

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha

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

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 Zofková, DrSc., Praha

VYDAVATEL



Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. s r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfc@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 jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopii, nahrávek či informačních databází).



OBSAH

PŮVODNÍ PRÁCE

Predikcia asymptomatických vertebrálnych fraktúr pomocou vybraných klinických rizikových faktorov 3

Z. Killinger, D. Čierny, P. Jackuliak, M. Kužma, J. Payer

Moderní diagnostika osteoporózy a hodnocení rizika fraktur u dívek s Turnerovým syndromem 9

O. Souček, J. Lebl, K. Maratová, Z. Šumník

Diagnostika a léčba postižení skeletu u mnohočetného myelomu II. Léčba myelomové kostní nemoci v klinické praxi 19

V. Ščudla, J. Minařík, T. Pika, P. Krhovská, J. Bačovský

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Vitamin K a jeho význam pro cévní stěnu a metabolismus kostní tkáně 32

M. Laburda, K. Vondra, V. Zamrazil, J. Čepová,

E. Klapková, K. Dunovská

INFORMACE

Ze světové literatury 38

Obrazek na titulní straně: Těžká osteoporóza u pacientky po dlouholeté warfarinizaci s kompresemi obratlových těl Th12 a L1-5

[foto z archivu doc. MUDr. Václava Vyskočila, Ph.D.]

OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha

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

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

- Prediction of asymptomatic vertebral fractures by selected clinical risk factors** 3
Z. Killinger, D. Čierny, P. Jackuliak, M. Kužma, J. Payer
- Modern diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk in girls with Turner syndrome** 9
O. Souček, J. Lebl, K. Maratová, Z. Šumník
- Diagnosis and treatment of bone disease in multiple myeloma; II. Treatment of myeloma bone disease in clinical practice** 19
V. Ščudla, J. Minařík, T. Pika, P. Krhovská, J. Bačovský

REVIEW

- Vitamin K and its importance for the vessel wall and bone metabolism** 32
*M. Laburda, K. Vondra, V. Zamrazil, J. Čepová,
E. Klapková, K. Dunovská*

INFORMATION

- News from around the world** 38

Cover page: Severe osteoporosis after long-term warfarin therapy with compression vertebral body Th 12 and L 1-5 [file image doc. MUDr. Václav Vyskočil, PhD]

Prediction of asymptomatic vertebral fractures by selected clinical risk factors

Z. KILLINGER, D. ČIERNY, P. JACKULIAK, M. KUŽMA, J. PAYER

Comenius University Faculty of Medicine, 5th Department of Internal Medicine, Bratislava, Slovakia

SÚHRN

Killinger Z., Čierny D., Jackuliak P., Kužma M., Payer J.: **Predikcia asymptomatických vertebrálnych fraktúr pomocou vybraných klinických rizikových faktorov**

Úvod: Zlomeniny stavcov (VFX) sú asociované so zvýšenou morbiditou a mortalitou a výrazne zhoršujú kvalitu života pacientov s osteoporózou. V klinickej praxi sú vertebrálne fraktúry (dokonca aj stredne ťažkého a ťažkého stupňa) veľmi často nediagnostikované, a preto aj neliečené.

Cieľ štúdie: Stanoviť prevalenciu vertebrálnych fraktúr s využitím bočného zobrazovacieho skenu chrbtice pri meraní kostnej denzity (DXA) u dvoch rôznych rizikových skupín pacientov. 1. skupinu tvoria pacienti odoslaní na meranie kostnej denzity (BMD) na základe štandardných kritérií Medzinárodnej spoločnosti pre klinickú denzitometriu (ISCD) a druhej skupinu pacienti selektovaní na základe vybraných jednoduchých klinických rizikových faktorov. Sekundárnym cieľom bolo posúdenie korelácií medzi vybranými rizikovými faktormi a vertebrálnymi fraktúrami.

Pacienti a metódy: Analyzovali sme 277 postmenopauzálnych žien odoslaných na meranie kostnej denzity, ktoré boli rozdelené do dvoch rizikových skupín. Skupina 1 (n = 147, priemerný vek 75,3 roka) pozostáva z pacientiek spĺňajúcich kritériá ISCD pre meranie BMD. Skupina 2 (n = 130, priemerný vek 77,6 roka) pozostáva z pacientiek vybraných na základe prítomnosti ďalšieho aspoň jedného rizikového faktora z nasledujúcich: strata výšky viacej ako 3 cm, vzdialenosť tyla od steny viac ako 0 cm, vzdialenosť medzi posledným rebom a lopatou panvovej kosti menej ako 2 prsty, hmotnosťou menej ako 51 kg, alebo počet zubov pod 20. Hodnotenie zlomenín stavcov bolo založené na zhodnutí bočného zobrazovacieho skenu pri DXA, pričom na klasifikáciu závažnosti fraktúr bolo použité semi-kvantitatívne hodnotenie podľa Genanta.

Výsledky: Zistili sme v skupine pacientov vybraných na základe klinických rizikových faktorov významne vyšší počet zlomenín stavcov (67 %) v porovnaní s neselektovanou skupinou, kde bolo detegovaných „iba“ 32 % zlomenín stavcov. Rozdiel vo výskyte viacpočetných a závažných zlomenín stavcov medzi oboma skupinami bol ešte vyšší (56 % vs. 6 % a 16 % vs. 6 % v uvedenom poradí). Okrem toho 20 % pacientov s diagnostikovanou fraktúrou malo kostnú denzitu v pásme osteopénie.

Záver: Použitie týchto jednoduchých klinických rizikových faktorov, ako aj použitie DXA metódy pre detekciu zlomenín stavcov sú schopné v klinickej praxi zvýšiť podiel pacientov s diagnostikovanou asymptomatickou VFX. Bez tohto merania by mnohí z týchto pacientov zostali bez liečby, pretože nespĺňajú kritériá pre začatie antiporotickej liečby (na základe nameranej BMD, alebo na základe anamnézy prekonanej osteoporotickej zlomeniny po neadekvátnej traume). Detekcia zlomenín stavcov (aj asymptomatických) s následným zahájením antiporotickej liečby môže výrazne znížiť riziko následných zlomenín v tejto veľmi vysoko rizikovej skupine.

Kľúčové slová: zlomeniny stavcov, osteoporóza, bočný denzitometrický sken, meranie kostnej denzity

SUMMARY

Killinger Z., Čierny D., Jackuliak P., Kužma M., Payer J.: **Prediction of asymptomatic vertebral fractures by selected clinical risk factors**

Introduction: In clinical practice vertebral fractures (VFX) are associated with increased morbidity and mortality and significantly impaired quality of life in patients suffering from osteoporosis. In clinical practice VFX (even moderate and severe) are very often undiagnosed and untreated.

The aim of the study: To assess the prevalence of vertebral fractures using lateral spine imaging by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) in two different risk groups (1) patients referred for bone mineral density (BMD) testing according to International Society for Clinical Densitometry (ISCD) recommendations, (2) patients selected according to additional simple clinical risk factors. The second end-point was to assess a correlation between selected risk factors and vertebral fractures.

Patients and methods: 277 postmenopausal women sent for BMD testing, were divided in two risk groups. Group 1 (n = 147, mean age 75.3 years) consist of patients referred for BMD testing according to ISCD criteria. Group 2 (n = 130,

mean age 77.6 years) consist of patients selected by additional clinical risk factors as loss of height more than 3 cm, thoracic kyphosis and occiput to wall distance more than 0 cm, "Rib – pelvis" distance below 2 fingers, weight below 51 kg and number of teeth below 20. Vertebral fracture detection in both groups was based on lateral spine imaging by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Semi-quantitative method according to Genant was used for fracture severity classification.

Results: We found in patients selected according to simple clinical tests a significantly higher number of vertebral fractures (67 %) in comparison to non-selected patients group, where "only" 32 % of vertebral fractures were detected. The difference in multiple and severe fractures occurrence between both groups was even higher (56 % vs 6 % and 16 % vs 6 % respectively). In addition, 20 % of the patients diagnosed as fractured had a BMD in osteopenic range.

Conclusion: The use of these simple tests as well as the use of non invasive DXA method for vertebral fracture recognition is able to improve the proportion of patients identified as having asymptomatic VFx in clinical practice. Without this measurement these patients will remain untreated, because many of them do not meet the criteria for treatment initiation (osteoporosis based on BMD or prior history of low trauma osteoporotic fracture). Recognition of vertebral fractures (even asymptomatic) followed by antiporotic treatment can significantly decrease the risk of subsequent fractures in this very high risk group.

Keywords: vertebral fractures, osteoporosis, lateral densitometric scan, BMD testing

Osteologický bulletin 2017; 22(1):3–8

Address: Martin Kuzma, M.D., PhD, 5th Department of Internal Medicine, Medical Faculty of Comenius University, University Hospital, Ruzinovska 6, 826 06, Bratislava – Slovakia, e-mail: kuzma@ru.unb.sk

Došlo do redakce: 6. 3. 2017

Přijato k tisku: 16. 5. 2017

Introduction

A significant increase in the age-adjusted incidence of osteoporotic fractures has been reported from many countries and osteoporosis will become an increasing public health problem in the future due to the world's aging population. Osteoporosis is a disease that may cause no symptoms until a fracture occurs. Vertebral fractures (VFx) are the most common type of fragility fracture with their prevalence increasing with age. At 80 years of age, the prevalence of vertebral fractures is about 25 % [1].

Fractures of the spine are associated with reduced pulmonary function, chronic back pain, loss of height, kyphosis, loss of self-esteem, abdominal discomfort, disability, loss of independence and contribute to the increased morbidity and mortality of patients suffering from osteoporosis [2]. Patients with prior vertebral fractures, including not clinically recognized, are associated with 4 to 5 fold increased risk of future spinal fractures. 20 % of patients will develop a new vertebral fracture within one year independent of their bone mineral density (BMD). Many patients with VFx do not meet the criteria for osteoporosis according to BMD measurement [3]. It means, that treatment decision based on BMD alone, overlooks many individuals who are at high risk of sustaining VFx and who might therefore benefit from therapeutic intervention. Vertebral fractures are a much more important factor in determining therapeutic interventions than low bone mineral density (BMD) [4].

Recognition of asymptomatic vertebral fractures may change our clinical management. The International Osteoporosis Foundation recommends that patients with a prior low trauma VFx should receive drug therapy regardless of BMD results [5]. From a clinical point of view it is important to detect vertebral fractures in asymptomatic patients and to start the treatment in an effort to avoid the next fracture.

In clinical practice, X-raying of the spine is an infrequent examination also in patients who complain of back pain (due to many reasons such as radiation, cost, availability, etc). In patients who do not complain of back pain, the likelihood of performing a spinal x-ray is even lower. Another well known problem is, that vertebral deformities are often not recognized. This is especially true for mild and moderate vertebral deformities which commonly escape the attention of radiologists. In many cases it is common in practice that VFx that are visible on X-rays are not reported by radiologists [6]. Under-diagnosis of VFx the rate of false-negative results on spinal X-rays worldwide has been 30–45 % [7].

In the last few years, lateral spine imaging with VFx assessment (VFA) by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) has been used. VFA is a relatively new technology than can reliably and accurately diagnose VFx with greater patient convenience, minimal radiation exposure, and lower cost than the standard spinal radiography. An important advantage of VFA is that it can be done with the same densitometer, in same sit-

ting [8]. The clinical utility of VFA has led many clinicians to recommend its use as a complement to BMD testing to identify the patients most likely to benefit from pharmacological therapy especially those with osteopenia, who might otherwise be untreated.

For identification of patients with vertebral fractures it is of the essence to know risk factors that provide an accurate basis for referral for further investigation such as VFA or simple X-ray. Several simple clinical factors such as decreased height of patient, decreased lower chest margin to upper pelvis border distance and decreased occiput to wall distance, presence of thoracic kyphosis, low number of teeth or low weight may increase the proportion of patients diagnosed as having a vertebral fracture when referred to VFA testing [9].

Unfortunately, the correlation between these risk factors and vertebral fractures in different ethnic groups has not been conclusively proven [10].

Aim of the study

1. To assess the prevalence of asymptomatic vertebral fractures using lateral spine imaging by DXA in patients referred for BMD testing.
2. To compare the prevalence of vertebral fractures between a group of patients referred for BMD testing according to standard ISCD (International Society for Clinical Densitometry) recommendations and the group of patients selected by additional simple clinical risk factors.
3. To assess the correlation between selected risk factors and vertebral fractures.

Patients and methods

Prior to data collection, the study protocol had been approved by the Comenius University and University Hospital research boards. The regional medical ethics committee also approved the study. All subjects prior to study inclusion signed informed consent.

We included a total of 277 postmenopausal women with low bone mineral density defined according to WHO criteria as osteopenia (T-score from -1 to $-2.5SD$) or osteoporosis (T-score below $-2.5 SD$) referred to BMD testing by their GP (Table 1). Group I consisted of 147 women, which fulfilled the criteria for BMD testing according to International Society for Clinical Densitometry (ISCD) without any other risk factors. The ISCD indications for BMD testing are in Table 2. Group II consisted of 130 patients selected according to additional clinical risk factors (at least one) listed in Table 3.

Wall-occiput distance was defined as inability to touch occiput to the wall when standing with back and heels to the wall. Low rib-pelvis distance was defined as less than 2 finger breadths between the inferior margin of the ribs and the superior surface of the pelvis in the midaxillary line.

Evaluation of VFx was performed on densitometer (Hologic, Discovery) using a special software – instant vertebral assessment (IVA) (Fig. 1). The vertebral fractures and their severity were classified using semi-quantitative method according to the Genant's classification. This method classifies VFs as :

- Grade 1 or mild (20–25 % loss of vertebral height).
- Grade 2 or moderate (25–40 % loss of vertebral height).
- Grade 3 or severe (greater than 40 % loss of vertebral height).

Examiners in our study did not know whether the patient belongs to the group I or II.

Statistical significance of correlations among selected risk factors was based on Pearson's correlations and Kruskal-Wallis test.

Table 1
Characteristic of patients

| | Group I | Group II |
|-----------------------|------------------|------------------|
| Number of patients | 147 | 130 |
| Age range | 52–84 years | 59–89 years |
| Mean age | 75.3 ± 8,6 years | 77.6 ± 7,9 years |
| Years after menopause | 25.8 ± 2,1 years | 28.3 ± 1,4 year |

Table 2
ISCD recommendations for BMD testing

| Women aged 65 and older | |
|---|---|
| Postmenopausal women younger than age 65 if they have a risk factor as: | - Low body weight - Prior fracture - High risk medication use - Disease or condition associated with bone loss |

Table 3
Additional selected risk factors in group II and numbers of patients with risk factors

| Risk factor | Number of patients |
|---|--------------------|
| Weight below 51 kg | 32 pts |
| Loss of high more than 3 cm | 82 pts |
| Thoracic kyphosis | 56 pts |
| Number of teeth below 20 | 94 pts |
| “Rib – pelvis” distance below 2 fingers | 37 pts |
| Occiput to wall distance more than 0 cm | 59 pts |

Figure 1
Vertebral fractures visualized by DXA scan



Results

From total number of 277 patients 147 patients belonged to group I (mean age 75,3 years) and 130 to group II (mean age 77,6 years) (see *Table 1*). Number and severity of the vertebral fractures in each group are listed in *Table 4*. In the group I, 47 (32 %) patients were identified to have vertebral fracture, from whom 3 (6 %) had a multiple fracture, mostly grade 1. In the group II a greater number (87; 67 %) of fractures were identified. 44 (56,6 %) patients had multiple fractures, mostly grade 1 or 2. Correlations between selected risk factors, BMD and fractures are in *Table 5*. A significant correlations were found in grade 2 fractures between BMI, weight and kyphosis. DXA was positively associated with rib-pelvis distance, kyphosis wall-occiput distance and BMI.

