
- Doleček R, Endryáš L, Kalina J et al. Neuroplegics in the treatment of burns: Experimental and clinical results. *J Trauma* 1965;5:24–42.
- Doleček R, Endryáš L, Kalina J et al. *Metabolic Response of the Burned Organism*. Springfield, Ill, C Thomas 1969.
- Broulík P. Osteoporóza. Maxdorf Jessenius, Praha 1999.
- Vyskočil V. Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu. Galen, Praha 2009.
- Payer J, Killingger Z et al. Osteoporóza. Bratislava, Herba 2012.
- Sotorník I, Kutílek Š et al. Kostní minerály a skelet při chronickém onemocnění ledvin. Praha, Galen 2014.
- Pacak K, Aguilera G, Sabban E, Kvetnansky R. Stress – Current Neuroendocrine and Genetic Approaches. *Ann NY Academy Sciences* 2004; Vol. 1018 New York.

Retrospektívne sledovanie liečby denosumabom u dialyzovaných pacientov

V. SPUSTOVÁ¹, J. ROSENBERGER², I. LAJDOVÁ¹, L. WSOLOVÁ¹

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

SÚHRN

Spustová V., Rosenberger J., Lajdová I., Wsolová L.: **Retrospektívne sledovanie liečby denosumabom u dialyzovaných pacientov**
Cieľ práce: Cieľom retrospektívnej štúdie bolo vyhodnotiť skúsenosti s liečbou denosumabom u pacientov so zlyhaním obličiek liečených hemodialýzou (CKD 5D) na základe dostupných laboratórnych ukazovateľov.

Súbor a metódy: Súbor tvorilo 33 dialyzovaných pacientov z 18 dialyzačných centier na Slovensku. Pacientom bol jednorazovo podaný denosumab a v mesačných intervaloch sa sledovala koncentrácia vápnika (Ca), fosforu (P) a koncentrácia intaktného parathormónu (iPTH) v priebehu šiestich mesiacov. Hodnoty sú uvedené ako medián, 25 a 75 percentil a minimum-maximum. Hodnoty $p < 0,05$ boli považované za významné.

Výsledky: Koncentrácia sérového vápnika prvý mesiac po podaní denosumabu významne poklesla, pätnásť pacientov (45 %) malo koncentráciu Ca 1,8 mmol/l. Zároveň došlo k významnému vzostupu koncentrácie iPTH a poklesu koncentrácie sérového fosforu. Tieto zmeny viedli u každého pacienta k úprave liečby. Pätnásť pacientov malo východiskovú koncentráciu iPTH viac ako 150 pg/ml (predpokladaná zmiešaná alebo vysokoobratová kostná choroba) (Skupina I), 18 pacientov menej ako 150 pg/ml (predpokladaná adynamická kostná choroba) (Skupina II). Závažnosť zmien kalcémie a koncentrácií iPTH bola po podaní denosumabu v jednotlivých skupinách odlišná.

Záver: Liečba denosumabom u pacientov s CKD 4–5D v súčasnosti nie je založená na dôkazoch. Spolupráca nefrológa a špecialistov, ktorí indikujú liečbu denosumabom, je nutná. Potrebný je ďalší výskum zameraný na identifikáciu najrizikovejších pacientov, hľadanie optimálnej stratégie minimalizácie závažných nežiaducich účinkov a predovšetkým histologické potvrdenie benefitu liečby.

Kľúčové slová: chronické ochorenie obličiek, porucha minerálneho a kostného metabolizmu (CKD-MBD), denosumab, hypokalcémia, parathormón (PTH), kostná choroba s vysokým a nízkym kostným obratom

SUMMARY

Spustová V., Rosenberger J., Lajdová I., Wsolová L.: **Retrospective study of denosumab treatment in dialysis patients**

Objective: The aim of this retrospective study was to evaluate experience with denosumab treatment in patients with renal failure on hemodialysis (CKD 5D) based on available laboratory parameters.

Patients and Methods: The study comprised 33 hemodialysis patients from 18 dialysis centers in Slovakia. Patients received a single dose of denosumab and, on a monthly basis, concentrations of calcium, phosphorus and intact parathyroid hormone (iPTH) were monitored over a period of six months. The data are expressed as the median, 25th and 75th percentiles and minimum-maximum. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results: Serum calcium concentration significantly decreased at one month after denosumab administration, with 15 patients (45 %) having concentrations 1.8 mmol/L. At the same time, there was a significant increase in iPTH concentrations and a decrease in serum phosphorus levels. These changes resulted in treatment modification in each patient. Fifteen patients had baseline iPTH concentrations above 150 pg/mL (suspected mixed or high turnover bone disease; Group I); the other 18 patients had concentrations below 150 pg/mL (suspected adynamic bone disease; Group II). The severity of changes in serum calcium and iPTH concentrations following the administration of denosumab varied in the groups.

Conclusion: Treatment with denosumab in patients with CKD 4-5D is currently not evidence-based. Cooperation is necessary between nephrologists and specialists who decide on denosumab treatment. Further research is needed for identification of patients at the highest risk, finding optimal strategies to minimize serious adverse events and especially histological confirmation of treatment benefit.

Keywords: chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD), denosumab, hypocalcemia, parathyroid hormone (PTH), high and low turnover bone disease

Osteologický bulletin 2015;20(3):123–129

Adresa: Prof. MUDr. Viera Spustová, DrSc., Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Limbová 12, 833 03 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: viera.spustová@szu.sk

Došlo do redakcie: 23. 7. 2015

Přijato k tisku: 13. 11. 2015

Úvod

Poruchy minerálneho a kostného metabolizmu sa vyskytujú už vo včasných štádiách chronického ochorenia obličiek a zhoršujú sa s poklesom funkcie obličiek. Termín „renálna osteodystrofia“ je špecifický a používa sa na definovanie kostnej patológie výlučne u pacientov s CKD. Hodnotenie a definitívna diagnóza renálnej osteodystrofie vyžaduje kostnú biopsiu. Histomorfometricky sa hodnotia tri kľúčové histologické ukazovatele: kostný obrat (Turnover), mineralizácia (Mineralisation) a objem kosti (Volume) [1]. TMV klasifikácia poskytuje klinicky relevantný popis kostnej patológie. Histologicky abnormality kosti zahŕňajú vysokoobratovú kostnú chorobu (sekundárna hyperparatyreóza s/bez fibrózy drene), nízkoobratovú kostnú chorobu (adynamická kostná choroba), osteomaláciu (nízky kostný obrat a abnormálna mineralizácia) a zmiešané poruchy, kde sa kombinujú rôzne patologické abnormality meraných parametrov. Klinicky je vysoký kostný obrat asociovaný s poruchou minerálov a zvýšeným rizikom fraktúr, porucha

mineralizácie má za následok bolesť kosti a/alebo fraktúry, zmeny v objeme kosti vedú k osteoporóze alebo osteoskleróze. Skoro všetci dialyzovaní pacienti majú abnormálnu kostnú histológiu [2]. Prevalencia fraktúr u CKD prevyšuje prevalenciu u bežnej populácie a v dialyzačnom programe má 30 až 50 % pacientov fraktúry so závažným vplyvom na morbiditu a mortalitu pacientov [3]. Legitímna je otázka, či je fraktúra pri nízkej traume vyvolaná osteoporózou, alebo CKD-MBD. Prevalencia osteoporózy závisí od stupňa CKD. Pacienti vo včasnejších štádiách CKD majú hlavne zníženú BMD, zatiaľ čo pacienti v neskorších štádiách CKD (stupeň 4 a 5) majú spravidla poruchy kvality kosti v dôsledku CKD-MBD s/alebo bez poklesu BMD. Správne určiť príčinu fraktúr pri CKD je zásadné, lebo rôzne kostné ochorenia majú rôznu liečbu. Osteoporóza však môže koezistovať s CKD-MBD a môže byť prítomná aj roky pred manifestáciou CKD-MBD [4]. Navyše, incidencia osteoporózy aj CKD stúpajú so zvyšujúcim sa vekom a v súčasnosti je veľmi málo údajov o liečbe osteoporózy u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Dostupné sú len post hoc analýzy veľkých klinických štúdií (bisfosfonáty, raloxifén, teriparatid, denosumab), ktoré ukázali u pacientov vo včasných štádiách CKD (stupeň 1–3) podobný benefit ako u pacientov s osteoporózou [5]. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti štandardne používaných antiporotík u pacientov s CKD stupeň 4–5 a u dialyzovaných pacientov (CKD 5D). Bisfosfonáty, v súčasnosti najviac využívané lieky na liečbu osteoporózy, sa neodporúčajú podávať pacientom s glomerulovou filtráciou menej ako 0,5 ml/s (CKD stupeň 4–5D) [6]. Denosumab, humánna, monoklonálna protilátka proti ligandu receptoru aktivátora nukleárneho faktora- κ B (RANKL) nie je vylučovaný obličkami, čo poskytuje možnosť jeho využitia u pacientov so zníženou BMD a CKD. Podanie jednej dávky denosumabu pacientom s rôznym stupňom poškodenia funkcie obličiek (CKD 1–5D) ukázalo, že renálne funkcie nemali významný vplyv na farmakokinetiku a farmakodynamiku denosumabu. Autori však už v tejto práci poukazujú na to, že pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek majú zvýšené riziko rozvoja hypokalcémie v porovnaní s pacientmi s normálnou a mierne zníženou funkciou obličiek [7]. V súčasnosti je málo skúseností s podávaním denosumabu pacientom so závažne zníženou funkciou obličiek (CKD4–5D), neexistujú klinické štúdie dokladajúce efektívnosť a bezpečnosť takejto liečby pre danú skupinu