Discussion

Our study identified in the group 1 (selected according to the standard ISCD recommendations for BMD testing) 32 % patients (with no prior history of VFx) with vertebral fractures. The prevalence of fractures was significantly higher than expected VFx prevalence in the general population of the same mean age [11,12]. It means that use of ISCD recommendations in clinical practice is capable of selecting more patients with VFx compared to non-selected population. In the group of patients selected according to the above mentioned additional clinical risk factors, published by Green et al. [13] we even found two times higher VFx prevalence (67 %). 47 % fractures in this group were classified as moderate or severe compared to only 16 % in the group without these additional risk factors. The most important finding in our study was the difference in multiple vertebral fractures. We found multiple fractures in 56 % of pts in the risk group vs 6 % in the standard group. Multiple fractures, especially moderate or severe, are the most significant with regard to morbidity, mortality and decreased quality of life. In addition, 20 % of the patients diagnosed as fractured had a BMD results in osteopenic range. Without knowledge of VFx occurrence, these osteopenic women might not have been considered for anti-osteoporotic therapy. Netelenbos found the same proportion of vertebral fractures (21 %) in osteopenic patients with clinical risk factor using spinal radiographs for fracture detection [14]. Based on high proportion of patients diagnosed as having VFx and differences between both groups in fracture prevalence, the described simple clinical test proved to be sufficiently sensitive detection criterion.

In recent years, there have been a clear tendency to move the treatment decision from BMD based interventional threshold to threshold based on individual risk of fracture. Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) was introduced as a clinical tool to evaluate

an individual's 10 year probability in sustaining a femoral neck or other major osteoporotic fractures and is based on clinical risk factors [4]. The presence of a fragility fracture is considered as one of the most important risk factors in FRAX tool and can significantly increase estimated fracture risk. National Osteoporosis Foundation (NOF) in US recommends antiporotic treatment if the fracture risk exceeds 3 % for femoral neck fractures and 20 % for other major osteoporotic fractures. In most countries by FRAX recommended interventional threshold is not accepted. Chen et al. used spinal fracture status, along with age and BMD and predicted future fracture risk with greater simplicity and higher prognostic accuracy compared to using risk factor criteria such as those used in the FRAX tool [15]. Our results show the statistically significant correlation between grade II fractures and BMI, weight and kyphosis and grade III fractures and kyphosis. We found significant correlations between BMD and both “*occiput-wall distance*” and presence of the kyphosis. Correlations among other selected clinical parameters and fractures did not reach statistical significance.

The limitation of our study was the relatively small sample of patients, which may have contributed to only a borderline significance of correlations between the other clinical risk factors mentioned and spinal fractures. Another limitation of the study was relatively poor quality of DXA scans in the upper part of thoracic spine. On the other hand, vertebral fractures mostly occur in the region of thoracic – lumbar junction.

Conclusions

Vertebral fractures are the most common type of osteoporotic fracture and in daily practice, high proportion of patients with Vfx are not recognised and therefore not treated appropriately [16].

Vertebral fracture assessment using lateral DXA scan is new quick and non-invasive method that allows

Table 4
Numbers and severity of the vertebral fractures in both groups

| | Group I | Group II |
|--------------------------------------|-----------|-------------|
| Number of patients | 147 | 130 |
| Patients with fracture | 47 (32 %) | 87 (67 %) |
| Patients with multiple fracture | 3 (6 %) | 44 (56.6 %) |
| Number of fractured vertebrae | 50 | 172 |
| Mild fracture (grade 1) | 42 (84 %) | 93 (54 %) |
| Moderate fracture (grade 2) | 5 (10 %) | 51 (30 %) |
| Severe fracture (grade 3) | 3 (6%) | 28 (16%) |
| Number of patients with | | |
| 1 fracture | 44 | 43 |
| 2 fractures | 3 | 24 |
| 3 fractures | 0 | 7 |
| 4 fractures | 0 | 6 |
| 5 fractures | 0 | 6 |
| 6 fractures | 0 | 1 |

Table 5
Correlations between fractures, risk factors and BMD

| | Level of significance | Coefficient of correlation |
|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Correlation with fracture | | |
| Grade 2 fractures/BMI | $p < 0,0198$ | -0.521 |
| Grade 2 fractures/weight | $p < 0,0458$ | -0.458 |
| Grade 2 fractures/kyphosis | $p < 0,0429$ | 0.494 |
| Grade 3 fractures/kyphosis | $p < 0,0389$ | 0.574 |
| Correlation with densitometry | | |
| DXA femur/rib-pelvis distance | $p < 0,0143$ | 0.369 |
| DXA spine/rib-pelvis distance | $p < 0,0334$ | 0.327 |
| DXA femur/kyphosis | $p < 0,0056$ | 0.397 |
| DXA femur/wall-occiput distance | $p < 0,0005$ | 0.472 |
| DXA femur/BMI | $p < 0,0002$ | 0.403 |

health practitioners to identify Vfx in high risk individuals during routine BMD testing. The use of selected simple clinical criteria can significantly improve the proportion of patients diagnosed as having the vertebral fracture. The test is simple, takes no more than 5 minutes and can be done in outpatient clinic without any specific equipment.

Early detection of vertebral fractures may alter fracture risk stratification, and help identify patients likely to benefit from pharmacological therapy who otherwise might not be treated.

References

- Ivergård M, Svedbom A, Hernlund E, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Masaryk P, Payer J, Jackuliak P, Kanis JA. Epidemiology and Economic Burden of Osteoporosis in Slovakia. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8(137):178–186.
- Melton III LJ, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 1989;129:1000–1011.
- Guermazi A, Mohr A, Grigorian M, Taouli B, Genant HK. Identification of vertebral fractures in osteoporosis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002;6:241–252.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23–57.
- Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom* 2008;11(4):473–477.
- Van Brussel MS, Lems WF. Clinical relevance of diagnosing vertebral fractures by vertebral fracture assessment. *Curr Osteoporos Rep* 2009;7(3):103–106.
- Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, Cahall DL. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res* 2005;20:557–563.
- Grados F, Fechtenbaum J, Flipon E, Kolta S, Roux C, Fardellone P. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *Joint Bone Spine* 2009;76(3):241–247.
- Green AD, Colón-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *JAMA* 2004;292(23):2890–2900.
- Payer J, Brazdilova K, Jackuliak P. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis: prevalence, and emerging treatment options. *Drug Healthc Patient Saf* 2010;2:49–59.
- Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556–561.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285(3):320–323.
- Green AD, Colón-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *JAMA* 2004;292(23):2890–2900.
- Netelenbos JC, Lems WF, Geusens PP, Verhaar HJ, Boermans AJM, Boomsma MM et al. Spine radiographs to improve the identification of women at high risk for fractures. *Osteoporos Int* 2009;20:1347–1352.
- Chen P, Kregge JH, Adachi JD, Prior JC, Tenenhouse A, Brown JP et al. Vertebral fracture status and the World Health Organization risk factors for predicting osteoporotic fracture risk. *J Bone Miner Res* 2009;24:495–502.
- Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 2009;169(22):2087–2094.

Moderní diagnostika osteoporózy a hodnocení rizika fraktur u dívek s Turnerovým syndromem

O. SOUČEK, J. LEBL, K. MARATOVÁ, Z. ŠUMNÍK

Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

SOUHRN

Souček O., Lebl J., Maratová K., Šumník Z.: **Moderní diagnostika osteoporózy a hodnocení rizika fraktur u dívek s Turnerovým syndromem**

Cíl práce: Turnerův syndrom (TS) je způsoben ztrátou části či celého X chromozomu a je charakterizován nízkým vzrůstem a amenoreou. Osteoporóza a zvýšený výskyt fraktur patří ke komplikacím tohoto onemocnění. Cílem práce bylo stanovit volumetrickou kostní denzitu a kostní pevnost, dále změřit svalové funkce, posoudit jejich vzájemný vztah a rozdíl od zdravých kontrol a testovat asociace s délkou hormonální terapie a výskytem fraktur.

Soubor pacientů, materiál a metody: Do studie jsme zařadili 67, resp. 39 dívek s Turnerovým syndromem. Volumetrickou kostní denzitu (vBMD) a parametry kostní pevnosti na radiu jsme stanovovali pomocí periferní kvantitativní počítačové tomografie (pQCT) a porovnávali vzhledem k publikovaným referenčním normám. Pro měření na bérce jsme zahrnuli kontrolní skupinu 67 zdravých dívek. Maximální volní svalovou sílu (F_{\max}) jsme stanovili pomocí mechanografie. Trabekulární kostní denzitu (BMD) a indexy kostní pevnosti jsme měřili na metafýze (bone strength index, BSI), resp. diafýze (strength strain index, SSI) tibie pomocí pQCT. Vliv onemocnění (TS) na svalově-kostní jednotku jsme testovali mnohočetnou lineární regresí.

Výsledky: Trabekulární vBMD na radiu byla u TS významně snižena (průměrné Z-skóre $-0,7 \pm 1,3$; $p < 0,001$) v porovnání s normou, zatímco kortikální vBMD adjustovaná na šíři kortikalis byla zvýšená (Z-skóre $1,1 \pm 1,0$; $p < 0,001$). TS nebyl významně asociován s F_{\max} po korekci na věk, výšku a hmotnost, zato byl negativně asociován s trabekulární vBMD (koeficient $-0,22 \pm 0,045$, $p < 0,001$) a oběma indexy kostní pevnosti (koeficienty $-0,24 \pm 0,07$, $p < 0,001$ pro BSI a $-0,096 \pm 0,035$, $p < 0,01$ pro SSI) na tibii. Při totožné F_{\max} byl BSI u TS snížen o 18 % ($p < 0,01$) a SSI o 7 % ($p = 0,027$) v porovnání se zdravými dívkami. Terapie ani výskyt fraktur neměly významný vliv na sledované svalové a kostní parametry.

Závěr: Táž svalová síla je u dívek s TS spojená s nižší kostní pevností v porovnání se zdravými dívkami. Pravděpodobnou příčinou je změna citlivosti kosti k mechanické zátěži.

Klíčová slova: Turnerův syndrom, denzita kostního minerálu, svalové funkce, periferní kvantitativní počítačová tomografie, mechanografie

SUMMARY

Souček O., Lebl J., Maratová K., Šumník Z.: **Modern diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk in girls with Turner syndrome**

Objective: Turner syndrome (TS) is caused by partial or complete loss of an X chromosome and characterized by short stature and amenorrhea. This condition is also associated with osteoporosis and frequent fractures. The aims were to determine volumetric bone mineral density and bone strength, to measure muscle function, to evaluate their relationships and differences from healthy controls, and to test associations with the duration of hormone replacement therapy and the incidence of fractures.

Patients, material and methods: Included in the study were 67 (39) girls with Turner syndrome. Volumetric bone mineral density (vBMD) and bone strength parameters at the radius were determined by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) and compared with the published reference norms. For measurements at the tibia/fibula, a control group of 67 healthy girls was included. Trabecular BMD and bone strength were measured at the metaphysis (bone strength index, BSI) and diaphysis (strength strain index, SSI) of the tibia using pQCT. The impact of TS on the muscle-bone unit was tested by multiple linear regression.

Results: Trabecular vBMD at the radius was significantly reduced in TS (mean Z-score 0.7 ± 1.3 ; $p < 0.001$) compared to the normal values; cortical vBMD adjusted for cortical thickness was increased (Z-score 1.1 ± 1.0 ; $p < 0.001$). TS was not significantly associated with F_{\max} after adjustment for age, height and weight; however, there were negative associations with trabecular vBMD (coefficient -0.22 ± 0.045 , $p < 0.001$) and both bone strength indices at the tibia (coefficients -0.24 ± 0.07 , $p < 0.001$ for BSI and -0.096 ± 0.035 , $p < 0.01$ for SSI). With identical F_{\max} , BSI and SSI were reduced by 18 % ($p < 0.01$) and 7 % ($p = 0.027$), respectively, in TS patients as compared with healthy girls. Neither therapy nor the incidence of fractures had significant effects on the tested muscle and bone parameters.

Conclusion: In girls with TS, the same muscle strength is associated with lower bone strength as compared with their healthy counterparts. This is probably due to changes in the sensitivity of bones to mechanical loading.

Keywords: Turner syndrome, bone mineral density, muscle function, peripheral quantitative computed tomography, mechanography

Osteologický bulletin 2017; 22(1):9–18

Adresa: MUDr. Ondřej Souček, Ph. D., Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, e-mail: ondrej.soucek@lfmotol.cuni.cz

Došlo do redakce: 6. 12. 2016

Přijato k tisku: 29. 5. 2017

Úvod

Turnerův syndrom (TS) je způsoben částečnou, či úplnou absencí jednoho pohlavního chromozomu X. Incidence onemocnění se uvádí 1/2 000 živě narozených dívek [1]. Tyto dívky se nejčastěji dostanou do ambulancí endokrinologů pro svůj nízký vzrůst, či později pro primární amenoreu. Mohou být však též zachyceny v jiných odborných ambulancích, kde jsou vyšetřovány pro další, se syndromem asociovaná onemocnění, jako jsou vrozené srdeční vady, malformace urogenitálního traktu či celiakii [2]. Kromě těchto nemocí mohou mít dívky a ženy s TS v porovnání se zdravými kontrolami zvýšený výskyt fraktur [3] a sníženou kostní denzitu [4–6], což svědčí o tom, že by se měla skeletálním komplikacím u těchto pacientek věnovat náležitá pozornost.

Etiologie a mechanismus kostní fragility u TS nebyly doposud plně objasněny. Některé studie poukazují na nedostatečnou estrogení substituci [7–9], zatímco jiné studie vyzdvihují přímý vliv ztráty genu, obsahujícího homeodoménu pro nízký vzrůst (short stature homeobox-containing gene, *SHOX*) [10], či nepřímý vliv ztráty lokusu Xp22.3 na gonozomu X, která vede k neuromotorické poruše [11,12], jako příčinu osteoporózy u žen s TS.

Denzita kostního minerálu je tradičně vyšetřována metodou dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (dual-energy x-ray absorptiometry, DXA). Tato metoda, která vychází z předozadního snímku bederní páteře, však měří pouze obsah kostního minerálu (bone mineral content, BMC), který se vydělí plochou 1.–4. bederního obratle, čímž je dán výpočet „plošné“ denzity kostního minerálu (areal bone mineral density, aBMD). Nevýhodou metody, obzvláště v pediatrické praxi, je riziko falešně nízké aBMD u menších jedinců, resp. jedinců s nízkým vzrůstem. Pokud je chronická nemoc, pro kterou je rostoucí jedinec indikován k vyšetření BMD, asociovaná s poruchou růstu, bude mít jedinec nízké aBMD bez ohledu na to, zda se skutečně jedná o úbytek kostního minerálu či nikoliv. Skutečnou, volumetrickou BMD (vBMD) lze naproti

tomu stanovit pomocí periferní kvantitativní počítačové tomografie (pQCT), a to zvláště v trabekulární kosti (metafýze dlouhé kosti) a kosti kortikální (diafýze). Navíc umožňuje pQCT stanovit geometrické parametry měřené kosti, což se využívá v kalkulaci různých indexů kostní pevnosti (blíže viz [13]). Uvedené výhody, spolu s výbornou přesností měření [14], nízkou radiační zátěží a dostupností referenčních dat [15–17] předurčují pQCT k využití v dětské klinické osteologii.

Svalová síla kosterního svalstva je hlavním mechanickým stimulem ovlivňujícím vývoj kostí a určujícím jejich pevnost [18–20]. Podle Frostovy teorie mechanostatu [21] by měla každá kost odolat deformaci vyvolané maximální volní aktivitou kosterního svalu (maximální svalové síle). Speciální plošina zaznamenávající tíhovou sílu (grand reaction force platform, GRFP; též zvaná „skákácká mechanografie“) umožňuje kalkulaci maximální volní svalové síly flexorů planty během několikanásobného výskoku na jedné noze. Takto indukovaná síla představuje zhruba desetinásobek tělesné hmotnosti [22]. To je zhruba trojnásobek hodnoty získané jinou metodou, dynamometrií, kterou lze naměřit pouze necelý pětinašobek tělesné hmotnosti [22]. Mechanické zatížení diafýzy tibie je tedy mnohem větší při několikanásobném výskoku na jedné noze než při izokinetické dynamometrii, která byla dříve používána k hodnocení svalové síly v pediatrické populaci [23,24].

Mezi maximální svalovou silou, získanou testem několikanásobného výskoku na jedné noze a měřenou pomocí skákácké mechanografie, a pevností tibie, hodnocené pomocí pQCT, byla pozorována silná korelace [25]. Vzhledem k této silné korelaci, přesnosti měření [26] a dostupnosti referenčních dat [27–29] se skákácká mechanografie nabízí jako velmi vhodná metoda pro hodnocení svalových funkcí u dětí.

Hypotézou této práce bylo, že je svalově-kostní jednotka u dívek s TS v porovnání se zdravými kontrolami narušená, což vede ke snížené kostní pevnosti. Cílem práce tedy bylo: 1) pomocí pQCT změřit volu-

metrickou densitu minerálu trabekulární a kortikální kosti na radiu u dívek s TS, 2) pomocí GRFP a pQCT stanovit maximální svalovou sílu, resp. kostní pevnost na bérce u dívek s TS a u zdravých kontrol, 3) popsat svalově kostní interakci u obou studovaných skupin, 4) testovat vliv onemocnění na svalově kostní jednotku a 5) hledat vliv menarche, průběhu puberty, karyotypu, délky léčby růstovým hormonem a estrogeny a výskytu fraktur na svalově kostní jednotku u dívek s TS.

Soubor pacientů, materiál a metody

Účastnice studie

Této průřezové studii se účastnilo 67 dívek s TS, které jsou pravidelně sledovány v centru při fakultní nemocnici. U těch se měřily pouze kostní parametry na radiu. S odstupem 4 let, během kterých některé dívky již byly předány do péče endokrinologů pro dospělé, zatímco mladší, nově diagnostikované dívky, byly do studie zahrnuty, jsme provedli novou průřezovou studii, které se účastnilo 39 dívek s TS a dále 67 zdravých kontrol. U těchto dvou skupin byly kostní parametry měřeny na tibii a k tomu byly hodnoceny i dynamické svalové funkce.

Vyřazeny byly dívky s jakoukoliv chronickou nemocí, či léčbou se známým vlivem na skelet či svaly, kromě dívek s dlouhodobě (> 18 měsíců) eufunkční autoimunitní thyroditidou a kromě léčby růstovým hormonem (growth hormone, GH) a substituce estrogeny (E), které představují standardní péči o dívky s TS. Tělesná výška byla měřena stadiometrem s přesností na 0,1 cm a hmotnost byla měřena kalibrovanou elektronickou vahou s přesností na 100 g. Z-skóre výšky, hmotnosti a BMI byly vypočítány s pomocí národních referenčních hodnot [30]. V první studii bylo zastoupení jednotlivých vývojových stadií puberty dle Tannera u dívek s TS následující: 1 (N = 22/67), 2 (N = 4/67), 3 (N = 3/67), 4 (N = 13/67) a 5 (N = 25/67), u dívek s TS účastnicí se druhé části studie to bylo stadium: 1 (N = 13/39), 2 (N = 3/39), 3 (N = 2/39), 4 (N = 6/39) a 5 (N = 15/39), hodnoceno podle vývoje prsu. Premenarcheálních bylo 47/67 a 21/39 dívek s TS v první, resp. druhé studii, zatímco menarcheálních dívek s TS bylo 20/67 a 18/39. Karyotyp měly dívky v první, resp. ve druhé studii: 45,X (N = 24/67, resp. 13/39), mozaiky různých forem (N = 35/67, resp. 22/39) a strukturální abnormality X chromozomu (N = 8/67, resp. 4/39).

Všechny dívky byly léčeny GH dávkou 50 µg/kg/den, kterou bylo výjimečně nutno posléze upravovat na základě individuální klinické odpovědi [31]. Průměrný věk zahájení terapie byl 7,0 ± 3,5; resp. 7,6 ± 3,9 let a průměrná délka podávání v době provádění studie byla 5,8 ± 3,6; resp. 5,4 ± 3,8 let.

Substituce estrogeny byla indikována v 39/67, resp. 18/39 případech v první, resp. druhé studii k indukci puberty či pro sekundární ovariaální selhání. Ostatní

dívky s TS (N = 28/67, resp. 21/39) byly prepubertální nebo měly spontánní pubertu.

Pozitivní anamnézu fraktur mělo 14/67, resp. 10/39 dívek s TS. Celkem se jednalo o 26, resp. 19 fraktur (předloktí 10×, resp. 1×; prsty 1×, resp. 3×; kotník 0×, resp. 2×; zápěstí 13×, resp. 1×; bérce 1×, resp. 0×; komprese obratle 1×, resp. 1×).

Kontrolní skupinu pro druhou studii, tedy studii svalově kostní jednotky na bérce, tvořily zdravé dívky oslovené v různých školách a zájmových kroužcích. Opět byly vyřazeny dívky s nemocemi, či dívky užívající léky se známým vlivem na kost či sval. K měření pevnosti kostí i funkcí svalů byly použity totožné přístroje (pQCT a GRFP) s identickým nastavením a analytickým procesem (viz níže). Tato data byla částečně publikována jako součást větší studie 323 dětí a dospělých [25].

Studie byla povolena etickou komisí nemocnice a byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací. Všechny účastnice, resp. jejich rodiče vyjádřili souhlas s účastí ve studii.

Hodnocení svalových funkcí

Maximální tíhová síla (F_{max} , N), ukazatel maximální volní svalové síly flexorů planty, byla měřena testem několikanásobného výskoku na jedné noze, pomocí skákací mechanografie Leonardo Mechanograph® (Novotec Medical, Pforzheim, Německo). K analýze získaných dat byl použit originální software výrobce (Leonardo Mechanography GRFP verze 4.2, Novotec Medical). Test spočíval v opakovaném výskoku na špičce jedné nohy při volním zafixování kolene tak, aby během výskoku a doskoku nedocházelo k žádnému pohybu v koleni. Test probíhal bez bot a pouze v lehkém oblečení. V první části testu byl testovaný požádán, aby skákal co nejrychleji, a získal tak potřebnou rovnováhu, poté byl požádán, aby se postupně snažil o co nejvyšší výskok. Přístroj zaznamenává každý jednotlivý výskok a uloží pouze největší sílu vyvinutou na plošinu (F_{max}). Test byl opakován třikrát za sebou na nedominantní končetině, pro další analýzu byl vybrán nejlepší dosažený výsledek. Kromě záznamu F_{max} přístroj spočítá i sílu vztaženou k tělesné hmotnosti, která lépe vypovídá o individuálních svalových funkcích testovaného (F_{max}/BW).

Hodnocení kostní pevnosti

K hodnocení kostní denzity a pevnosti na nedominantním radiu i tibii jsme použili pQCT osteodenzitometrii, přístroj XCT 2000 (Stratec Medizintechnik, Pforzheim, Německo). Vlastní měření spočívá v provedení 2 jednotlivých CT snímků o tloušťce 2 mm ve vzdálenostech odpovídajících 4 % a 66 % délky předloktí (měřeno od olekranonu ke styloidnímu výběžku ulny) či bérce (od vnitřního kotníku k hornímu okraji vnitřního kondylu tibie). Velikost voxelu byla

0,4 × 0,4 × 2,0 mm. K analýze skenů a kalkulaci parametrů jsme použili originální software výrobce (XCT software, verze 6.2 C). Na distální metafýze radia (resp. tibie) jsme měřili celkový obsah kostního minerálu (BMC), celkovou a trabekulární volumetrickou kostní densitu (vBMD) a celkovou plochu kosti (cross-sectional area, CSA). Index pevnosti kosti v kompresi (BSI) byl vypočítán jako součin druhé mocniny celkové vBMD a celkové CSA ($BSI = vBMD * vBMD * CSA$) [32]. Na diafýze jsme stanovovali celkové BMC, kortikální vBMD, celkovou a kortikální CSA, šíři kortikalis a dále softwarem kalkulovaný index kostní pevnosti v torzi a ohybu – strength strain index (SSI) [16]. Přesnost měření byla testována opakovaným měřením na radiu, směrodatné odchylky kvadratických průměrů pro jednotlivé parametry byly na distálním radiu: BMC 0,943 mg/mm, trabekulární vBMD 2,905 mg/cm³, celkové vBMD 9,353 mg/cm³ a celkové CSA 9,617 mm²; a na diafýze radia: BMC 0,745 mg/mm, celkové vBMD 4,947 mg/cm³, kortikální vBMD 4,641 mg/mm³, celkové CSA 1,193 mm², kortikální CSA 1,021 mm³, šíře kortikalis 0,068 mm a SSI 7,685 mm³. Data měřená na radiu jsme porovnávali s publikovanými referenčními normami [15,16], data na tibii jsme porovnávali mezi dívkami s TS a zdravými dívkami.

Statistická analýza

Všechny statistické analýzy a tvorba grafů byla provedena v programu R [33]. Pokud není uvedeno jinak, představují data průměr a směrodatnou odchylku. Jednovýběrový t-test byl použit k analýze rozdílů Z-skóre od nuly. Dvouvýběrový t-test s Welchovým odhadem stupňů volnosti jsme použili na porovnání Z-skóre mezi dvěma studijními skupinami. K testování rozdílů svalových a kostních parametrů na tibii mezi dívkami

s TS a zdravými kontrolami jsme použili lineární regresi, kde byly závislémi proměnnými logaritmičsky transformované svalové a kostní parametry a nezávislémi proměnnými pak věk, hmotnost a výška. Vliv logaritmu F_{max} na logaritmus indexů kostní pevnosti byl testován lineární regresí, kde nezávislémi proměnnými bylo onemocnění TS, věk, výška a hmotnost. Koeficient změny pro TS pak představuje změnu (logaritmu) kostního parametru u TS v porovnání se zdravými kontrolami. Lineární regrese byla též použita k testování vlivu délky terapie GH, délky substituce E, stadia puberty, menarche, karyotypu a anamnézy fraktur na kostní parametry u dívek s TS po adjustaci na věk, hmotnost, výšku a logaritmus F_{max} .

Výsledky

Antropometrická charakteristika obou skupin dívek s TS a zdravých kontrol je uvedena v *tabulce 1*. Skupiny se nelišily ve věkovém rozložení, ale dívky s TS byly nižší, a měly tak i nižší hmotnost v porovnání se zdravými kontrolami. Jejich BMI bylo však významně vyšší než u zdravých kontrol.

Kostní densita a pevnost na radiu

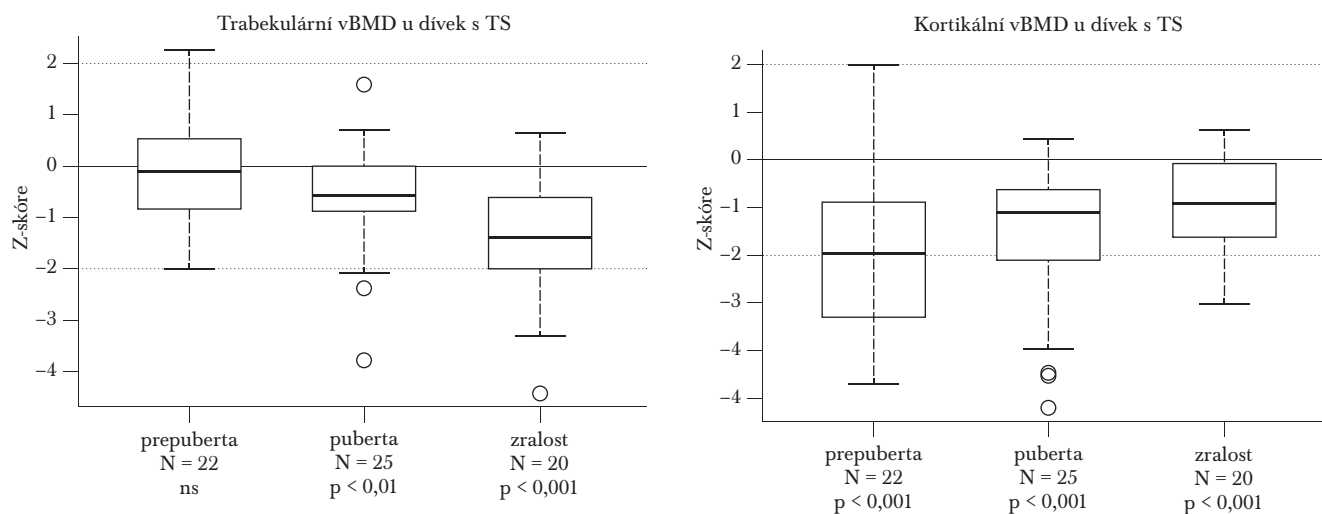
Trabekulární vBMD na metafýze radia byla u dívek s TS snížena vzhledem k věkově specifickým normám (průměrné Z-skóre $-0,7 \pm 1,3$; $p < 0,001$). Pokud se dívky s TS rozdělily podle vývoje puberty, byla trabekulární vBMD u prepubertálních dívek v normě, zatímco u pubertálních dívek a u dívek s ukončenou pubertou byly hodnoty významně sniženy, přičemž rozdíl mezi těmito třemi vývojovými stadii byl statisticky významný ($p = 0,007$; *obrázek 1*). Kortikální vBMD na diafýze radia byla u dívek s TS též snížena

Tabulka 1
Základní antropometrická data studovaných skupin jedinců

| | Dívky s TS (radius, N = 67) | Dívky s TS (tibie, N = 39) | Zdravé dívky (tibie, N = 67) | P-hodnota (tibie, TS vs. zdravé dívky) |
|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
| Věk (roky) | 13,9 (3,3) | 13,6 (4,2) | 12,7 (3,4) | 0,31 |
| Výška (cm) | 146,5 (13,1) | 142,6 (16,1) | 148,8 (16,3) | |
| Výška (Z-skóre) | -1,7 (0,7)*** | -1,8 (1,0)*** | -0,6 (1,3)*** | < 0,001 |
| Hmotnost (kg) | 46,9 (14,4) | 42,2 (14,6) | 42,4 (13,2) | |
| Hmotnost (Z-skóre) | -0,3 (1,1)* | -0,7 (1,1)*** | -0,2 (1,0) | 0,013 |
| BMI (m ² /kg) | 21,3 (4,0) | 19,9 (3,4) | 18,6 (2,5) | |
| BMI (Z-skóre) | 0,7 (1,0)*** | 0,3 (0,9)* | 0,1 (0,8) | 0,15 |

Legenda: Hodnoty představují průměr (SD). TS = Turnerův syndrom, BMI=index tělesné hmotnosti. P-hodnota v posledním sloupci je porovnání předchozích dvou sloupců, tedy skupin, u kterých se vyšetřovala svalově-kostní jednotka na tibii. Pro hodnocení rozdílů Z-skóre od nuly byl použit jednovýběrový t-test: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Obr. 1
Trabekulární a kortikální kostní denzita na radiu u dívek s TS



Legenda: Prepuberta = prepubertální dívky s vývojovým stadiem prsu podle Tannera I; Puberta = Vývojová stadia II-V; Zralost = vývojové stadium V a současně dosažení konečné tělesné výšky. Normální hodnoty se pohybují v rozmezí ± 2 SDS (tečkované přímký) od průměru (plná čára, Z-skóre 0).

vzhledem k věkově specifickým normám (Z-skóre $-1,6 \pm 1,5$; $p < 0,001$). Po rozdělení dívek s TS podle pubertálního vývoje byla kortikální vBMD významně snižena před pubertou, v pubertě i u dívek s dokončeným pohlavním vývojem, bez významného rozdílu mezi těmito třemi vývojovými stadii (obrázek 1).