Tabuľka 1

Vplyv podania denosumabu na koncentráciu vápnika a iPTH u dialyzovaných pacientov podľa východiskovej koncentrácie iPTH

Mesiac	Skupina I [iPTH > 150] (n = 15)			Skupina II [iPTH < 150] (n = 18)		
	iPTH (pg/ml)	25–75 (%)	P	iPTH (pg/ml)	25–75 (%)	P
0	323	257–459	–	104	56–130	–
1	791	545–1 012	0,01	110	43–489	NS
2	548	265–1 106	NS	260	93–625	0,01
3	421	222–928	NS	118	92–310	0,01
4	383	110–714	NS	195	134–455	0,01
5	282	150–358	NS	222	125–275	NS
6	296	143–340	NS	192	138–248	0,01

Mesiac	Skupina I [iPTH > 150] (n = 15)			Skupina II [iPTH < 150] (n = 18)		
	Ca (mmol/l)	25–75 (%)	P	Ca (mmol/l)	25–75 (%)	P
0	2,24	2,14–2,32	–	2,32	2,10–2,53	–
1	1,79	1,60–2,05	0,001	2,09	1,80–2,34	0,05
2	2,09	1,90–2,20	0,05	2,06	1,90–2,28	NS
3	2,07	1,97–2,24	NS	2,06	1,91–2,14	0,01
4	2,12	1,99–2,40	NS	2,11	1,96–2,33	NS
5	2,25	2,06–2,40	NS	2,16	2,02–2,45	NS
6	2,32	2,20–2,38	NS	2,17	1,93–2,42	0,05

Hodnoty sú uvedené ako medián a 25–75 percentil
 $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ versus mesiac 0 (pred podaním denosumabu)

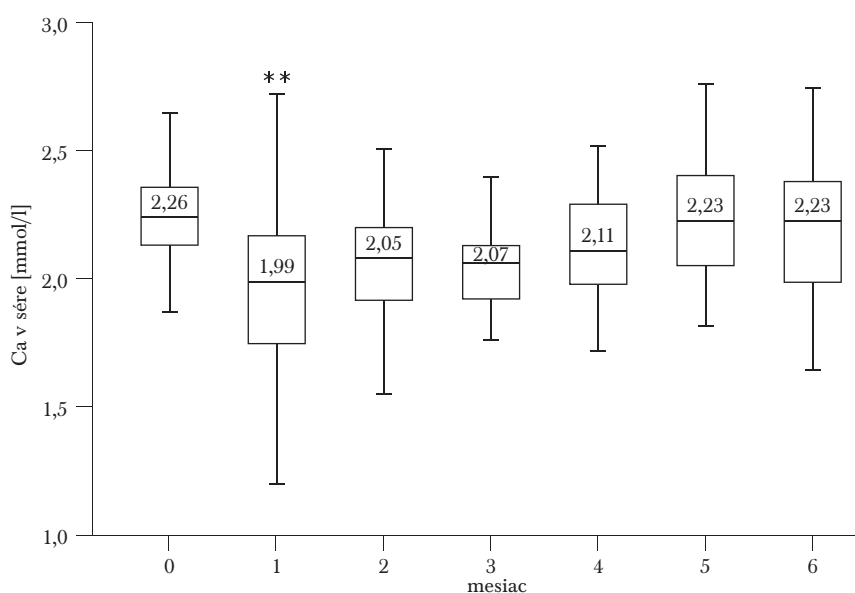
nu pacientov. V literatúre sú dostupné len kazuistiky [8,9,10,11,12,13].

Cieľom retrospektívnej štúdie bolo vyhodnotiť skúsenosti s liečbou denosumabom u pacientov so zlyhaním obličiek liečených hemodialýzou (CKD 5D) na základe dostupných laboratórnych ukazovateľov.

Súbor a metódy

Retrospektívnu analýzu sa vyhodnotilo 33 dialyzovaných pacientov (32 žien, 1 muž, medián veku 65 (37–81) rokov), z 18 dialyzačných centier na Slovensku. Pacienti boli liečení hemodialýzou alebo online hemodiafiltráciou 3-krát týždenne po minimálne 4 hodinách. Všetky údaje sme získali z informačných systémov, ktoré sa používajú v dialyzačných centrách (najčastejšie EuClid5 alebo Nefros) [14,15]. Pacientom bol podaný denosumab (60 mg Prolia s.c.), vo väčšine prípadov bolo podanie indikované osteológom alebo iným špecialistom bez predchádzajúcej konzultácie s dialyzačným nefrológom. Približne v mesačných intervaloch bola pacientom v rámci štandardných dialyzačných protokolov monitorovaná koncentrácia vápnika (Ca) a fosforu (P) v sére a koncentrácia intaktného parathormónu (iPTH). Na základe zmien týchto parametrov bola liečba CKD-MBD podľa potreby upravovaná. Štandardne je cieľom liečby korekcia hyperfosfatémie podávaním viazačov fosfátov, najčastejšie kalcium karbonikum a/alebo sevelamer, suplementácia cholecalciferolu, podávanie aktívneho vitamínu D, najčastejšie parikalciol. Kalciiemu je možné korigovať aj úpravou koncentrácie vápnika v dialyzačnej tekutine. Podávanie cinacalcetu týmto pacientom je kontraindikované pre jeho hypokalcemizujúci účinok. Vyhodnotenie liečby nebolo možné vzhľadom na to, že bola u každého pacienta individuálna a na základe laboratórnych ukazovateľov sa podľa potreby menila. Traja pacienti boli už pred podaním denosumabu po parciálnej paratyreoidektómii (všetci mali iPTH < 50 pg/ml). V práci sú vyhodnotené údaje pacientov po podaní jednej dávky denosumabu. Indikáciu a podanie denosumabu realizovali špecialisti, výsledky denzitometrického vyšetrenia neboli dostupné. Deväť pacientov malo zlomeninu, z to-

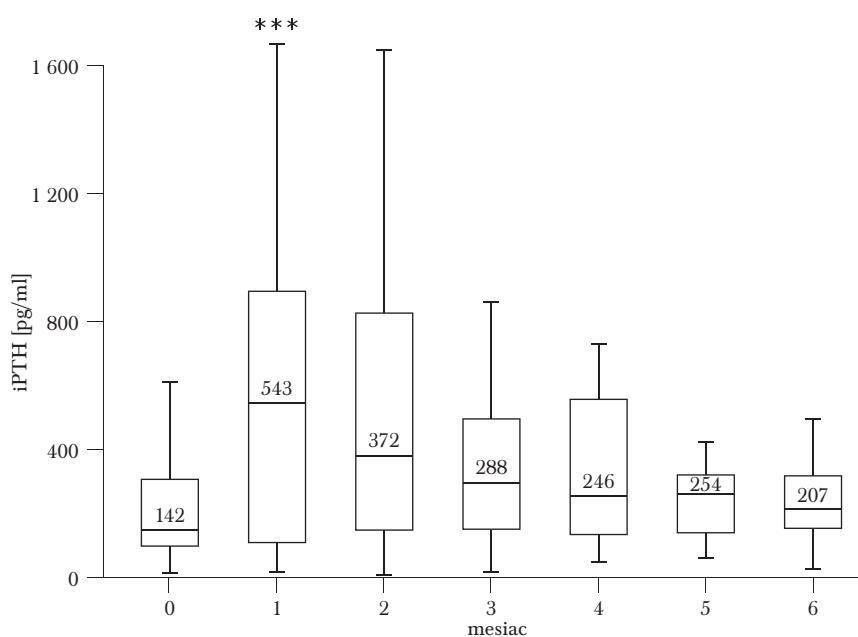
Obr. 1
Koncentrácie vápnika po podaní denosumabu u dialyzovaných pacientov (CKD 5D)



Hodnoty sú uvedené ako medián a 25–75 percentil, minimum-maximum

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ versus mesiac 0 (pred podaním denosumabu)