Současně však byla snižena šíře kortikalis na diafýze (Z-skóre $-0,8 \pm 0,6$; $p < 0,001$). Po adjustaci na šíři kortikalis byla kortikální vBMD naopak zvýšená (Z-skóre $1,1 \pm 1,0$; $p < 0,001$), což ukazuje obrázek 2. Index kostní pevnosti SSI byl snižený vzhledem k věku (Z-skóre $-0,7 \pm 1,2$; $p = 0,011$), zatímco při zohlednění tělesné výšky byl naopak zvýšený (Z-skóre $1,0 \pm 1,2$; $p < 0,001$).

Kostní denzita a pevnost a svalové funkce na tibii

Hodnoty svalových a kostních parametrů měřených na bérce u dívek s TS i u zdravých dívek a jejich porovnání jsou uvedeny v tabulce 2. Vzhledem k závislosti těchto parametrů na věku, výšce a hmotnosti, a vzhledem k rozdílné hmotnosti a výšce mezi oběma sledovanými studijními skupinami, jsme přistoupili k hodnocení rozdílů pomocí mnohočetné lineární regrese.

TS nebyl významnou vysvětlující proměnnou pro F_{\max} (odhad $-0,051 \pm 0,034$; $p = 0,14$), ani F_{\max}/BW (odhad $-0,038 \pm 0,032$; $p = 0,24$). TS byl však negativně asociovaný s indexem kostní pevnosti BSI ($-0,24 \pm 0,07$; $p < 0,001$) a trabekulární vBMD

($-0,22 \pm 0,045$; $p < 0,001$) na distální metafýze a v menší míře též s indexem kostní pevnosti SSI na diafýze tibie ($-0,096 \pm 0,035$; $p < 0,01$). Pevnost kosti (BSI) byla tedy u dívek s TS snižena zhruba o 24 % v porovnání se zdravými kontrolami, po adjustaci na věk, výšku a hmotnost. Podobně (-22 %) bylo snižené i trabekulární vBMD u TS.

V dalším modelu mnohočetné lineární regrese jsme se zaměřili na hodnocení vlivu onemocnění (TS) na vztah mezi vybranými kostními parametry a F_{\max} . Zjistili jsme, že při totožném F_{\max} je TS asociovaná se snížením BSI na metafýze tibie o 18 % ($p < 0,01$) a SSI na diafýze o 7 % ($p = 0,027$) v porovnání se zdravými kontrolami.

Prediktory změn svalově-kostní jednotky

Vybrané potenciální klinické a terapeutické ukazatele neměly významný vliv na pevnost kostí (odhady regresních modelů neukazujeme). Jednalo se o délku terapie GH, délku substituce E, spontánní pubertu (vs. puberta indukovaná), menstruaci (vs. premenarcheální stav), mozaiku 45,X/46,XX (vs. monozomie 45,X) a pozitivní anamnézu fraktur.

Diskuze

V naší studii jsme charakterizovali volumetrickou BMD, kalkulované indexy kostní pevnosti a svalové funkce u dívek s TS. Zjistili jsme, že 1) trabekulární

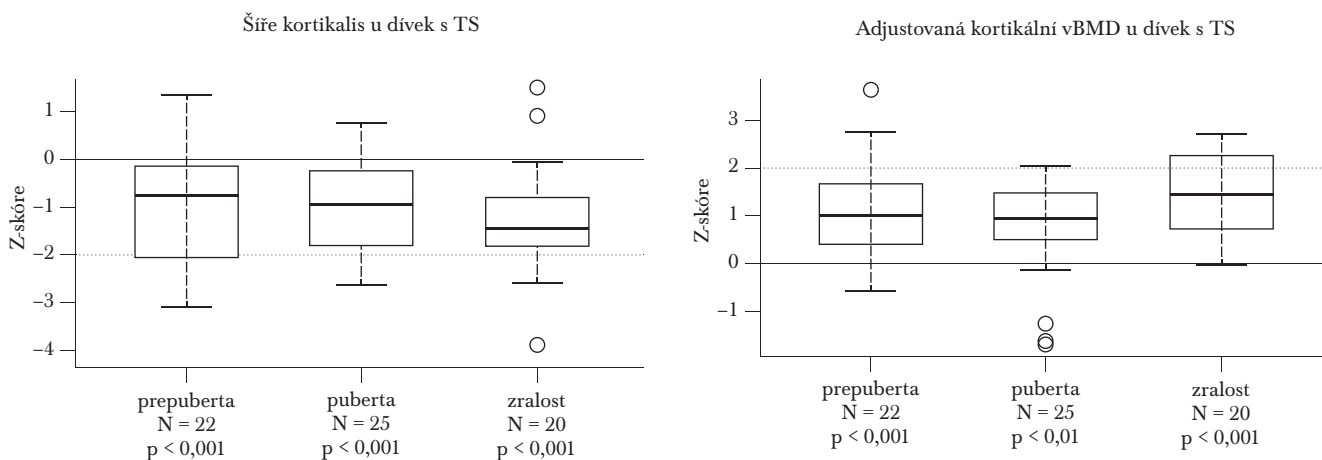
vBMD na metafýze radia je před pubertou normální, zatímco v pubertě a po jejím ukončení zůstává tento parametr u TS významně snížený, 2) kortikální vBMD na diafýze radia je u TS snižená, což je ale způsobeno velmi tenkou kortikalí, 3) maximální volní svalová síla flexorů planty je u TS normální, zato trabekulární vBMD a kalkulované indexy kostní pevnosti BSI a SSI jsou u těchto pacientek na tibií snižené, 4) charakteristické klinické ukazatele TS ani jejich anamnéza fraktur nejsou významnými prediktory svalových ani kostních parametrů.

Estrogeny mají významný vliv na trabekulární kost. Nízká trabekulární vBMD u našich pubertálních dívek a dívek s ukončeným pubertálním vývojem by tak odpovídala hypogonadálnímu stavu u TS. Naše výsledky jsou v souladu se studii ukazujícími normální výškově adjustovanou aBMD u dívek s TS a následným nedostatečným nárůstem kostní hmoty během puberty [34,35]. Podobně tomu bylo i s vývojem volumetrické BMD lumbálních obratlů, měřené pomocí QCT u hypogonadálních pacientů [36]. Na druhou stranu, dvě předchozí studie ukázaly normální trabekulární vBMD u dívek s TS s ukončeným pubertálním vývojem při měření pomocí pQCT [37,38]. Rozpor s našimi výsledky mohl být dán odlišným typem či dávkou estrogenů, ve studii Susanne Bechtoldové [37] byl použit estradiol valerát v dávce 2 mg/den, zatímco my jsme substituovali 17-betaestradiolem v průměrné dávce 1,2 mg/den. Mohl se také podílet odlišný průměrný věk skupin dívek s TS ($19,5 \pm 2,3$ let ve studii Bechtoldové vs. $17,2 \pm 1,3$ let u našich postpubertálních dívek). Jasně vysvětlení by však dala pouze další studie zaměřená

na vývoj trabekulární vBMD u mladých dospělých žen s TS.

Nízká kortikální vBMD u dívek s TS v naší studii podporuje dříve publikovanou hypotézu o selektivním deficitu kortikální kosti u TS [39,38]. Bakalov et al. [39] popsali u dospělých žen s TS sníženou aBMD (měřenou metodou DXA) na distální třetině radia, tedy místě s převahou kortikální kosti. Holroyd et al. [38] popsali sníženou kortikální vBMD (měřenou pQCT) na radiu u dívek s TS s ukončeným pohlavním vývojem. Je však nutno zdůraznit, že hodnoty kortikální vBMD jsou významně ovlivněny šířkou kortikalí. Je to dáno fenoménem zvaným „efekt hraničních voxelů“ [40], který způsobuje, že hodnota je falešně nízká při výskytu velmi tenké kortikalí, což je případ dívek s TS, jejichž šíře kortikalí na diafýze radia často nedosahuje potřebné hranice 2 mm. Čím je kortikalis dlouhé kosti tenčí, tím poměrně větší díl připadá na hraniční voxely, které obsahují nejen kortikální kost, ale i okolní měkké tkáně periostu a endostu. Problém lze řešit zmenšením rozměrů voxelu, tedy vyšším rozlišením snímku, to lze však pouze za cenu vyšší radiční zátěže. My jsme raději použili dříve publikovaný algoritmus k výpočtu kortikální vBMD individuálně adjustované na šíři kortikalí [41]. Věkově specifická Z-skóre vypočtená z těchto přepočítaných hodnot kortikální vBMD byla naopak zvýšená (obrázek 2). Testování na syntetických fantomech ukázalo, že zmíněný algoritmus korigované hodnoty spíše mírně podhodnocuje, než nadhodnocuje [41]. Proto je nepravděpodobné, že by použitý algoritmus falešně nadhodnocoval hodnoty kortikální vBMD u našich dívek s TS. Bez

Obr. 2
Šíře kortikalí a adjustovaná kortikální vBMD na diafýze radia u dívek s TS



Legenda: Prepuberta = prepubertální dívky s vývojovým stadiem prsu podle Tannera I; Puberta = Vývojová stadia II–V; Zralost = vývojové stadium V a současně dosažení konečné tělesné výšky. Normální hodnoty se pohybují v rozmezí ± 2 SDS (tečkované přímký) od průměru (plná čára, Z-skóre 0).

Tabulka 2
Svalové a kostní parametry měřené na bérce

| | Dívky s TS (tibie, N = 39) | Zdravé dívky (tibie, N = 67) | P-hodnota (TS vs. zdravé dívky) |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Svalové funkce | | | |
| F_{\max} (N) | 1 291,7 (471,7) | 1 402,8 (478,4) | 0,25 |
| F_{\max}/BW (bez jednotky) | 3,1 (0,39) | 3,4 (0,44) | 0,006 |
| Pevnost kostí | | | |
| BSI (g^2/cm^4) | 0,59 (0,20) | 0,81 (0,30) | < 0,001 |
| Trabekulární vBMD (mg/cm^3) | 197,8 (30,0) | 247,4 (49,9) | < 0,001 |
| SSI (mm^3) | 1 293,8 (430,4) | 1 617,9 (645,9) | 0,003 |

Legenda: TS = Turnerův syndrom; F_{\max} = maximální volní svalová síla flexorů planty; F_{\max}/BW = F_{\max} vztažená k tělesné hmotnosti; BSI = index kostní pevnosti v kompresi (Bone Strength Index, metafýza); SSI = index kostní pevnosti v torzi (Strength Strain Index, diafýza). P-hodnota v posledním sloupci je porovnání mezi TS a zdravými kontrolami.

ohledu na popsané změny je třeba si uvědomit, že absolutní rozdíly od normy jsou velmi malé (v průměru $53 mg/cm^3$; při předpokládané hodnotě $1 200 mg/cm^3$) a že tento parametr sám o sobě nepřispívá ke zpřesnění diagnostiky osteoporózy u TS.

Osteoporóza je systémové onemocnění a její projevy by měly být rovnoměrně rozložené po celém skeletu. Pokud je však cílem objasnit klinické projevy osteoporózy, tedy fraktury, pak je racionální se zaměřit přímo na místo jejich výskytu. Dívky a ženy s TS mají nejvyšší riziko fraktur na předloktí [3], proto jsme se nejprve zaměřili na radius. Z konceptu svalově-kostní jednotky však vyplývá, že ideální je komplexní hodnocení obou zúčastněných orgánů, nejlépe na místě, kde kosti plní zásadní vzpřimovací funkci (tzv. load-bearing skeletal sites), jako je například tibie. Skákací mechanografie a pQCT osteodenzitometrie bérce se tak nabízejí jako optimální vyšetřovací postup.

Naše studie ukázala, že odhad pevnosti tibie v kompresi (BSI, metafýza) i torzi (SSI, diafýza) je u TS významně nižší než u zdravých kontrol. Změny byly navíc výraznější na metafýze (-24%) než na diafýze (-1%). Předchozí studie využily mnoho různých metod ke stanovení kostní pevnosti, což je zřejmě příčinou nekonzistentních závěrů. Hansen et al. [42] použili pQCT s vysokým rozlišením a v souladu s našimi výsledky zjistili, že odhady maximální zátěže (stanovené pomocí analýzy konečných prvků) byly u TS v porovnání se zdravými kontrolami sniženy na radiu o 11% a na tibii o 16% . Bechtold et al. [37] našli snížený index SSI na metafýze i diafýze radia, což bylo v souladu s naším měřením na radiu, pokud jsme (tak jako ve zmíněné studii) použili věkově-specifické normy. Při použití věkově-specifických referencí byl však SSI na radiu v naší studii zvýšený. Vzhledem

k tomu, že index SSI obsahuje informaci o geometrii kosti v příčném průřezu, je ohled na velikost jedince, resp. kosti, na místě, aby nedocházelo u TS k falešně nízkým hodnotám z důvodu porovnání s věkově sice adekvátní, ale výškově nevhodnou normou. Na druhou stranu, výškově adekvátní dívky mohou být v jiné (časnější) fázi vývoje puberty, při použití věkově-specifických norem je tedy riziko falešného nadhodnocení výsledku. Vzhledem k tomu, že dívky s TS jsou specifické svou nízkou postavou, vyšším BMI a opožděnou pubertou, rozhodli jsme se v druhé části studie zahrnout vlastní kontrolní skupinu a hodnotit rozdíly u TS pomocí mnohočetné lineární regrese, ve které byly antropometrické parametry zahrnuty mezi vysvětlující proměnné.

Onemocnění (TS) nemělo vliv na F_{\max} v porovnání se zdravými kontrolami. To odpovídá našim předchozím nálezům, kdy jsme hodnotili svalové funkce u dívek s TS [43] v porovnání s daty získanými změřením 432 zdravých českých dívek [29]. Data získaná měřením pomocí ručního dynamometru nejsou u TS konzistentní. Byla popsána zvýšená svalová síla [44] i síla snižená [45], přičemž hmotnost byla vždy významnou vysvětlující proměnnou. Nicméně, maximální volní svalovou sílu způsobující maximální deformaci přilehlé kosti je možné stanovit pouze v průběhu excentrické dynamické kontrakce (např. skákání přes švihadlo, podobné testu několikanásobného výskoku na jedné noze na skákací mechanografii), nikoliv během kontrakce izometrické (test ručním dynamometrem) [22]. Naše výsledky by tak mohly mít pro funkční hodnocení svalově-kostní jednotky u TS větší váhu než výsledky studií na ručním dynamometru.