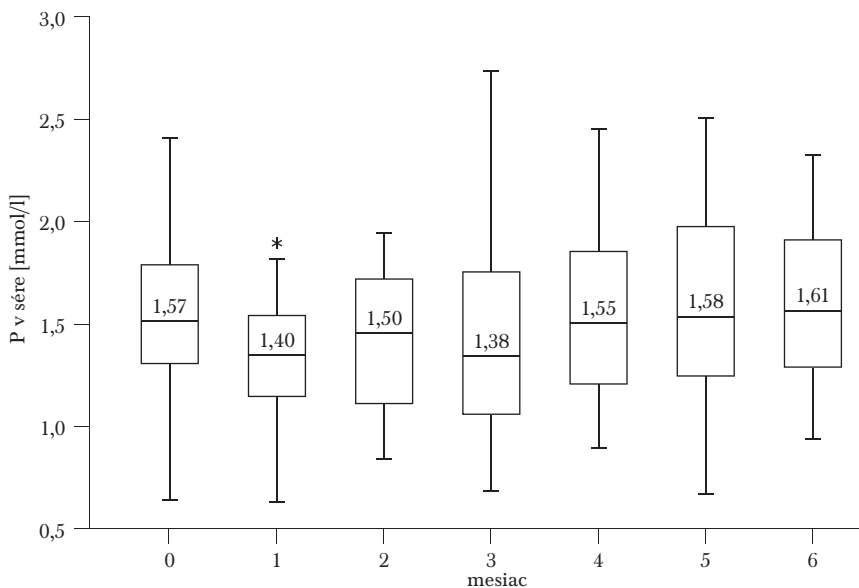
Obr. 2
Koncentrácie iPTH po podaní denosumabu u dialyzovaných pacientov (CKD 5D)



Hodnoty sú uvedené ako medián a 25–75 percentil, minimum-maximum

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ versus mesiac 0 (pred podaním denosumabu)

Obr. 3
Koncentrácie fosforu po podaní denosumabu u dialyzovaných pacientov (CKD 5D)



Hodnoty sú uvedené ako medián a 25–75 percentil, minimum-maximum

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ versus mesiac 0 (pred podaním denosumabu)

ho u troch pacientov bola diagnostikovaná až po liečbe.

Štatistická analýza

Hodnoty sú uvedené ako medián, 25 a 75 percentil a minimum-maximum. Hodnoty $p < 0,05$ boli považované za významné. Na testovanie normality bol použitý Shapiro-Wilkov test. Štatistické hodnotenie medzi skupinami bolo testované v prípade normálneho rozdelenia parametrickým Studentovým t-testom, ak porovnávané hodnoty nespĺňali test normality, bol použitý neparametrický Wilcoxonov test. Analýzy boli robené štatistickým softvérom SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Výsledky

Vplyv liečby u všetkých pacientov

Vplyv denosumabu na biochemické ukazovatele bol hodnotený v mesačných intervaloch súvisiacich so štandardným monitoringom dialyzovaných pacientov. Koncentrácia sérového vápnika bola pred podaním denosumabu

2,25 (2,13–2,36) mmol/l a mesiac po podaní významne poklesla na 1,99 (1,74–2,18) mmol/l ($p < 0,01$) (obr. 1). Pätnásť pacientov (45 %) malo koncentráciu Ca 1,8 mmol/l. Koncentrácia iPTH bola pred podaním 142 (89–304) pg/ml a mesiac po podaní významne stúpila na 543 (98–903) pg/ml ($p < 0,001$) (obr. 2). Zároveň došlo v prvom mesiaci k významnému poklesu koncentrácie sérového fosforu z 1,57 (1,29–1,86) na 1,40 (1,17–1,66) ($p < 0,05$) (obr. 3). Tieto zmeny viedli u každého pacienta k úprave liečby, najčastejšie zvýšením dávky aktívneho vitamínu D, podávaním vápnika alebo zmenou koncentrácie vápnika v dialýzate. V priebehu ďalších piatich mesiacov došlo k postupnej úprave Ca, P a iPTH na hodnoty blízke východiskovým hodnotám.

Vplyv liečby u pacientov podľa koncentrácie iPTH

V súbore dialyzovaných pacientov malo iPTH viac ako 150 pg/ml 15 pacientov (Skupina I), čo predstavuje 45 % pacientov s predpokladanou zmiešanou

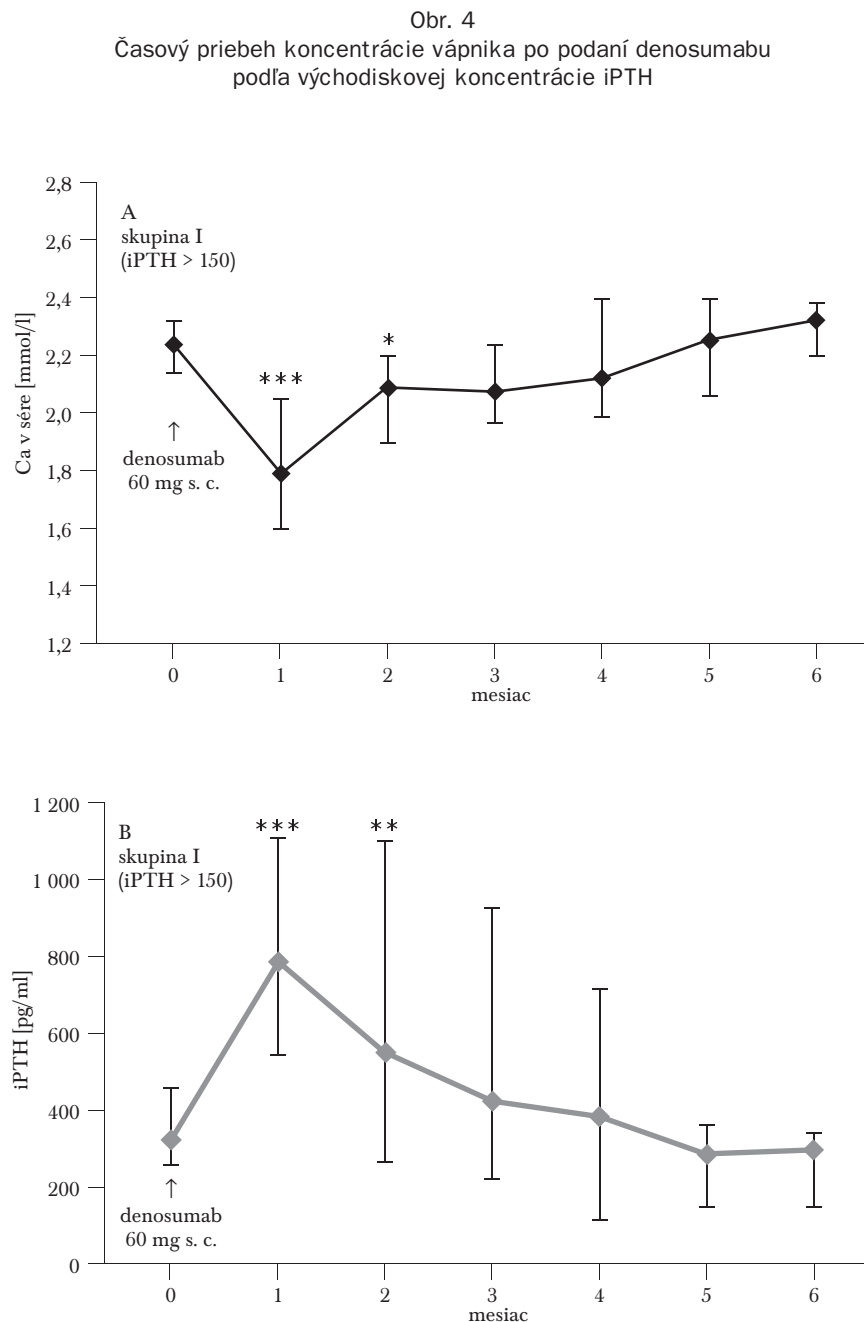
alebo vysokoobratovou kostnou chorobou a 18 pacientov malo iPTH menej ako 150 pg/ml (Skupina II), čo predstavuje 55 % pacientov s predpokladanou adynamickou kostnou chorobou. Na základe stratifikácie podľa iPTH bol vyhodnotený časový priebeh kalcémie a koncentrácií iPTH v priebehu 6 mesiacov po podaní denosumabu (tab. 1). V skupine I (iPTH > 150 pg/ml) mesiac po podaní denosumabu štatisticky významne klesla koncentrácia Ca ($p < 0,001$) a zostala významne znížená aj v druhom mesiaci ($p < 0,05$) (obr. 4A). Pokles kalcémie vyvolal rýchly vzostup koncentrácie iPTH v prvom mesiaci ($p < 0,001$) aj v druhom mesiaci ($p < 0,05$) (obr. 4B). V priebehu ďalších mesiacov koncentrácie iPTH postupne klesali na hodnoty pred podaním denosumabu, predovšetkým vďaka úprave liečby. Úprava liečby pozostávala hlavne v podávaní aktívneho vitamínu D a suplementácii Ca, pričom sa kalcémia postupne zvyšovala a v 5. a 6. mesiaci dosiahla východiskovú hodnotu. Pacienti v skupine II (iPTH < 150 pg/ml) reagovali na podanie denosumabu odlišne. Pokles kalcémie nebol tak výrazný ako v skupine I, hoci bol štatisticky významný v prvom, treťom aj šiestom mesiaci (obr. 5A). Podobne koncentrácia iPTH stúpila podstatne miernejšie až od druhého mesiaca a bola štatisticky významne zvýšená až do šiesteho mesiaca (obr. 5B). Počas 6 mesiacov sledovania medián kalcémie ani medián koncentrácie iPTH nedosiahli hodnotu ako pred podaním denosumabu.