Co je tedy příčinou snížené pevnosti kostí u TS, když svalová síla je normální? Jeden možný mecha-

nizmus nabízí studie, ve které měly atletky s oligomenoreou nižší pevnost kostí než atletky s normálními menstruačními cykly [46]. Jiná, již dříve zmíněná studie ukázala, že pacienti s hypogonadizmem mají nízkou trabekulární vBMD [36]. Obě práce tedy naznačují, že příčinou by mohl být deficit estrogenů. V naší studii však nebyl pozorován významný vliv délky substituce estrogenu (odhad $0,0035 \pm 0,016$; $p = 0,83$) či spontánní puberty (odhad $0,047 \pm 0,095$; $p = 0,63$) na vztah mezi F_{\max} a trabekulární vBMD na metafýze tibie u dívek s TS. Ani indexy kostní pevnosti BSI či SSI nebyly významně ovlivněny estrogením stavem u TS. U mladých dospělých žen s TS léčených transdermální náplastí napuštěnou estrogenu byl pozorován příznivější farmakokinetický profil než u pacientek léčených orálními tabletkami [47] a podkožní estrogení implantáty aplikované každého půl roku po dobu 3 let vedly k významnému vzestupu a následnému udržení příznivých sérových hladin estrogenů, normálních Z-skóre aBMD a odpovídajícímu, histologicky ověřenému objemu trabekulární kosti [48]. Tyto studie naznačují, že dívky a ženy s TS jsou obecně vystaveny nízké koncentraci estrogenů v kostech. Přestože byly naše dívky substituované v souladu s platnými doporučeními, může být tato substituce nedostatečná s ohledem na fyziologické potřeby skeletu. Ve vztahu k pozorovaným změnám trabekulární vBMD na radiu a změnám svalově-kostní jednotky na tibií u TS se nabízí hypotéza, že relativní estrogení deficit může zvyšovat mez pro endokortikální kostní resorpci indukovanou nečinností, resp. nízkou mechanickou zátěží.

V naší studii byly všechny dívky s TS léčeny orálními tabletkami, podle zavedených standardů, randomizace do skupin s různým podáváním estrogení substituce nebyla tedy možná. To limituje naše možnosti s ohledem na zodpovězení otázky, zda by jiný způsob podání, případně jiná dávka estrogenů vedla k odlišnému vývoji kostních parametrů.

Fyzická aktivita hraje významnou úlohu ve vývoji kostních parametrů. Zatímco imobilita po úrazu míchy vedla k úbytku svalové hmoty a následně úbytku trabekulární vBMD na tibií v průměru o 73 % [49], aktivní tenistky měly o 6 % více trabekulární hmoty v dominantní (raketu držící) ruce v porovnání s druhou stranou [32]. Tyto studie dokazují vztah mezi aktivitou kosterního svalstva a trabekulární vBMD. Naše dívky s TS měly i přes adekvátní maximální svalovou sílu flexorů planty sníženou pevnost kostí v porovnání se zdravými dívkami. Změny kostní pevnosti u TS tedy nejsou vyvolány druhotně, následkem nedostatečné mechanické stimulace vyvolané aktivitou kosterních svalů, ale zřejmě jsou vlastním charakteristickým projevem TS.

Projevy kostní dysplázie jsou u dívek a žen s TS velmi podobné těm u jedinců s izolovaným deficitem *SHOX* genu. Zatímco změny geometrie na diafýze radii byly u těchto dvou skupin podobné [50], trabekulární vBMD byla u jedinců s izolovaným deficitem

SHOX normální [51]. *SHOX* gen chybí též u dívek s TS, protože je lokalizován na krátkém raménku obou gonozomů a ke správné funkci je zapotřebí přítomnosti obou alel [10]. *SHOX* gen reguluje tělesný růst [52]. U jedinců s izolovaným *SHOX* deficitem nám chybí zhodnocení svalových funkcí. Nemůžeme tedy přímo porovnat vztah mezi svalovou silou a kostní pevností mezi těmito jedinci a dívkami s TS.

Určitou limitací studie je také to, že nemáme data popisující množství kalcia ve stravě, sérové hladiny vitamínu D či kvantitativní hodnocení fyzické aktivity účastnic studie. Nemohli jsme tak otestovat potenciační vliv těchto ukazatelů na svalové či kostní parametry. Nevýznamné asociace hypogonadizmu, karyotypu či výskytu fraktur se svalovými a kostními parametry mohly být do jisté míry způsobeny relativně menším souborem pacientů, resp. malým počtem účastnic v jednotlivých kategoriích. Nelze tak s definitivní platností vyvodit, že tyto faktory nemají žádný vliv na popsané změny ve svalově-kostní jednotce u dívek s TS.

Závěr

Normální maximální volní svalová síla flexorů planty spolu se sníženou pevností tibie u dívek s TS v porovnání se zdravými kontrolami ukazuje na to, že kostní deficit není u TS způsoben sekundárně, z důvodu nízké mechanické zátěže, ale že se spíše jedná o specifické změny spojené s kostní dysplázií těchto dívek. Zbývá odhalit, zda je snížená pevnost kostí u dívek s TS způsobena relativním nedostatkem estrogenů v kostní tkáni či jiným, doposud neznámým faktorem, a zda je výskyt fraktur při moderní léčbě nízkého vzrůstu GH a hypogonadizmu estrogení substitucí v porovnání se zdravou populací stále zvýšený.

Poděkování

Děkujeme RNDr. Zdeňku Hlávkovi za statistické analýzy, prof. Jöernu Rittwegerovi za pomoc při ad-justaci kortikální vBMD na šíři kortikalis, prof. Marcu Toigovi a Dr. Elmaru Anlikerovi za poskytnutí výsledků měření zdravých dívek na tibií a prof. Eckhardu Schönauovi za poskytnutí referenčních dat pro radius. Děkujeme všem účastnicím studie a jejich rodičům. Práce byla částečně podpořena granty Grantové agentury Univerzity Karlovy (GAUK 47609) a Ministerstva zdravotnictví, mládeže a tělovýchovy (Podpora výzkumné organizace 00064203, Fakultní nemocnice v Motole).

Literatura

1. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3897–3902.

2. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147–158.
3. Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:89–96.
4. Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L, Heickendorff L, Christiansen JS. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2798–2808.
5. Bakalov VK, Chen ML, Baron J, Hanton LB, Reynolds JC, Stratakis CA, Axelrod LE, Bondy CA. Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *Am J Med* 2003;115:259–264.
6. Lage AZ, Brandao CA, Mendes JR, Huayllas MK, Liberman B, Mendonca BB, Costa EM, Verreschi IT, Lazaretti-Castro M. High degree of discordance between three-dimensional and two-dimensional lumbar spine bone mineral density in Turner's syndrome. *J Clin Densitom* 2005;8:461–466.
7. Carrascosa A, Gussinye M, Terradas P, Yeste D, Audi L, Vicens-Calvet E. Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *J Bone Miner Res* 2000;15:2005–2010.
8. Gussinye M, Terradas P, Yeste D, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Low areal bone mineral density values in adolescents and young adult Turner syndrome patients increase after long-term transdermal estradiol therapy. *Horm Res* 2000;54:131–135.
9. Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, Bondy CA. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:971–977.
10. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroya K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordsiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, Ogata T, Rappold GA. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997;16:54–63.
11. Ross JL, Stefanatos GA, Kushner H, Bondy C, Nelson L, Zinn A, Roeltgen D. The effect of genetic differences and ovarian failure: intact cognitive function in adult women with premature ovarian failure versus Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1817–1822.
12. Zinn AR, Roeltgen D, Stefanatos G, Ramos P, Elder FF, Kushner H, Kowal K, Ross JL. A Turner syndrome neurocognitive phenotype maps to Xp22.3. *Behav Brain Funct* 2007;3:24.
13. Souček O, Šumník Z, Lébl J. Kostní denzita a parametry pevnosti kostí: vztah k riziku fraktur u dětí. *Diabetologie, endokrinologie, metabolismus a výživa* 2009;12:20–27.
14. Weatherholt AM, Avin KG, Hurd AL, Cox JL, Marberry ST, Santoni BG, Warden SJ. Peripheral Quantitative Computed Tomography Predicts Humeral Diaphysis Torsional Mechanical Properties With Good Short-Term Precision. *J Clin Densitom* 2015;18:551–559.
15. Rauch F, Schoenau E. Peripheral quantitative computed tomography of the distal radius in young subjects – new reference data and interpretation of results. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5:119–126.
16. Rauch F, Schoenau E. Peripheral quantitative computed tomography of the proximal radius in young subjects – new reference data and interpretation of results. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:217–226.
17. Moyer-Mileur LJ, Quick JL, Murray MA. Peripheral quantitative computed tomography of the tibia: pediatric reference values. *J Clin Densitom* 2008;11:283–294.
18. Frost HM. Muscle, bone, and the Utah paradigm: a 1999 overview. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:911–917.
19. Schiessl H, Frost HM, Jee WS. Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 1998;22:1–6.
20. Schoenau E. From mechanostat theory to development of the „Functional Muscle-Bone-Unit“. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5:232–238.
21. Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 1987;2:73–85.
22. Anliker E, Toigo M. Functional assessment of the muscle-bone unit in the lower leg. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012;12:46–55.
23. Hebert LJ, Maltais DB, Lepage C, Saulnier J, Crete M, Perron M. Isometric muscle strength in youth assessed by hand-held dynamometry: a feasibility, reliability, and validity study. *Pediatr Phys Ther* 2011;23:289–299.
24. Rauch F, Neu CM, Wassmer G, Beck B, Rieger-Wettengl G, Rietschel E, Manz F, Schoenau E. Muscle analysis by measurement of maximal isometric grip force: new reference data and clinical applications in pediatrics. *Pediatr Res* 2002;51:505–510.
25. Anliker E, Rawer R, Boutellier U, Toigo M. Maximum ground reaction force in relation to tibial bone mass in children and adults. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:2102–2109.
26. Veilleux LN, Rauch F. Reproducibility of jumping mechanography in healthy children and adults. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010;10:256–266.
27. Busche P, Rawer R, Rakhimi N, Lang I, Martin DD. Mechanography in childhood: references for force and power in counter movement jumps and chair rising tests. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013;13:213–226.
28. Lang I, Busche P, Rakhimi N, Rawer R, Martin DD. Mechanography in childhood: references for grip force, multiple one-leg hopping force and whole body stiffness. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013;13:227–235.
29. Sumnik Z, Matyskova J, Hlavka Z, Durdilova L, Soucek O, Zemkova D. Reference data for jumping mechanography in healthy children and adolescents aged 6–18 years. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013;13:297–311.
30. Kobzova J, Vignerova J, Blaha P, Krejcovsky L, Riedlova J. The 6th nationwide anthropological survey of children and adolescents in the Czech Republic in 2001. *Cent Eur J Public Health* 2004;12:126–130.
31. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061–3069.
32. Kontulainen S, Sievanen H, Kannus P, Pasanen M, Vuori I. Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimated strength of humerus and radius of female racquet-sports players: a peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls. *J Bone Miner Res* 2003;18:352–359.
33. R Core Team (2013) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
34. Ross JL, Long LM, Feuillan P, Cassorla F, Cutler GB, Jr. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:355–359.
35. Shaw NJ, Rehan VK, Husain S, Marshall T, Smith CS. Bone mineral density in Turner's syndrome—a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:367–370.
36. Nanao K, Tsuchiya Y, Kotoh S, Hasegawa Y. Low vertebral cancellous bone density in peripubertal girls with Turner's syndrome and boys with hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1537–1542.
37. Bechtold S, Rauch F, Noelle V, Donhauser S, Neu CM, Schoenau E, Schwarz HP. Musculoskeletal analyses of the forearm in young women with Turner syndrome: a study using peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5819–5823.
38. Holroyd CR, Davies JH, Taylor P, Jameson K, Rivett C, Cooper C, Dennison EM. Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome. *Osteoporos Int* 2010;21:2093–2099.
39. Bakalov VK, Axelrod L, Baron J, Hanton L, Nelson LM, Reynolds JC, Hill S, Troendle J, Bondy CA. Selective reduction in cortical bone mineral density in Turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5717–5722.
40. Schoenau E, Neu CM, Rauch F, Manz F. Gender-specific pubertal changes in volumetric cortical bone mineral density at the proximal radius. *Bone* 2002;31:110–113.
41. Rittweger J, Michaelis I, Giehl M, Wusecke P, Felsenberg D. Adjusting for the partial volume effect in cortical bone analyses of pQCT images. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4:436–441.
42. Hansen S, Brixen K, Gravholt CH. Compromised trabecular microarchitecture and lower finite element estimates of radius and tibia bone

- strength in adults with turner syndrome: a cross-sectional study using high-resolution-pQCT. *J Bone Miner Res* 2012;27:1794–1803.
43. Soucek O, Lebl J, Matyskova J, Snajderova M, Kolouskova S, Pruhova S, Hlavka Z, Sumnik Z. Muscle function in Turner syndrome: normal force but decreased power. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82:248–253.
44. Milde K, Tomaszewski P, Stupnicki R. Physical fitness of schoolgirls with Turner syndrome. *Pediatr Exerc Sci* 2013;25:27–42.
45. Clark C, Klonoff H, Hayden M. Regional cerebral glucose metabolism in Turner syndrome. *Can J Neurol Sci* 1990;17:140–144.
46. Ackerman KE, Pierce L, Guereca G, Slattery M, Lee H, Goldstein M, Misra M. Hip structural analysis in adolescent and young adult oligoamenorrheic and eumenorrheic athletes and nonathletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1742–1749.
47. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, Hossain J, Santen RJ, Ross JL, Mauras N. Metabolic effects of oral versus transdermal 17beta-estradiol (E(2)): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98: 2716–2724.
48. Khastgir G, Studd JW, Fox SW, Jones J, Alaghband-Zadeh J, Chow JW. A longitudinal study of the effect of subcutaneous estrogen replacement on bone in young women with Turner's syndrome. *J Bone Miner Res* 2003;18:925–932.
49. Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, Wick L, Knecht H, Denoth J, Schiessl H. Relationship between the duration of paralysis and bone structure: a pQCT study of spinal cord injured individuals. *Bone* 2004;34: 869–880.
50. Soucek O, Zapletalova J, Zemkova D, Snajderova M, Novotna D, Hirschfeldova K, Plasilova I, Kolouskova S, Rocek M, Hlavka Z, Lebl J, Sumnik Z. Prepubertal girls with Turner syndrome and children with isolated SHOX deficiency have similar bone geometry at the radius. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1241–1247.
51. Soucek O, Lebl J, Zapletalova J, Novotna D, Plasilova I, Kolouskova S, Zemkova D, Rocek M, Hlavka Z, Hirschfeldova K, Sumnik Z. Bone geometry and volumetric bone density at the radius in patients with isolated SHOX deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121: 109–114.
52. Munns CJ, Haase HR, Crowther LM, Hayes MT, Blaschke R, Rappold G, Glass IA, Batch JA. Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 4130–4135.