Diskusia

Denosumab, plne humánna monoklonálna protilátka proti RANK ligandu redukuje riziko vertebrálnych aj non-vertebrálnych fraktúr u postmenopauzálnych žien s osteoporózou. Metabolizmus a exkrécia denosumabu nezávisia od renálnych funkcií. Farmakokinetika denosumabu nie je ovplyvnená funkciou obličiek, čo vedie k predpokladu, že by mohol byť vhodným prípravkom na liečbu nízkej kostnej denzity u pacientov s ťažkým CKD [7]. Na základe *post hoc* analýzy štúdie FREEDOM sa ukázalo, že incidencia fraktúr sa znížila u pacientov s CKD 1–3 podobne ako u pacientov s osteoporózou [5].

V súčasnosti však nie sú priame dôkazy o efektívnosti liečby u pacientov s CKD 4–5D. Publikované sú viaceré kazuistiky [8,9,10,11,12,13], ktoré poukazujú na závažný pokles kalcémie najmä v priebehu prvého mesiaca liečby a následný vzostup koncentrácie iPTH. Hypokalcémia môže byť klinicky manifestná so závažnými prejavmi ako tetania, generalizované spazmy, karpopedálne spazmy alebo predĺženie QTc. Kazuistika Dusilovej Sulkovej a spol. [16] naopak popisuje úspešnú liečbu osteoporózy mladej dialyzovanej pacientky po opakovaných dávkach denosumabu. V priebehu liečby boli tiež zaznamenané epizódy asymptomatickej hypokalcémie so sprievodným vzostupom PTH. Tieto zmeny boli korigované suplementáciou vápnika a/alebo podávaním parikalciolu. Nutričný vitamín D bol podávaný nepretržite v dávkach 300 000 IU v trojmesačných intervaloch. Už po prvej dávke denosumabu ustúpila bolesť v chrbte a v priebehu liečby sa zlepšilo T-skóre ako bedrovej chrbtice, tak aj celkového femuru. V najnovšie publikovanej prospektívnej štúdiu u 12 dialyzovaných pacientov s ťažkou hyperparatyreózou (iPTH > 1000 pg/ml) a nízkou BMD sa tiež potvrdila hypokalcémia ako najzávažnejší nežiaduci účinok asociovaný s podávaním denosumabu. V priebehu prvého mesiaca bol zaznamenaný pokles koncentrácie Ca s najnižšími hodnotami v rozmedzí 1,5–1,75 mmol/l, ktorý viedol k vzostupu iPTH z východiskovej priemernej hodnoty 1 250 až na 2 400 pg/ml. Hypokalcémia bola korigovaná zvýšením príjmu Ca, zvýšením koncentrácie Ca v dialyzačnej tekutine a podávaním vysokých dávok kalcitriolu, čo viedlo k úprave sérového vápnika a prudkému poklesu iPTH. Autori zaznamenali vzostup kostnej denzity krčku femuru o 23,7 % a zníženie bolesti kosti [17].

Cieľom našej štúdie bolo v retrospektívnom sledovaní získať informácie o liečbe denosumabom u dialyzovaných pacientov na Slovensku a na základe biochemických ukazovateľov zhodnotiť benefit, resp. riziko pre pacientov, predovšetkým riziko hypokalcémie. V súlade s literárnymi údajmi sme potvrdili riziko hypokalcémie v prvom mesiaci liečby, s následným vzostupom PTH. Publikované kazuistiky u CKD pacientov poukazujú, že



A – koncentrácia Ca
B – koncentrácia iPTH

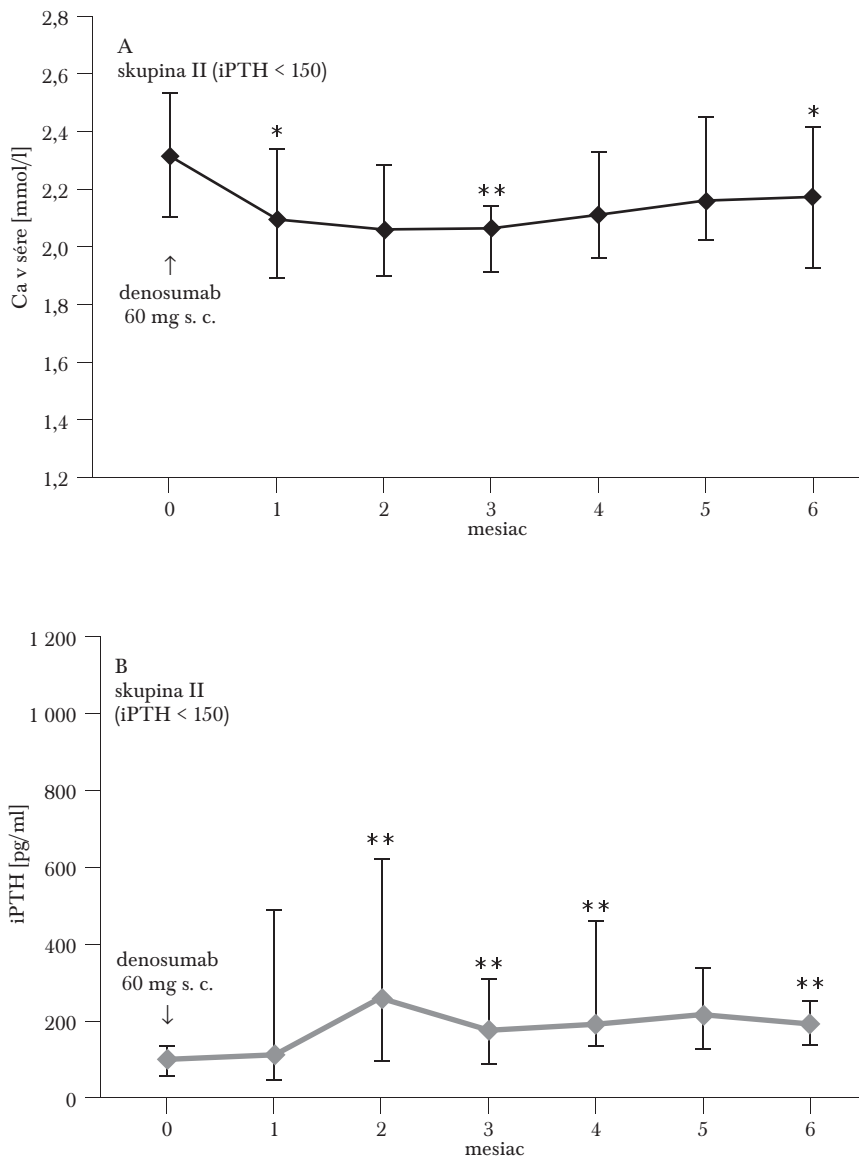
Hodnoty sú uvedené ako medián a 25–75 percentil

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ versus mesiac 0 (pred podaním denosumabu)

k poklesu kalcémie dochádza už v prvom, ale hlavne druhom týždni po podaní lieku. Z toho vyplýva, že v našom sledovaní sme pravdepodobne nezachytili najnižšie hodnoty kalcémie. Stratifikácia pacientov podľa PTH ukázala, že 45 % pacientov v našom súbore mala pravdepodobne vysokoobra-

tovej kostnú chorobu (Skupina I) a až 55 % nízkoobratovú kostnú chorobu (Skupina II). Z toho traja pacienti boli po paratyreoidektómii. Denosumab ako antiresorpčný prípravok, ktorý znižuje kostný obrat, môže mať úlohu pri liečbe vysokoobratovej kostnej choroby (Skupina I). Javí sa, že u týchto pacien-

Obr. 5
Časový priebeh koncentrácie vápníka a iPTH po podaní denosumabu podľa východiskovej koncentrácie iPTH



A – koncentrácia Ca

B – koncentrácia iPTH

Hodnoty sú uvedené ako medián a 25–75 percentil

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ versus mesiac 0 (pred podaním denosumabu)

tov liečba denosumabom vedie k prudkému zníženiu resorpcie kosti a k následnému odčerpaniu vápníka z cirkulácie, čo vyvoláva závažné hypokalciémie s následným zvýšením koncentrácie iPTH. Práve pacienti s vysokým kostným obratom sú najcitlivejší na rozvoj ťažkej hypokalciémie. Liečba

denosumabom môže viesť k zvýšeniu kostnej denzity, ako ukázali publikované kazuistiky s predpokladom zlepšenia kostnej histológie, na čo však v súčasnosti nie sú doklady. Nevýhodou našej štúdie bolo, že sme nemali dostupné žiadne klinické údaje ani denzitometrické vyšetrenia. Veľká časť

dialyzovaných pacientov má pravdepodobne nízkoobratovú kostnú chorobu (Skupina II). Priebeh kalciémie a koncentrácií iPTH bol po podaní denosumabu odlišný. Pokles kalciémie bol mierny, nasledovaný miernym zvýšením PTH, čo pravdepodobne potvrdzuje znížený kostný obrat. U týchto pacientov znižovanie kostného obratu antiresorpčnými prípravkami môže potenciálne zhoršiť kostnú chorobu a môže v skutočnosti zvýšiť riziko fraktúr a vaskulárnych kalcifikácií.