Diagnostika a léčba postižení skeletu u mnohočetného myelomu

II. Léčba myelomové kostní nemoci v klinické praxi

V. ŠČUDLA^{1,2}, J. MINAŘÍK², T. PIKA², P. KRHOVSKÁ², J. BAČOVSKÝ²

¹3. interní-nefrologická, revmatologická a endokrinologická klinika, Lékařská fakulta UP a FN Olomouc;

²Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta, UP a FN Olomouc

SOUHRN

Ščudla V., Minařík J., Pika T., Krhová P., Bačovský J.: **Diagnostika a léčba postižení skeletu u mnohočetného myelomu II.; Léčba myelomové kostní choroby v klinické praxi**

Předložen současný pohled na dostupné i perspektivní možnosti léčby myelomové kostní choroby (MKN) v klinické praxi s důrazem na klíčový přínos nitrožilní terapie aminobisfosfonáty (BFN), zejména kyselinou zoledronovou (ZA), případně i pamidronátem v prevenci a léčbě osteodestruktivního postižení skeletu u mnohočetného myelomu (MM). Jsou představena „guidelines“ IMWG (International Myeloma Working Group) a EMN (European Myeloma Network), shrnující recentní zásady racionálního použití BFN, ložiskové aktinoterapie, balonkové kyfoplastiky a léčby chirurgické, což spolu s efektivní anti-MM terapií redukuje kostní bolesti, omezuje další progresi osteolytického myelomového procesu a vývin patologických fraktur, vývinu hyperkalcémie, zlepšuje kvalitu života a v případě léčby ZA i celkové přežívání. Jsou rovněž nastíněny možnosti perspektivní, „terčové“ orientované léčby, vycházející z hlubšího poznání patofyziologie MKN s použitím přípravků upravujících procesy kostní remodelace formou inhibice osteoklastické resorpce a/nebo podpory osteoblastické kostní novotvorby, např. inhibitory proteozomu (bortezomib), RANKL (denosumab), aktivin A (sotatercept) a MoAb proti sklerostinu (romosozumab), DKK-1 a řada dalších testovaných působků, jež zejména v kombinaci s BFN jako doplněk anti-MM terapie jsou příslibem budoucího pokroku v terapii MKN v klinické praxi.

Klíčová slova: myelomová kostní choroba, terapie, bisfosfonáty, denosumab, bortezomib

SUMMARY

Ščudla V., Minařík J., Pika T., Krhová P., Bačovský J.: **Diagnosis and treatment of bone disease in multiple myeloma; II. Treatment of myeloma bone disease in clinical practice**

Presented is a current view of the available and prospective possibilities of treating myeloma bone disease (MBD) in clinical practice with emphasis on the key benefit of intravenous therapy with amino-bisphosphonates (BPNs), in particular zoledronic acid (ZA) or pamidronate, in the prevention and treatment of bone-destructive skeletal involvement in multiple myeloma (MM). Presented are the International Myeloma Working Group and European Myeloma Network guidelines summarizing the recent principles of the rational use of BFN, focal radiotherapy, balloon kyphoplasty and surgical treatment which, together with effective anti-MM therapy, reduce bone pain, limit further progression of the osteolytic process in MM and the development of pathological fractures, the development of hypercalcemia, improve the quality of life and, in case of ZA therapy, the overall survival. Also outlined are the possibilities of prospective target-oriented therapy stemming from deeper understanding of the pathophysiology of MBD and using preparations regulating bone remodeling processes by inhibiting osteoclast resorption and/or promoting osteoblast bone formation, e.g. proteasome inhibitors (bortezomib), RANKL inhibitors (denosumab), activin A inhibitors (sotatercept) and a MoAb against sclerostin (romosozumab), DKK-1, and numerous other tested substances that, mainly in combination with BPNs to supplement anti-MM therapy, hold great promise for the future regarding advances in the treatment of MBD in clinical practice.

Keywords: myeloma bone disease, therapy, bisphosphonates, denosumab, bortezomib

Osteologický bulletin 2017;22(1):19–31

Adresa: Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc., 3. interní klinika, NRE, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

Došlo do redakce: 27. 1. 2017

Přijato k tisku: 3. 4. 2017

Úvod

S prodlužující se délkou života v rámci stále se lepších výsledků léčby nemocných s mnohočetným myelomem (MM) vzrůstá důležitost terapie myelomové kostní nemoci (MKN), zaměřené na omezení její progresy a stále důrazněji i na podporu hojení [1,2,3]. MKN, vyznačující se přítomností osteodestruktivního postižení skeletu, tj. osteolytických lézí, patologických zlomenin a difuzní osteopenie a/nebo osteoporózy a vyskytující se u ~ 85 % nemocných při manifestaci MM je hlavní limitací kvality života a celkové kondice [4,5]. V případě přítomnosti MKN, ponechané bez léčby dochází k výskytu > 2 SRE („skeletal related events“), zejména kompresivních zlomenin obratlů s případnou hyperkalcemií, vyžadujících radioterapii nebo urgentní chirurgický zákrok [6,7]. Hlubší poznání patofyziologie MKN přineslo vývoj zcela nových léčebných přípravků, vedoucích k útlumu osteoklastické (OKL) kostní resorpce a k podpoře osteoblastické (OBL) osteoformace, přinášejících omezení projevů myelomového kostního postižení, zlepšení kvality života a v případě použití kyseliny zoledronové (ZA) i prodloužení celkového přežívání (OS) [2,8].

Léčba myelomové kostní nemoci

Stupeň postižení skeletu závisí na pokročilosti MM v období diagnózy a na efektivitě antimyelomové terapie, vedoucí k potlačení agresivity myelomového procesu, tj. chemo-imunoterapie a/nebo vysoce dávkovaná chemoterapie s transplantací autologních krvetvorných buněk (VDT/ATKB), doplněná případně o ložiskovou radioterapii, chirurgický zákrok, či balonkovou kyfoplastiku [3,9]. Klíčovým atributem prevence a léčby MKN je medikamentózní úprava narušené kostní homeostázy, tj. potlačení osteoklastické (OKL) resorpce a zlepšení osteoblastické (OBL) kostní novotvorby. Skutečnou revolucí v léčbě MKN bylo zavedení terapie bisfosfonáty (BFN), tj. kyseliny zoledronové, pamidronátu (PAM) a zprvu i klodronátu (CLO) [2,10,11]. V současnosti jde již o zcela standardní součást komplexní léčby MM, vedoucí v důsledku svého antikatabolického efektu k nepochybnému snížení výskytu SRE. Je známo, že u MM dochází i v případě příznivé odezvy na anti-MM a antiresorpční terapii jen k dílčímu „hojení“ MKN, neboť většinou nedochází k vyplnění myelomových ložisek kostní, ale pouze fibrózních tkání bez snížení počtu osteolytických lézí [1,2,12]. K absenci hojení, resp. k pokračující progresi kostního postižení bez známek reparace, může docházet i v rámci standardní anti-MM chemoterapie i v případě dobré léčebné odezvy, takže v důsledku oslabení pevnosti kosti hrozí i nadále riziko patologické fraktury [2,13]. Poodhalení úlohy mnoha cytokinů a chemokinů v etiopatogenezi MKN bylo impulsem k experimentálnímu zkoušení zcela nových přípravků s „terčovým“ účinkem, např. blokátoru aktivity RANKL (denosumab), inhibitorů DKK1, aktivi-

nu A, sklerostinu aj., ale i k odhalení osteoanabolického účinku bortezomibu (BZB) [2,12,13]. Přístup k MKN se proto stává multimodální, preventivní a léčebný s úzkou vazbou na individuální projevy MKN.

Léčba MKN bisfosfonáty

Standardním postupem v léčbě MKN je nitrožilní podávání BFN spolu s vápníkem a vitamínem D k prevenci hypokalcemie a hypofosfatemie [14]. Léčba BFN je indikována u všech aktivních forem MM, projevů úbytku kostní tkáně a v prevenci steroidní osteoporózy (OSP) [10,13,14,15,16]. K udržení adekvátního objemu kostní tkáně přispívá rovněž úprava životního stylu s každodenní mobilitou, racionální nutrice s dostatkem zeleniny, ryb a mléčných produktů, omezení kouření, nadměrné konzumace alkoholu a kofeinu [14]. Úspěšné zavedení BSF do klinické praxe vyplynulo z prioritní studie J. Rádla, který na myším modelu plazmocytomu prokázal po PAM nejen inhibici kostní resorpce, ale i snížení nálože myelomové masy [17]. BFN se vyznačují specifickou inhibicí kostní resorpce potlačením maturace a aktivity OKL spolu s indukcí jejich apoptózy [10,13]. Jde o nehydrolyzabilní analoga anorganického pyrofosfátu, vážící se na krystaly hydroxyapatitu s postupným uvolňováním v průběhu kostní resorpce. Uvolněný BSF nabývá po resorpci OKL cytotoxický potenciál, neboť interferuje s intracelulárními signálními drahami nezbytnými pro aktivitu a přežití OKL [13]. Závěry rozsáhlé metaanalýzy, založené na rozboru 11 studií a souboru 2 183 nemocných s MM potvrdily, že při léčbě BFN dochází ke snížení výskytu hyperkalcemie, kostních bolestí a zlomenin obratlů [18]. Rovněž i metaanalýza 17 randomizovaných studií na souboru > 3 000 nemocných s MM, léčených BFN prokázala ve srovnání s „placebo“ skupinou ústup bolestí, nižší výskyt osteolytických lézí a patologických zlomenin obratlů [19], vedoucích k nižší potřebě radioterapie a chirurgické intervence [20]. Nitrožilní léčba BFN, preferenčně ZA, je vedle intenzivní rehydratace, kortikosteroidů a anti-MM terapie taktéž léčbou volby v případě hyperkalcemie u vysoce aktivních forem MM [4].

Historicky prvním účinným antiresorpčním přípravkem u MM byl CLO, tj. BFN neobsahující dusík, metabolizovaný v cytotoxická analoga ATP indukující po inkorporaci do OKL jejich apoptózu [21]. Studie MRC (Medical Research Council) prokázala při léčbě CLO pokles nevertebrálních zlomenin a hyperkalcemie, nikoliv ale bolestí skeletu, prodloužení intervalu do první fraktury či snížení potřeby radioterapie [22]. Perorální léčba MKN CLO, zatížená navíc nízkou resorpcí z GIT má v současnosti jen omezené indikace, např. léčbu seniorů neakceptujících nitrožilní přístup. Nová generace tzv. aminobisfosfonátů, tj. PAM, ibandronátu (IBN) a ZA se vyznačuje vyšší klinickou aktivitou pro hlubší inhibici proliferativní aktivity a potenciaci apoptotické kaskády OKL prostřednictvím modulace

Tabulka 1
Srovnání účinnosti a významu jednotlivých bisfosfonátů u MM [23]

| | Relativní účinnost | Dávka (mg) | Způsob podání | Nežádoucí účinky |
|----------------------|--------------------|------------|-----------------------|---|
| Klodonát | 1 | 1 600 | p. o. | hypersenzitivita, RI, hypokalcemie, hyperkalemie, hyperparatyreóza, bolesti břicha, artralgie |
| Pamidronát | 20 | 90 | 2 hod./i. v. | teploty (20 %), hypofosfatemie, hypokalcemie, hypomagneziemie, nechutenství, nauzea, zvracení |
| Ibandronát | 857 | 6 50 | 1 hod./i. v. p. o. | kožní exantém, bolesti břicha, obstipace, průjem, dyspepsie, nauzea, artralgie, bolesti zad, závratě, bolesti hlavy |
| Kyselina zoledronová | 16,700 | 4 | 15 min./i. v. | „Flu like syndrome“, teplota, vzácně hypokalcemie, hypofosfatemie, nechutenství, nauzea, zvracení |

Zkratky: MM – mnohočetný myelom, RI – renální insuficience, p. o. – perorální podání, i. v. – nitrožilní aplikace

HMG-CoA reduktázové dráhy a farnesyl pyrofosfát syntázy vedoucí k disrupci cytoskeletonu OKL [23]. Srovnání relativní účinnosti, taktiky podání a nežádoucích účinků jednotlivých typů BFN u MM uvádí *tab. 1*. Vzhledem k nedostatečné klinické účinnosti perorální terapie PAM se používá nitrožilní aplikace, vedoucí k snížení kostních bolestí a potřeby analgetik, k nižšímu výskytu SRE s příznivým ovlivněním klinické kondice a kvality života, nikoliv ale k prodloužení OS [6]. Léčba PAM přináší rovněž zvýšení BMD („bone mineral density“), vyhodnocené s pomocí dvouenergiové absorpciometrie (DXA), nikoliv ale oddálení přechodu asymptomatické v symptomatickou formu MM [24]. Přes vyšší antiresorpční potenciál IBN oproti PAM nebyl při nitrožilní dávce 2 mg/měsíc prokázán oproti kontrolní skupině přesvědčivý analgetický efekt, pokles SRE u osteolytické formy MM a prodloužení OS [25]. Zřejmou příčinou bylo použití nedostatečné dávky, neboť léčba IBN 6 mg/měsíc se setkala u karcinomu prsu s příznivým výsledkem [26]. Studie MRC prokázala z hlediska výskytu osteolytických lézí a zlomenin vyšší účinnost ZA vs CLO (27 a 35 %) [8]. Kyselina zoledronová, v současnosti nejúčinnější BFN v léčbě MM, se vyznačuje rovněž snížením osteoresorpčních markerů, významným vzestupem BMD v bederním úseku páteře, nižším výskytem a oddálením vzniku kostních fraktur a nižší potřebou radiační dávky [2,10]. Standardní dávka ZA (4–8 mg/měsíc/infuze 15 min.) se ukázala ve srovnání s PAM (90 mg/měsíc intravenózně) účinnější z hlediska reverze hyperkalcemie, zatímco z hlediska snížení kostních bolestí, četnosti a intervalu do SRE, poklesu odpadu NTX (N-telopeptidu) močí a celkové kvality života se oba BFN v éře konvenční chemoterapie nelišily [10,14]. NMSG (Nordic Myeloma Study Group) prokázala při použití nízké dávky PAM (30 vs 90 mg) obdobně dlouhý interval do SRE a délky doby bez

SRE [27], existují ale i doporučení prodloužení intervalu aplikace PAM po 1. roce léčby na 3 měsíce [28]. Vzhledem k tomu, že multivariační analýza prokázala 16% snížení rizika vývinu SRE při léčbě ZA vs PAM, byla pro léčbu osteolytické formy MKN doporučena ZA [13].

Překvapivým zjištěním léčby ZA je její antimyelomový efekt, vysvětlený modulačním zásahem do funkce mikroprostředí kostní dřevě (KD), vedoucí jednak k snížení sekrece IL-6, neoangiogeneze a adheze myelomových buněk včetně expanze gama/delta T-buněk, ale i přímým cytotoxickým, resp. proapoptotickým účinkem na MM-elementy, přinášející spolu s potenciací antitumorózního účinku kortikosteroidy snížení mortality a prodloužení OS bez ohledu na typ anti-MM terapie [8,10,13,28–31]. Bylo prokázáno, že léčba ZA a PAM má synergický, nebo alespoň aditivní efekt na účinnost vlastní anti-MM terapie [16]. Studie MRC prokázala vyšší účinnost ZA vs CLO z hlediska délky PFS („progression free survival“) a OS s prodloužením o 2,5 a 5,5 měsíců [8,32]. V případě osteolytické formy MM vedla terapie ZA, podávaná > 2 roky k prodloužení OS dokonce o 10 měsíců [8,29,31,32,33]. Prozatím ale není známo, zdali kontinuální terapie ZA přináší obdobný efekt i u nemocných s dosažením CR (kompletní remise), VGPR (velmi dobré parciální remise) nebo PR (parciální remise) [29]. Složitost pohledu na efektivitu terapie BFN dokumentují některé odlišné výsledky metaanalýzy 1 520 pacientů z Cochrany databáze, jež nezjistily nadřazenost ZA nad PAM a CLO z hlediska zmírnění kostních bolestí, prevence zlomenin a OS, ovšem srovnání ZA s placebem potvrdilo prodloužení PFS i OS [19]. Prozatím nevyřešenou otázkou v léčbě MKN zůstává, jak často a jak dlouho by měl být nemocný ZA, nebo jiným BFN léčen. S ohledem na praxi všech randomizovaných studií a podle doporučení ASCO (American Society of

Clinical Oncology) a EMN (European Myeloma Network) by měly být BFN podávány nejvýše 2 roky [1,10,12,34]. Ovšem ve studii MRC-IX byly BFN podávány až do progresu nemoci, což vedlo v případě ZA k prodloužení OS a k redukci SRE ve srovnání s CLO [29]. Nebylo ale vyhodnoceno, zdali z pokračování léčby BFN měli prospěch i nemocní s dosažením CR [29]. Z předchozích zkušeností je známo, že k vzestupu BMD dochází i bez podávání BFN po dobu 3 let od dosažení CR. V případě CR nebo PR po VDT/ATKB a nepřítomnosti MKN se léčba BFN nedoporučuje > 2 roky. Přes všeobecně přijatý konsenzus o vhodnosti léčby BFN u všech aktivních, symptomatických forem MM vyžadujících anti-MM terapii [4,11,16,33,34,35,36,37], existuje odlišný postoj k dávce a rozpisu léčby u doutnající („smoldering“) formy MM (SMM) [38]. Vzhledem k nedosažení zkrácení délky TTP (doba do zahájení opětovné terapie pro progresi), prodloužení OS při léčbě PAM nebo ZA [24] a z hlediska potenciální rizikovitosti BFN, lze jen se značnými výhradami akceptovat použití měsíční aplikace BFN všem nemocným s SMM [38]. Dle doporučení Rajkumara je vhodná nitrožilní aplikace BFN u „low risk“ SMM 1× ročně a u nemocných s „high-risk“ SMM v intervalu 3–4 měsíců [38]. Dle NCNN (National Comprehensive Cancer Network) lze léčbu BFN u SMM, resp. ve stadiu I, doporučit pouze v rámci klinických studií s každoročním standardním vyšetřením skeletu, případně s monitorací Z-skóre vyšetřeno s pomocí DXA a/ nebo vyšetření markerů kostního obratu v séru [4]. Pro monitoraci efektivity antiresorpční terapie BFN u MM bez extenzivního osteolytického postižení zejména žen v postmenopauzálním věku lze použít DXA [4], při její nevhodnosti lze použít sledování sérových markerů kostního obratu [5,39,40]. Lze tak využít poznatku, že v případě úspěšné léčby ZA nebo PAM dochází k poklesu ukazatelů osteoresorpce, tj. sérových hladin ICTP (karboxyterminální telopetid – I), CTX (C-telopeptid), TRACP-5b (izoforma 5b tartrát-rezistentní kyselý fosfatázy) a odpadu NTX močí [35,41].

Vedlejší účinky terapie bisfosfonáty

Před nasazením léčby BFN je nutné vyšetření funkce ledvin, včetně proteinurie. Terapie BFN je u MM vesměs dobře snášena, vyžaduje ale vedle pečlivé monitorace proteinurie a renální funkce vyloučení případné hypokalcemie a hypofosfatemie [8,10,14,20,27]. V rámci prevence hypokalcemie by měla být zajištěna substituce vápníku (600–800 mg/den) a pro častý deficit vitamínu D u MM (60 % nemocných), by měl být podáván vitamín D₃ (400–800 IU/den) s kontrolním vyšetřením sérové hladiny alespoň 1× ročně [33,35]. Léčba ZA i PAM může vést vedle deteriorace renální funkce (v případě ZA ~ v 5 %) i k akutnímu poškození tubulů [8,34]. Při léčbě PAM se častěji vyskytuje léze glomerulární, při podávání ZA spíše dysfunkce tubulů

[36]. Při poklesu clearance kreatininu (CrCl) na < 60 ml/min. musí dojít k podstatné redukci dávky BFN: ZA při CrCl 50–60 ml/min. na 3,5 mg, při 40–49 ml/min. na 3,3 mg a při 30–39 ml/min. na 3,0 mg; v případě PAM se při CrCl > 30 ml/min. prodlužuje infuze 90 mg v 500 ml fyziologického roztoku postupně podle poklesu clearance z 2 na 4 hodiny; v případě CLO se při CrCl 50–80 ml/min. snižuje dávka na 75 %, při 12–50 ml/min. na 50–75 % [34]. Při poklesu CrCl na < 30 ml/min. se léčba ZA a PAM vysazuje do návratu CrCl na > 10 % výchozí hodnoty, zatímco CLO je možno podávat do CrCl > 12 ml/min. [6,34]. Přejídná reakce typu „flu-like“ syndromu po nitrožilní aplikaci ZA nebo PAM přerušování léčby nevyžaduje.

Málo obvyklou, ale obtížně léčitelnou komplikací terapie BFN je avaskulární osteonekróza čelisti (ONČ), jejíž riziko stoupá s kumulativní dávkou a s délkou podávání především ZA. Jde o > 2 měsíce se nehojící defekt čelisti s obnažením kosti, vyskytující se v 1–11 % po 1–4leté léčbě ZA, 9,5× častěji nežli po PAM, zatímco po CLO pouze ~ v 0,5 %. Výskyt ONČ po 2leté terapii ZOL je srovnatelný s výskytem po denosumabu (1,3 vs 1,1 %) [13,29,34,42,43]. ONČ se vyskytuje především v mandibule u jedinců s nedostatečnou ústní hygienou, u ~ poloviny nemocných po extrakčním zákroku, nebo v místě otlaku zubní protézy, k disponujícím okolnostem patří i lokální zánět a terapie kostikosteroidy [34,43]. Vznik ONČ vyžaduje přerušování terapie BFN [12,34]. K preventivním opatřením před nasazením léčby BFN patří panoramatický radiogram čelistí, sanace chrupu, odstranění zánětu dutiny ústní, důsledná ústní hygiena a pravidelná dispenzární péče zubního lékaře. Uplatnění preventivních opatření před léčbou BFN vedlo k snížení incidence ONČ o ~ 75 % [44]. V případě nezbytnosti extrakčního zákroku je v prevenci ONČ dle IMWG guidelines (International Myeloma Working Group) nutné tří měsíční přerušování terapie BFN před výkonem doplněné ATB profylaxí a výplachy dutiny ústní chlorhexidinem. Opětovné nasazení BFN je možné v odstupu 3 měsíců od extrakčního zákroku [35,40]. V USA platí odlišné doporučení ADA (American Dental Association), které přerušování léčby BFN v uvedené situaci nepodporuje pro chybějící data a okolnost, že BFN perzistují v kostní tkáni po mnoho let [45]. Vznik ONČ při terapii denosumabem nasvědčuje, že nejde o přímý důsledek léčby BFN, ale o výsledek zásahu do kostní remodelace, poruchy imunity a porušení slizniční bariéry [30]. Léčba ONČ spočívá v léčbě antibiotiky podle citlivosti, chirurgické toaletě nekrotické léze s případnou aplikací oleje s ozonem (O₃) a celkové oxygenoterapie v hyperbarické komoře. U ~ poloviny ONČ může dojít k hojení, ovšem u ~ poloviny nemocných v případě restartování léčby BFN dochází k rekurenci [44]. Znovunastolení terapie BFN je možné až po zhojení ONČ, a to především v případě, že ONČ nevznikla spontánně bez vyvolávajícího extrakč-

ního zákroku [34]. U MM může dojít rovněž v případě prolono-
vané, > 5leté terapie BFN v důsledku
narušené přirozené kostní remode-
lace k vývinu patologické kostní
zlomeniny stehenní kosti nebo me-
tatarzálních kůstek.

Perspektivní možnosti léčby MKN

I když léčba BFN významně omezuje projevy MKN, nevede k úplné eliminaci osteoresorpce, takže existuje stále významný prostor pro další zlepšování výsledků léčby [10,12]. Přípravky s nadějnou perspektivou brzkého uplatnění v klinické praxi jsou shrnuty v *tab. 2*.

Denosumab

V nadějném světle se jeví plně humánní monoklonální protilátka (MoAb) s vazbou na RANKL (denosumab), uplatňující se prostřednictvím inhibice tvorby a přežití OKL útlumem ložiskové osteoresorpce s napodobením účinku OPG (osteoprotegerinu) [1,31,44]. Léčba denosumabem spočívá v podkožní aplikaci 120 mg 1x měsíčně [42]. V případě léčby myelomových kostních lézí byla prokázána jeho účinnost a bezpečnost, k nežádoucím účinkům patří zejména reakce akutní fáze, periferní edém a kachexie [26,44,46,47]. Aplikace jedné dávky denosumabu vede k obdobnému snížení ukazatelů osteoresorpce (NTX v séru a v moči) jako po PAM, avšak s podstatně delším léčebným účinkem (80 vs 30 dnů) [26]. Na rozdíl od ZA není překážkou jejího nasazení porucha renální funkce, přínosem je i efektivita u nemocných refrakterních na léčbu BFN. Bylo zjištěno obdobné, event. i podstatnější snížení výskytu SRE, ONČ, méně často „flu-like“ syndrom a častěji hypokalcemie [42,46]. Vzhledem k předběžným údajům o vyšší mortalitě a kratším OS nežli při léčbě ZA, rozhodnou o jeho registraci pro léčbu MKN výsledky probíhajících klinických studií [31, 42,44].

Nové přípravky s perspektivním uplatněním v léčbě MKN

Z preklinických studií vyplývá, že nové přípravky s „terčovým“ účinkem na kostní tkáň mohou vést k restauraci kostní homeostázy, ihibici kostní bolesti a SRE, případně i nádorového růstu [47]. Jsou zkoušeny přípravky s predilekčním „terčovým“ účinkem na zvýšení OBL-osteofomace, např. MoAb proti aktivinu A a sklerostinu, neutralizační protilátky proti DKK-1 (dickopf-1), HGF (hepatocytový růstový faktor) a TGF- β_1 (transformující růstový faktor- β_1),

Tabulka 2
Nové přípravky pro léčbu myelomové kostní choroby [47]

| Název přípravku | Mechanismus účinku | Terčový element |
|-----------------|--|-----------------|
| Denosumab | protilátka neutralizující RANKL | OKL |
| LY2127399 | protilátka neutralizující BAFF | OKL |
| MLN3897 | inhibitor CCR1 | OKL |
| BHQ880 | protilátka neutralizující DKK1 | OB |
| ACE-011 | protilátka neutralizující receptor pro Aktivin A | OKL a OB |

Tabulka: RANKL – aktivátor receptoru nukleárního faktoru κ -B ligandy, OKL – osteoklast, BAFF – faktor aktivující B-buňky, DKK-1 – dickopf-1, OB – osteoblast

uplatňující se přes částečný duální účinek především ve zvýšení diferenciaci, aktivity a funkce OBL. Podání inhibitoru aktivinu A (ACE-011, sotatercept), uplatňující se přes jistou inhibici OKL především stimulací diferenciaci a funkce OBL prokázalo ústup kostních bolestí, zvýšení objemu a mineralizace kostní tkáň, provázené vzestupem bALP (kostní izoforma alkalické fosfatázy), PINP (aminoterminální propeptid prokolagenu typu-I) a redukcí osteolytických lézí s poklesem CTX a TRACP-5b, navíc i ústup tumoru s poklesem M-proteinu a zlepšením anemie [31,46–48]. Analýza účinku neutralizačních MoAb inhibujících aktivitu sklerostinu (AMG775, romosozumab; AMG 785 resp. CDP7851) prokázala potlačení MM-elementy navozené inhibice apoptózy a funkce OBL, provázené vzestupem PINP, bALP, OC (osteokalcin) a u postmenopauzálních žen zvýšením BMD páteře [48,49]. Neutralizační protilátky anti-DKK-1(BHQ880), podporující zvýšení diferenciaci mezenchymálních kmenových buněk v OBL a redukcii OKL zvýšení kostní novotvorby s úpravou BMD, nárůst trabekulární kosti s ústupem osteolytických lézí a v rámci anti-MM efektu i redukcii nádorové tkáň [50].

K experimentálně testovaným přípravkům, spojeným zejména s inhibicí OKL-resorpce patří inhibitory CCR-1, MIP-1 α (makrofágový zánětlivý faktor-1 α , MLN 3897, antagonist receptoru chemokinu CCR s inhibicí AKT a CCL-3 signální dráhy), anti-BAFF (aktivační faktor B-buněk), selektivní inhibitory SCIO-469 (inhibitor p38alfa MAPK), p38, HSP90, FRP-2 (frozled-reactive protein), PI3AK/AKT/mTOR, SFRP-3, LY294002 (AKT inhibitor), AZD6244 (inhibitor regulační proteinkinázy) [47] a JQ1 (thienotriazololo-1,4-diazapin) [31]. Do této skupiny patří i inhibitor BTK (brutonovy tyrosin kinázy, tj. ibrutinib), uplatňující se prostřednictvím útlumu NF- κ B a přímou inhibicí OKL, což přináší nejen omezení osteolytického procesu, ale i anti-MM efekt s omezením nádorového růstu [13,48]. Inhibitory CCR1 (MLN3897, CCX721, BX471) vedou k útlumu signální dráhy

CCL3/CCR1 a prostřednictvím útlumu proliferace OKL, MM-buněk a potlačení inhibice OBL k redukci osteolytických lézí, denzity kapilár a nádorové tkáně [48]. V preklinické fázi léčby MKN je rovněž ověřování potenciálního přínosu rekombinantní formy OPG (osteoprotegerinu) a inhibitoru katepsinu i histon-acetylázy [13,48]. Zda-li najde v této indikaci uplatnění přirozený regulátor kostní remodelace s duálním účinkem, tj. rekombinantní forma PTH (parathormon, teriparatid) napoví výsledky probíhajících klinických studií, potenciálním omezením klinického využití u MM je ovšem osteoresorpční účinek, navození hyperkalciemie a především možnost vývinu osteosarkomu, zaznamenaného v experimentálních podmínkách [1,48,51]. Bylo zjištěno, že léčba dyslipidemie statiny je provázena nárůstem BMD, navozené stimulací specifického kostního morfogenetického proteinu a snížením proliferace MM-buněk. Ve studiích fáze I je ověřován přínos kombinace přípravků s anti-MM, anti-OKL a pro-OBL účinkem, např. kombinace anti-DKK-1 a BZB, případně anti-BAFF, anti-DKK-1 a ZA nebo anti-aktivinu A a LEN, případně ZA [47]. Široká paleta doposud jen experimentálně testovaných přípravků v případné kombinaci s BFN vykazuje nadějný potenciál k obohacení současné terapie MKN, zejména z hlediska indukce kostního reparačního procesu [52].