Záver

Liečba denosumabom u pacientov s CKD 4–5D v súčasnosti nie je založená na dôkazoch, a ak sa k nej pristúpi, malo by to byť na základe klinickej zhody špecialistov, ktorí týchto pacientov liečia. Denosumab predstavuje potenciálne užitočný prípravok u dialyzovaných pacientov so sekundárnou hyperparatyreózou a nízkou kostnou hmotou. Potrebná je preemptívna suplementácia vápníka a vitamínu D a po jeho podaní týždňová kontrola kalciémie v prvom mesiaci s následnou korekciou hypokalciémie. Spolupráca nefrológa a špecialistov, ktorí indikujú liečbu denosumabom, je veľmi potrebná. Do budúcnosti je potrebný ďalší výskum zameraný na identifikáciu najrizikovejších pacientov, hľadanie optimálnej stratégie minimalizácie závažných nežiaducich účinkov a predovšetkým histologické potvrdenie benefitu liečby.

Literatúra

1. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
2. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: Analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Mine Res* 2011;26:1368–1376.
3. Jamal SA, West SL, Miller PD. Fracture risk assessment in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 2012;23:1191–1198.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76(Suppl 113):S1–S130.
5. Jamal SA, Ljunggren Ö, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, Ebeling PR, Franek E, Yang Y, Egbuna OI, Boonen S, Miller PD. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Min Res* 2011;26:1829–1835.

6. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:221–233.
7. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Min Res* 2012;27:1471–1479.
8. McCormick BD, Davis J, Burns KD. Severe hypocalcemia following denosumab injection in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2012;60:626–628.
9. Torregrosa JV. Dramatic increase in parathyroid hormone and hypocalcaemia after denosumab in a kidney transplanted patient. *Clin Kidney J* 2013;6:122.
10. Ivanov P, Khedr M. Prolonged hypocalcaemia following a single dose of 60 mg denosumab in two patients with CKD 4/5 on cinacalcet treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Clin Kidney J* 2013;6:245.
11. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Srivali N, Kittanamongkolchai W, Bischof EF. Life-threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency. *Am J Emergency Med* 2013;31:756.e1–756.e2.
12. Agarwal M, Csongrádi É, Koch CA, Juncos LA, Echols V, Tapolyai M, Fülöp T. Severe symptomatic hypocalcemia after denosumab administration in an end-stage renal disease patient on peritoneal dialysis with controlled secondary hyperparathyroidism. *Brit Med J Med Res* 2013;3:1398–1406.
13. Dave V, Chiang CY, Booth J, Mount PF. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4–5. *Am J Nephrol* 2015;41:129–137.
14. Marcelli D, Kirchgessner J, Amato C, Steil H, Mitteregger A, Moscardò V, Carioni C, Orlandini G, Gatti E. EuCliD (European Clinical Database): a database comparing different realities. *J Nephrol* 2001;14(Suppl 4):S94–S100.
15. Stopper A, Amato C, Gioberge S, Giordana G, Marcelli D, Gatti E. Managing complexity at dialysis service centers across Europe. *Blood Purif* 2007;25(1):77–89.
16. Dusilová Sulková S, Horáček J, Šafránek R, Gorun P, Viklický O, Palička V. Denosumab associated with bone density increase and clinical improvement is a long-term hemodialysis patient. Case report and review of the literature. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2014;57:30–34.
17. Chen CL, Chen NC, Hsu CY, Chou KJ, Lee PT, Fang HC, Renn JH. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2426–2432.

Syndrom osteopetrózy – rodina s mramorovými kostmi

Š. KUTÍLEK^{1,2}, T. HÁLA³

¹Dětské oddělení, Pardubická krajská nemocnice, a. s.; ²Dětské oddělení, Klatovská nemocnice, a. s.;

³Osteocentrum, Pardubická krajská nemocnice, a. s.

SOUHRN

Kutílek Š., Hála T.: **Syndrom osteopetrózy – rodina s mramorovými kostmi**

Osteopetróza (nemoc mramorové kosti) patří mezi onemocnění skeletu a je provázená hyperostózou nebo osteosklerózou. Základním patofyziologickým mechanismem je neschopnost osteoklastu resorbovat kost. Rozlišujeme autozomálně dominantní adultní typ (ADO), jen s mírnými příznaky, který je způsoben mutací chloridového kanálu CLCN7; „maligní“ autozomálně recesivní infantilní typ (ARO), který je způsoben mutací RANK nebo RANKL či CLCN7 nebo transmembránového proteinu; „přechodný“ autozomálně recesivní typ (intermediate IRO), způsobený mutací CLCN7; osteopetrózu s renální tubulární acidózou způsobenou deficitem karboanhydrázy II; a některé velmi vzácné typy.

ARO se vyskytuje s incidencí 1 : 250 000, manifestuje se během dětství hypokalciemií, kompresivní neuropatií s poruchou optiku a obrnou okulomotorických i lícního nervu, těžkou poruchou hemopoezy, pancytopenií. Skelet na rentgenovém snímku je hutný, ale kosti jsou velmi křehké. Neléčení nemocní obvykle umírají během první dekády života při sepsích, těžké anémii a krvácivých projevech. Přechodný typ osteopetrózy je provázen malou postavou, makrocefalií, poruchami hlavových nervů, anémií různého stupně a častými frakturami. Je zvýšená predispozice k osteomyelitidě čelistí.

ADO má incidenci 1 : 20 000, je charakterizována zvýšenou kostní denzitou se zvýšenou kostní fragilitou. Oproti ARO je prognóza quad vitam příznivá, ale ve srovnání s nepostiženou populací je vyšší riziko zlomenin, osteomyelitidy mandibuly, poruchy zraku, neuropatie, poruchy hemopoezy.

Demonstrujeme výskyt ADO v rodině u dvou dospělých sester (33 a 35 let) a jejich synů (8 a 11 let). Sledování probandi jsou zatím asymptomatictí, základní biochemická a hematologická vyšetření jsou v normě.

Klíčová slova: osteopetróza, kost, osteoklast, kostní resorpce, fraktura

SUMMARY

Kutílek Š., Hála T.: **Osteopetrosis – a family with marble bone disease**

Osteopetrosis (marble bone disease) is a skeletal disease characterized by hyperostosis or osteosclerosis, high bone density and increased bone fragility. From the pathophysiological point of view, osteoclasts fail to resorb bone. We can distinguish an autosomal dominant “adult” type of osteopetrosis (ADO) with mild to moderate symptoms, “malignant infantile” autosomal recessive osteopetrosis (ARO), intermediate recessive osteopetrosis (IRO) and some other rare types. The incidence of ARO is 1 : 250 000; it is manifested in infancy and early childhood. The typical clinical signs include hypocalcaemia, pancytopenia and compression neuropathy. The affected patients die within the first decade of life. ADO has an incidence of 1 : 20 000. The bones are dense but fragile and the outcome is more favorable compared to ARO. However, the affected patients are at higher risk of fractures, osteomyelitis, visual impairment, neuropathy and hematopoietic disorders. Presented is ADO in a family where two adult sisters (aged 33 and 35 years) and their sons (aged 8 and 11 years) were affected. The patients are currently asymptomatic and being followed-up.

Keywords: osteopetrosis, bone, osteoclast, bone resorption, fracture

Osteologický bulletin 2015;20(3):130–134

Adresa: doc. MUDr. Štěpán Kutílek, Nemocnice Klatovy, Plzeňská 929, 339 01 Klatovy, e-mail: kutilek@nemkt.cz

Došlo do redakce: 18. 6. 2015

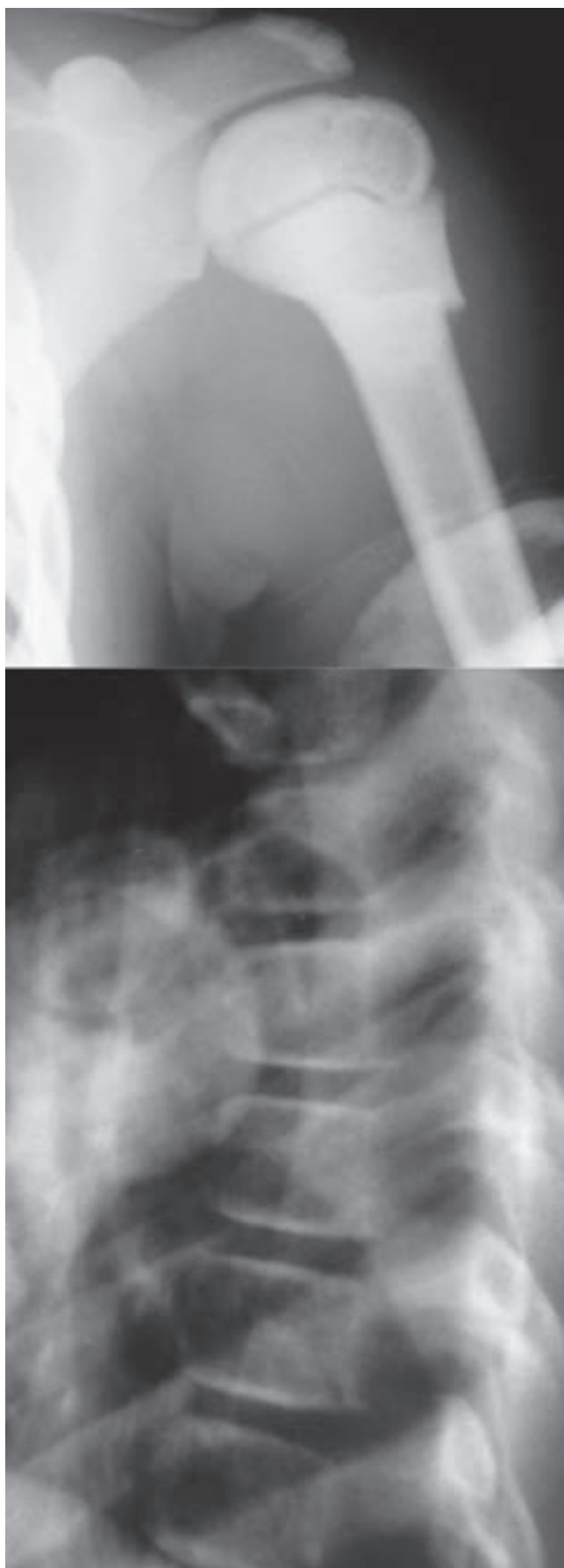
Přijato k tisku: 12. 7. 2015

Úvod

Osteopetróza (nemoc mramorové kosti) patří mezi metabolická onemocnění skeletu provázená hyperostózou nebo nápadnou osteosklerózou, mimořádně vysokou denzitou kostní-

ho minerálu (BMD) a zvýšenou kostní lomivostí. Je porušen vztah mezi kostní formací a kostní resorpcí výrazně v neprospěch kostní resorpce. Charakteristická bývá široká variabilita klinických projevů [1,2].

Obrázek 1a, b
RTG snímky humeru a páteře u pacienta č. 1



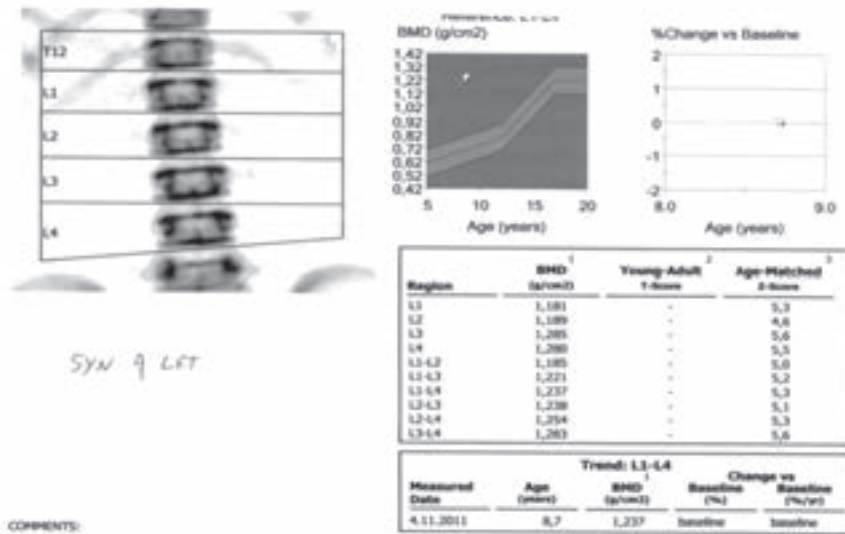
Kazuistika

8letý chlapec s bezvýznamnou osobní anamnézou (pro-
dělal 1× bronchopneumonii) byl v roce 2011 odeslán do
osteologické ambulance Dětského oddělení Pardubické
krajské nemocnice z Oddělení dětské chirurgie. V rodinné
anamnéze byl vážný údaj o onemocnění skeletu u sestry
matky našeho pacienta. Chlapec měl zcela fyziologický so-
matický interní nálezn, tělesná výška i hmotnost byly přesně
na 50. percentilu (0 SD). Potřeba chirurgického ošetření vy-
plynula z dislokované fraktury proximální části levého hu-

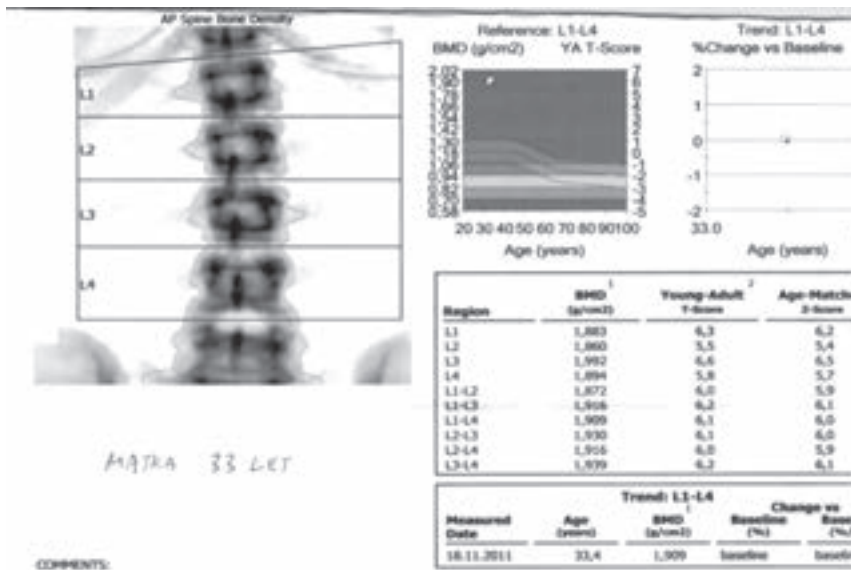
Obrázek 1c, d
RTG snímky lbi a hrudníku u opacienta č. 1



Obr. 2
BMD DXA L1-L4 u pacienta č. 1



Obr. 3
BMD DXA L1-L4 u matky pacienta č. 1



meru, kterou si přivodil po pádu z trampolíny. Na rentgenových snímcích humeru se zachycením i části páteře byla patrná nápadná sytost kostní tkáně. Z tohoto důvodu jsme zpětně vyhodnotili předchozí snímek hrudníku (předozadní snímek plic a srdce) a doplnili rentgenový snímek lbi. Zobrazený skelet byl nápadně sytý (obr. 1a, b, c, d). Vyšetření denzity kostního minerálu (BMD) v oblasti bederní páteře (L1–L4) ukázalo nápadně vysokou kostní denzitu (1,237 g/cm² tj. Z-skóre = +5,3 SD) (obr. 2). Laboratorní vyšetření zahrnující krevní obraz s diferenciací-

ním rozpočtem, základní biochemismus včetně kalcémie, fosfatémie, aktivity alkalické fosfatázy v séru, sérové hladiny parathormonu i markery kostního obratu (sérová koncentrace osteokalcinu a C-terminálního telopeptidu – Cross Laps) byly v rozmezí relevantních referenčních hodnot. Vyšetření sluchu a zraku bylo rovněž v normě, stejně jako psychomotorický vývoj dítěte. Nález svědčil pro takzvanou benigní formu osteopetrózy (tedy autozomálně dominantní osteopetrózu – ADO).

Pacientova matka (nar. 1978) byla v té době 33letá, středoškolsky vzdělaná, anamnesticky bez fraktur či osteomyelitidy, pro hypofunkci štítné žlázy užívala levothyroxin. Neměla žádné obtíže týkající se sluchu či zraku. Vyšetření BMD L1–L4 ukázalo extrémně vysoké hodnoty kostní denzity (T-skóre = +6,1 SD) (obr. 3). Laboratorní vyšetření krevního obrazu a biochemických parametrů včetně ukazatelů kostního obratu bylo v normě.

Bratr pacienta (nar. 2010) v té době ve věku jednoho roku měl normální psychomotorický i somatický vývoj. BMD L-páteře byla u něho vyšetřena v r. 2015 se zcela normálním nálezem (0,604 g/cm² tj. Z-skóre = –0,2 SD). Sestře pacientovy matky (nar. 1976) bylo v té době 35 let. Ve věku 7 let u ní lékaři stanovili diagnózu „skeletálního onemocnění“. Pro patologickou frakturu tehdy podstoupila ortopedickou operaci, dle rentgenologického nálezu a histologického vyšetření se usuzovalo na osteopetrózu. Další fraktury se již nevyšly, osteomyelitidu nikdy neprodělala. Stejně jako její sestra měla sluch, zrak a laboratorní nálezy v normě. Denzitometrické vyšetření (BMD L1–L4) prokázalo abnormálně vysokou kostní denzitu (T-skóre = +6,0 SD)

Její syn (bratranec pacienta č. 1) byl v té době 11letý, zcela zdravý, aktivní fotbalista, bez anamnézy fraktur, s mi-

nimální nemocností, bez postižení sluchu či zraku. Denzitometrické vyšetření bederní páteře u něj ukázalo extrémně vysoké hodnoty Z-skóre = +6,4 SD) (obr. 4). Laboratorní vyšetření krevního obrazu a biochemických parametrů včetně ukazatelů kostního obratu měl v normě.

Prarodiče chlapců (rodiče matek) se k vyšetření BMD nedostavili.

Všichni sledovaní jsou zatím (do r. 2015) zcela asymptomaticí, základní biochemická a hematologická vyšetření nevybočují z normálních mezí.

Diskuze

Osteopetróza byla poprvé popsána v roce 1904 prof. Heinrichem Albers-Schoenbergem (1865–1921). Jedná se o velmi heterogenní skupinu chorobných stavů. Podkladem je mutace 10 genů. Základním patofyziologickým mechanismem je neschopnost osteoklastů resorbovat kost, která se tudíž neobnovuje a stává se velmi hutnou, ale křehkou. Charakteristickým nálezem je výrazná sytost kostí na rentgenovém snímku (mramorová kost), tzv. sandwichové obratle a dlouhé kosti tvaru Erlenmayerových baněk [1,2].

Rozlišujeme [1–8]:

- „benigní“ autozomálně dominantní adultní typ (ADO), jen s „mírnými“ příznaky, který je způsoben mutací chloridového kanálu CLCN7 (lokalizovanou na chromozomu 16p13) nebo LRP 5 (lipoprotein-receptor-related-protein 5 lokalizovanou na chromozomu 11q13);
- „maligní“ autozomálně recesivní infantilní typ (ARO), který je způsoben mutací RANK nebo RANKL, CLCN7, TCIRG1, OSTM1, SNX10, PLEKHM1 (chromozomy 11q13.2; 16p13; 6q21);
- „přechodný“ autozomálně recesivní typ (IRO), způsobený mutací CLCN7;
- osteopetrózu s renální tubulární acidózou způsobenou deficitem karboanhydrázy II (chromozóm 8q22);
- některé velmi vzácné typy vázané na X-chromozóm (OLEDAID – osteopetróza s anhidrotickou ekto-dermální dysplázií či osteopetróza s kombinovanou variabilní imunodeficiencí – CVID).

ADO má incidenci 1 : 20 000, je charakterizována zvýšenou kostní densitou se zvýšenou kostní fragilitou. Oproti ARO je prognóza quad vitam příznivá, ale ve srovnání s referenční nepostíženou populací bylo u téměř 100 členné skupiny postižených prokázáno vyšší riziko zlomenin, osteomyelitidy mandibuly, poruchy zraku, neuropatie a poruchy hemopoezy [5] (tabulka 1). Rozlišuje se ADO I. typu (bez fraktur; jedná se o mutaci LRP5) a II. typu (s frakturami; jedná se o mutaci CLCN7). Léčba je pouze symptomatická [1,2,4–7].

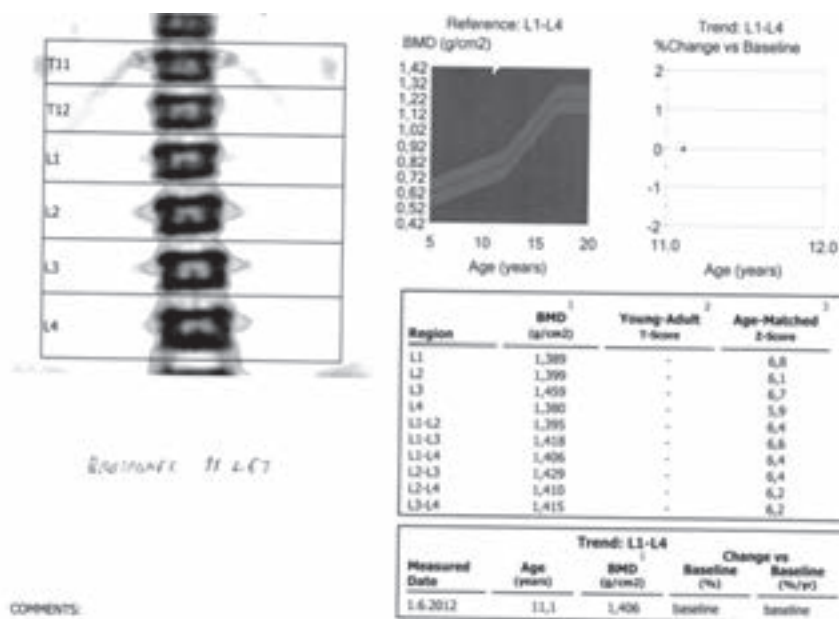
ARO se vyskytuje s incidencí 1 : 250 000, ale kupř. v Kostarice je incidence vyšší (1 : 30 000). ARO se manifestuje již v kojeneckém či batolecím věku hypokalcémií, kompresivní neuropatií s poruchou optických nervů a obrnou okulomotorických nervů i lícního nervu, těžkou poru-

Tabulka 1
Výskyt komplikací u pacientů s ADO (n = 94)
oproti kontrolní skupině (n = 217)

Parametr	Autozomálně dominantní osteopetróza (n = 94)	Kontrolní skupina (n = 217)	P hodnota
Fraktury	84 %	36 %	
Osteomyelitis	16 %	1 %	p < 0,0001
Porucha/ztráta zraku	19 %	0	
Porucha hemopoezy	3 %	0	

Podle: Waguespack SG et al JCEM 2007

Obr. 4
BMD DXA L1-L4 u bratrance prvního pacienta



chou hemopoezy, extramedulární hemopoezou, hepatosplenomegalií, pancytopenií, hydrocefalem, tetaniemi. Skelet na rentgenovém snímku je hutný, ale kosti jsou velmi křehké [1–3,9–12]. Neléčení nemocní obvykle umírají během první dekády života při sepsích, těžké anémii a krvácivých projevech. Jedinou možností léčby je včasná transplantace kostní dřeně. V léčbě bylo v minulosti též zkoušeno podávání interferonu, kalcitriolu a kortikoidů [1–3,9–12].

Přechodný typ osteopetrózy (IRO) je provázen malou postavou, makrocefalií, poruchami hlavových nervů, anémií různého stupně a častými frakturami. Je zvýšená predispozice k osteomyelitidě čelisti [1,2].

V námi demonstrované rodině se jedná o náhodně zjištěnou ADO u dvou dospělých sester a jejich synů. Sledování probandů jsou zatím asymptomatická.

Závěr

Na osteopetrozu je třeba pomýšlet při nálezů syté kosti na RTG, při opakovaných zlomeninách s „paradoxním“ nálezem vyšší BMD nebo při robustním skeletu dítěte. Je důležité vědět, že nález výrazně syté, hutné kosti na RTG snímku kojence či novorozence může vést k diagnostice ARO a následně, včasné, život zachraňující transplantaci kostní dřevě.

Literatura

1. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;20(4):5.
2. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP et al. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:522-536.
3. Bonapace G, Moricca M, Talarico V et al. Identification of two novel mutations on CLCN7 gene in a patient with malignant osteopetrosis. *Ital J Pediatr* 2014; 40:90.
4. García CM, García MA, García RG, Gil FM. Osteomyelitis of the mandible in a patient with osteopetrosis. Case report and review of the literature. *J Maxillofac Oral Surg* 2013;12:94-99.
5. Waguespack SG, Hui SL, Dimeglio LA, Econs MJ. Autosomal dominant osteopetrosis: clinical severity and natural history of 94 subjects with a chloride channel 7 gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:771-778.
6. Tohidi E, Bagherpour A. Clinicoradiological findings of benign osteopetrosis: report of two new cases. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2012;6:152-157.
7. Wada K, Harada D, Michigami T et al. A case of autosomal dominant osteopetrosis type II with a novel TCIRG1 gene mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:575-577.
8. Sobacchi C, Pangrazio A, Lopez AG et al. As little as needed: the extraordinary case of a mild recessive osteopetrosis owing to a novel splicing hypomorphic mutation in the TCIRG1 gene. *J Bone Miner Res* 2014;29:1646-1650.
9. Stark Z, Pangrazio A, McGillivray G, Fink AM. Association of severe autosomal recessive osteopetrosis and structural brain abnormalities: a case report and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2013;56:36-83.
10. Kumar KJ, Bandaru K, Prashanth SN et al. Malignant infantile osteopetrosis. *Indian J Hum Genet* 2013;19:90-92.
11. Essabar L, Meskini T, Ettair S et al. Malignant infantile osteopetrosis: case report with review of literature. *Pan Afr Med J* 2014;17:63.
12. Engiz O, Kara S, Bagrul D et al. Infantile malignant osteopetrosis: a rare cause of neonatal hypocalcemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:1205-1207.

Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 23. října 2015

Program:

1. Kontrola zápisu z jednání dne 27. května 2015: zápis schválen bez připomínek, některé úkoly trvají, především bod (11).
2. Výbor diskutoval proběhlé akce, které byly úspěšné. Pověřil vědeckého sekretáře evidencí akcí a VV jejich pravidelným umístováním na webovou stránku SMOS. Prim. Pikner dle možností umísťuje přednášky, jejichž autoři souhlasili, na stránku CEVA.
3. Prof. Palička informoval, že podle předběžných údajů agentury BPP byl XVIII. Kongres v Brně úspěšný i po ekonomické stránce. Odborné hodnocení velmi kladné, vysoká účast.
4. Plánované akce: Bone Academy 4. XI. v Plzni, Bone Academy 25. XI. v Hradci Králové.
5. Celostátní konference „Sekundární osteoporóza“ v Plzni ve dnech 8.–9. dubna 2016:
 - Výbor schválil, že akce bude dvoudenní.
 - Zahájení 8. dubna v 11:00, ukončení 9. dubna v 15.00. Přednášky jen v jedné sekci, paralelní bude sesterská sekce (8. dubna 14.00–18.00), sobotní program bude společný pro lékaře i sestry.
 - Bloky odborného programu a jejich garanti:
 - Metabolismus kosti při chronické renální chorobě (prim. Šenk a prof. Palička)
 - Diabetes a kost (prof. Horák a dr. Kasalický)
 - Mužská a dětská osteoporóza (prof. Bayer a doc. Kutílek)
 - Metabolismus kosti při onkologických onemocněních, především při ca prsu (doc. Vyskočil a dr. Rosa; doc. Vyskočil požádá o spolupráci prof. Finka)
 - Kazuistiky a nevyjasněné případy (prim. Kučerová a dr. Rosa)
 - FLS (prim. Pikner; který požádá o spolupředsednictví doc. Duška)
6. Světový den osteoporózy: řada pracovišť pořádala akce, seminář pořádala i Liga proti osteoporóze. Všechny dostupné informace zveřejníme na webové stránce, podklady pošlou organizátoři, vyvěšení zajistí doc. Vyskočil.
7. Výbor vzal na vědomí, že XIX. Slovensko-Český osteologický kongres bude ve dnech 8.–10. září 2016 v Žilině. V diskuzi o přípravě kongresu v roce 2017 probral možné lokality.
8. Doporučené postupy: dr. Rosa informoval, že DP pro dg a léčbu postmenopauzální OP je prakticky dokončen a bude zaslán členům výboru a následně do OB (výbor vyjádřil dr. Rosovi výrazné poděkování za velmi aktivní a pečlivý přístup); na DP pro společnou problematiku s nefrologií a stomatologií se pracuje, prof. Palička bude průběžně informovat.
9. Koncepce oboru: výbor jednoznačně souhlasí, že je nezbytné akutně zpracovat novou koncepci oboru. Výbor pověřil dr. Rosu, aby připravil základní osnovu; následně budou jmenováni garanti jednotlivých kapitol a sekcí.
10. Výbor schválil přepracování atestační náplně s úpravou náplně předatestačního kurzu. Snaha je umožnit co nejlepší přístup ke vzdělávání v klinické osteologii a značnou část přípravy přesunout do distanční formy a elektronických verzí. Výbor pověřil prof. Paličku a doc. Vyskočila přípravou novely.
11. FLS: prim. Pikner informoval o postupu jednání s ředitelem ÚZIS a Ministerstvem zdravotnictví a ZP. Prozatím byl přístup vstřícný, nyní čekáme na konkrétní odpovědi z MZ.
12. Léčba teriparatidem: výbor projednal současný stav, počty léčených a konstatoval, že efekt léčby je (jak bylo možné očekávat) velmi dobrý, dostupnost je však zcela nepřiměřeně omezena předpisy. Vzhledem k tomu, že přípravek již dlouho není možno považovat za „inovativní léčbu“, je limitace symbolem „S“ nepřiměřená. Prof. Bayer, dr. Kasalický a prof. Palička připraví stanovisko pro SÚKL s žádostí o změnu.
13. Výbor pověřil doc. Vyskočila, dr. Kasalického, prim. Piknera a prim. Kučerovou přípravou práce na kalkulačním listu pro kód 89312 a prof. Paličku jednáním s Radiologickou společností a MZ o sdílení tohoto kódu a možném převzetí garance za tento kód hlavní odborností 110 (klinická osteologie).
14. Výbor projednal odpovědi na dotazník na CEE Summit, který bude v prosinci v Sofii. Dotazník zašle prof. Palička, kopie bude v příloze definitivní verze zápisu.
15. Osteologický bulletin: počet článků v redakci a v recenzním řízení postačuje pro dokončení letošního ročníku, je však stále velmi potřebné zvýšit počet příspěvků. Prof. Bayer projedná s nakladatelstvím ekonomickou situaci a společně s pokladníkem zařídí letošní platbu co nejdříve.

16. Magistrát HMP požádal o nominaci odborníků pro případná výběrová řízení na uzavření smlouvy mezi osteologickým pracovištěm a ZP. Výbor nominoval prof. Blahoše, prof. Broulíka a dr. Rosu, dopis Magistrátu pošle předseda.
17. Prof. Palička informoval o plánované tiskové konferenci k problematice metabolických onemocnění kostí, plánované na 18. listopadu a o dalších rozhovorech pro Medical Tribune.
18. Trvající úkoly z předchozích období:
- a) prof. Palička 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;
 - c) prof. Palička informoval o seznamu pracovišť, akreditovaných k přípravě uchazečů o atestaci z klinické osteologie. Seznam pracovišť bude vyvěšen na webové stránce SMOS – zašle prof. Palička, zajistí doc. Vyskočil.
 - d) Výbor pověřil prof. Paličku, aby dopracoval stanovisko k indikacím vyšetření kostní minerální denzity. Po elektronickém projednání s členy výboru bude stanovisko vyvěšeno na webové stránce SMOS a informálně zasláno mluvčímu VZP (zajistí prof. Palička).

Actual Insight into Endocrine and Genetic Aspects of the Skeleton

I. ŽOFKOVÁ

Osteoporóza je závažné onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou v důsledku atraumatických fraktur. V patogeneze osteoporózy se kromě vlivu zevního prostředí uplatňují endokrinní nerovnováha a genetické pozadí. Kost sama však moduluje řadu mimokostních systémů. V monografii je pozornost zaměřena na hormony a geny regulující homeostázu kostí, ale také na kostní metabolické okruhy, modulující systémové hormonální a metabolické regulace, například sekreci inzulínu, metabolismus glukózy nebo mužskou reprodukci. Samostatná kapitola je věnována vlivu neurohormonů na skelet. Kandidátní geny pro osteoporózu jsou klasifikovány podle kostních metabolických a hormonálních okruhů, které regulují. Zmíněna je perspektiva prak-

tického využití farmakogenetiky (identifikace kandidátních genů pomocí PCR) a farmakogenomiky (využívající GWAS) v léčbě osteoporózy.

Verlag/Publisher:
LAP LAMBERT Academic Publishing
(info@lap-publishing.com)
(Omniscryptum GmbH and Co.KG)
ISBN: 978-3-659-71304-0
Monografii lze objednat na adrese:
customerservice@morebooks.de