Inhibitory proteazomu

Při anti-MM terapii inhibitorem proteazomu (PI), tj. bortezomibem (BZB) bylo na rozdíl od KCH, radioterapie a/nebo VDT/ATKB zjištěno příznivé ovlivnění osteoformace [52,53]. Bortezomib moduluje interakci mezi MM-buňkami a elementy niche KD, včetně zastoupení OKL a OBL [48]. Dochází k úpravě kostní remodelace s nárůstem kostní novotvorby k vzestupu účinku PTH a zvýšení počtu a aktivity OBL dokumentovaného dramatickým vzestupem bALP, OC a PINP, a to nejvíce v CR a VGPR [41,53,54]. Při léčbě BZB byla zjištěna modulace osy RANK/RANKL s poklesem biologické aktivity NF- κ B, navozující kon-

komitantní inhibici diferenciaci, aktivity a přežití zralých OKL, doložené snížením hladiny sRANKL, OPG, MIP-1, osteopontinu, DDK-1, ICTP, CTX a TRACP-5b [55]. Skutečně pozitivní ovlivnění MKN bortezomibem je dokumentováno snížením výskytu SRE, vzestupem objemu kostní tkáně a v případě CR i hojení a remineralizací kostních lézí s přítomností sklerotických změn [53,56]. Rozsah, lokalizace a charakter sklerózy je individuálně odlišný a nepředvídatelný, zaznamenaný i u suboptimální hematologické léčebné odezvy a v případě současné léčby kortikosteroidy [53]. Bortezomibem indukovaná osteoskleróza byla pozorována v 17,7 % a přetrvávala ~ 1 rok po skončení terapie [57]. Zvýšení objemu novotvořené kosti bylo ověřeno zvýšením vychytávání tetracyklinu při mikroCT analýze, nárůstem počtu OBL/mm², rozšířením zóny osteoidu, zvýšením počtu a rozšířením trabekul, vzestupem BMD vychytávání označeného methyl-difosfonátu OBL při kostní scintigrafii a především zmenšením, případně i vymizením osteolytických lézí při CT vyšetření [51–54,57]. Terapie myelomu BZB tedy upravuje metabolický poměr mezi aktivitou OKL a OBL potlačením MM-zprostředkované aktivity OKL-resorpce a navýšením OBL-formace, a to významněji u vyššího anti-MM léčebného efektu [1,41,53–54]. Taktéž příznivý výsledek léčby relapsu MM carfilzomibem vedl k zvýšení bALP a obdobně jako ostatní IP, tj. BZB a oprozomib se uplatňuje při zvýšení kostní novotvorby [44].

Imunomodulační přípravky

Imunomodulační přípravky (IMIDy), tj. thalidomid (THAL) a zejména jeho deriváty lenalidomid (LEN) a pomalidomid (POM) se prostřednictvím úpravy poměru RANKL/OPG podílejí v případě příznivého anti-MM výsledku na inhibici OKL a aktivaci OBL [54,58]. Terapie myelomu THAL v kombinaci s dexametazonem (DXM) vedla k významnému poklesu osteoresorpčních ukazatelů (CTX, TRACP-5b), nikoliv ale k novotvorbě kosti a hojení osteolytických lézí

Tabulka 3
Skóre rizika vzniku patologické zlomeniny dle Mirelse [9,59]

| Body | 1 | 2 | 3 |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
| Místo | horní končetina | dolní končetina | peritrochanterická oblast |
| Bolest | lehká | střední | těžká |
| Typ metastázy | plastická | smíšená | lytická |
| Velikost (průměr ložiska/šířka kosti) | < 1/3 | 1/3–1/2 | > 2/3 |

Poznámka: Skóre: < 7 – nevyžaduje profylaktickou osteosyntézu; 8 – hraniční indikace preventivní osteosyntézy, ≥ 9 – vždy indikace preventivní osteosyntézy

[11]. Rovněž efektivní terapie kombinací LEN s DXM vedla k snížení CTX bez ovlivnění osteoformace, v případě POM zatím chybí relevantní klinická data [11,44].

Chirurgická a ortopedická léčba MKN

Cílem chirurgické nebo ortopedické intervence u MM je odstranění bolesti, podpora mobility, zábrana nebo náprava fraktur dlouhých kostí a nestabilních zlomenin obratlů nebo odstranění útlaku míchy [35]. S neustále se lepšícími výsledky komplexní terapie MM ovšem význam chirurgického přístupu klesá. Ošetření patologických zlomenin u MM se od zlomenin zdravých osob poněkud liší a je nezdědka spojeno s radioterapií [9,13]. K osteosyntéze se přistupuje nejen v případě hrozící či dokonané patologické fraktury, ale i v případě rozsáhlého osteolytického ložiska s významným oslabením pevnosti trabekulární a kompaktní kosti. Při indikaci k chirurgickému řešení se lze opřít o výsledek Mirelsova skórovacího systému (tab. 3), zohledňujícího vedle intenzity bolesti velikost a umístění osteolytického ložiska. Pravděpodobnost patologické zlomeniny se zvyšuje při skóre > 7 bodů [9,59]. U čerstvé zlomeniny obratle rozhoduje o indikaci k operačnímu zákroku neurochirurg, o potřebě a délce nasazení ortézy ortoped. Při nestabilní kompresivní fraktuře obratle a/nebo přítomnosti neurologického výpadku je nutné provedení do 24 hodin MR (vhodnější nežli CT), neboť výsledek rozhoduje o způsobu řešení, tj. použití vertebroplastiky nebo kyfoplastiky, zatímco dnes již pouze výběrově dekompresivní laminektomie, indikované především u rezistentní formy MM a/nebo retropulzním posunu kostních fragmentů [15,35,60]. Nynější rezervovaný vztah k dekompresivní laminektomii je vyvolán nebezpečím následné instability páteře a oddálením intenzivní anti-MM terapie [15]. V současnosti se upřednostňuje stabilizace páteře s pomocí titanové sítky [15]. Prodleva v řešení útlaku míšních struktur hrozí rozvojem nevratných neurologických změn, včetně paraparézy dolních končetin [59].

Kyfoplastika a vertebroplastika

Zařazení miniinvazivních operačních postupů, jakými jsou vertebroplastika (perkutánní injekční vyplň osteolýzy kostním cementem) nebo balonková kyfoplastika (navigovaná inserce speciální jehly do nitra komprimovaného obratle s reverzí jeho výšky nafouknutým balonkem a zpevněním obratlového těla instalací metylmetakrylátového cementu) s odstraněním deformace páteře přinesla nemocným bezprostřední zmírnění nebo odstranění bolesti, zlepšení funkčního stavu a kvality života, včetně zkrácení délky hospitalizace [35,37,61,62]. Augmentace obratlů by měla být provedena co nejdříve od vzniku kompresivní fraktury, přičemž pro nebezpečí stresové fraktury by nemělo být

v jednom sezení ošetřeno > 3 obratlů [15]. Předností kyfoplastiky je minimální invazivita, nízké riziko extravazace cementu a možnost provedení bez oddálení standardní anti-MM léčby [15,63].

Radiační léčba MKN

Nedílnou součástí léčby MKN, je vzhledem k vysoké radiosenzitivitě myelomové tkáně (plazmocytolytický a antiedémový efekt) paliativní/analgetická ložisková radioterapie (RT) [15]. K indikacím, výběrově i se současnou chemoterapií patří potlačení bolesti nereagujících na analgetickou léčbu, rozsáhlé osteolytické léze nereagující na anti-MM terapii, hrozící i vyjádřená patologická fraktura, řešení útlakových neurologických příznaků, včetně míšní komprese, extramedulární propagace myelomu a podpora rekalcifikace osteolytických ložisek [12,15,35,37]. Kurativní RT osteolytických ložisek potlačuje myelomovou infiltraci a nebezpečí patologické zlomeniny, zatímco analgetická aktinoterapie přináší potlačení bolesti a spotřeby analgetik [9,59]. Ložisková RT by měla být zahájena co nejdříve, vesměs v úzké vazbě na léčbu kortikosteroidy (např. DXM 40–60 mg/den/4–6 dnů) [15]. Celková radiační dávka a stupeň frakcionace se upravují podle vyčteného cíle. U nemocných v dobré klinické kondici a s příznivou prognózou se standardně používá celková radiační dávka 36–40 Gy rozdělná do 10–12 frakcí s co největším zúžením ozařovacího pole jako prevence nevratného poškození funkce KD, nebo jiných tkání s vývinem fibrózy, lymfedému, neuropatie či dokonce parézy [35]. V současnosti se v léčbě bolestí skeletu, léčby seniorů a jako doplněk chirurgické prevence či stabilizace zlomenin preferuje jednorázová aplikace 8–10 Gy, neboť nebyla zjištěna rozdílnost ve srovnání s 2týdenní ložiskovou RT v celkové dávce 30 Gy [15,35,44,64]. Nutno uvést, že k frakturám obratlů dochází méně často v obratlích ozářených [13]. Ložisková RT je vhodným doplňkem standardní anti-MM léčby, využívaná u 20–40 % nemocných. Nutno mít na zřeteli, že antracykliny a PI se vyznačují radiosenzitivním efektem [11,20,44]. V současnosti se jen značně omezeně používá v případě rozsáhlých bolestivých kostních lézí u pokročilého MM refrakterního na anti-MM terapii technika „hemibody irradiation“, nebo výjimečně před allogenní transplantací KD „total body irradiation“, neboť jsou provázeny vysokou toxicitou včetně mukozitidy, diarrhoe a prodloužené pancytopenie.

V případě solitárního kostního plazmocytomu (SKP) má ložisková RT u většiny nemocných kurativní efekt [12]. K potlačení bolesti se v případě SKP používá ložisková dávka 30–40 Gy v 10–15 frakcích, zacílená na oblast detekované léze s pomocí MR, rozšířená v rámci prevence relapsu o ~ 2 cm bezpečnostní lem [9,13]. Výsledek léčby lze hodnotit v odstupu 3 měsíců s pomocí FDG-PET/CT (pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie s použitím fluorode-

oxyglukózy) [59]. V případě SKP > 5 cm se doporučuje nejprve chemoterapie jako u aktivního MM doplněná o následnou ložiskovou RT.

Léčba MKN s pomocí radionuklidů

Použití radionuklidů v léčbě MKN vychází z jejich afinity ke kostní tkáni nadané intenzivní remodelací a z jejich lokálního radioterapeutického účinku. Na podkladě pozitivních zkušeností s paliativní léčbou radionuklidy s afinitou ke kostní tkáni u metastatického karcinomu prostaty a prsu se na Mayo klinice osvědčil před ATKB přípravný režim sestávající z kombinace 40 Gy ¹⁵³Sm-EDTMP (samarium-¹⁵³ety-

len-diamin-tetrametylen fosfonát) s melfalanem 200 mg/m² [65]. Přihojení štěpu se nelišilo od standardní ATKB, nebyla zjištěna radiační, ani jiná toxicita. Léčba MKN u refrakterní formy MM v seniorském věku kombinací ¹⁵³Sm-EDTMP a ZA vedla k dlouhodobému snížení léčebně refrakterních bolestí skeletu. Při léčbě radionuklidy bylo zjištěno zvýšení radiosenzitivity po podání BZB a THAL, zprostředkované synergií v podpoře apoptózy a inhibici proliferace myelomových buněk. Je ale nasnadě, že teprve získání dalších zkušeností s léčebným použitím radionuklidů napoví, zdali jde o reálné obohacení léčebných možností v pokročilé, progresivní fázi MM s extenzivní formou MKN.

Tabulka 4

Doporučení EMN (European Myeloma Network) pro léčbu MM bisfosfonáty [33]

1. Všichni nemocní s adekvátní funkcí ledvin (CrCl > 30 ml/min.) a přítomností osteolytických lézí při diagnóze MM by měli být léčeni při zahájení specifické antimyelomové terapie:
 - ZA 4 mg ≥ 15minutová i. v. infuze v intervalu 3–4 týdnů, nebo
 - PAM 90 mg v 2–4hodinové i. v. infuzi fyziologického roztoku v intervalu 3–4 týdnů
2. Nemocní se symptomatickou formou MM bez přítomnosti kostních lézí při vyšetření konvenční radiografií skeletu by měli být léčeni ZA.
3. Není jasné, zdali nemocní bez známek poškození skeletu vyšetřeného s pomocí MR a PET/CT mají z léčby BFN prospěch.
4. U nemocných s asymptomatickou formou MM (při nezahájení antimyelomové terapie) se zahájení léčby BFN nedoporučuje:
 - v případě OSP nebo zlomenin obratlových těl bez vztahu k MM se podávají BFN i u asymptomatické formy MM jako u OSP (ZA v dávce 5 mg/rok)
5. ZA se podává kontinuálně, není ale známo, zdali nemocný s dosažením CR nebo VGPR má z pokračující terapie ZA prospěch.
6. Pokud jde o PAM, nejsou známa data podporující kontinuální podávání:
 - terapie PAM by měla trvat 2 roky, pokračování v terapii závisí na individuálním rozhodnutí lékaře
7. Všichni nemocní léčení BFN by měli být zajištěni v rámci prevence hypokalcemie suplementací vápníku a vitamínu D₃:
 - hladina vitamínu D v séru by měla být vyšetřena nejméně 1×/rok a na podkladě výsledku upravena jeho substituční dávkou
8. U všech nemocných léčených BFN by měl být monitorován stav funkce ledvin vyšetřením CrCl, mineralogramu a albuminurie:
 - CrCl by měla být vyšetřena před každou nitrožilní infuzí BFN;
 - při CrCl 30–60 ml/min. nutno adekvátně snížit dávku ZA beze změny trvání infuze, zatímco v případě PAM je nutno prodloužit délku infuze na 4 hod.;
 - ZA a PAM by neměly být podány při poklesu CrCl na < 30 ml/min.;
 - CLO může být podáván při poklesu CrCl na > 12 ml/min.;
 - dojde-li k deterioraci ledvinové funkce s poklesem CrCl na < 10 % výchozí hodnoty, nutno terapii BFN přerušit;
 - v případě irreverzibilního selhání ledvin se zařazením do chronického dialyzačního programu by měla být rovněž podávána terapie BFN v měsíčních intervalech, s průběžným monitorováním hladiny vápníku pro vysoké riziko hypokalcemie;
 - u všech ostatních nemocných v hemodialyzačním programu nutno vyčkat s léčbou BFN do odstranění závislosti na dialýze a do úpravy renální funkce s CrCl na > 30 ml/min.
9. Před zahájením léčby BFN by měli všichni nemocní podstoupit stomatologické vyšetření s důkladnou sanací chrupu (tj. zubní extrakce a ostatní traumatizující stomatologické zákroky).
10. V případě ONČ nutno podávání BFN přerušit, opětovné nastolení léčby je vázáno na zhojení ONČ a individuální rozhodnutí lékaře.

Zkratky: MM – mnohočetný myelom, CrCl – clearance kreatininu, ZA – kyselina zoledronová, PAM- pamidronát, MR – magnetická rezonance, PET/CT – pozitronová emisní tomografie s výpočetní tomografií, BFN – bisfosfonát, OSP – osteoporóza, CR – kompletní remise, VGPR – velmi dobrá parciální remise, CLO – klodronát, ONČ – osteonekróza čelisti

Tabulka 5

Nová doporučení IMWG (International Myeloma Working Group) pro použití bisfosfonátů u mnohočetného myelomu [35]

| Léčebný přístup | Doporučení |
|-----------------------|--|
| Výběr nemocných | nově diagnostikovaní nemocní s MM vyžadující antimyelomovou terapii (bez ohledu na stav skeletu) |
| Způsob podání | nitrožilní aplikace |
| Trvání a způsob léčby | V rámci iniciální terapie podání BFN 1x měsíčně s trvalým podáváním nemocným bez dosažení remise MM. Přerušování terapie po 2 letech v případě dosažení CR/VGPR. Pokračování terapie BFN v případě ≤ PR. |
| Monitorace terapie | vyšetření CrCl 1x měsíčně |
| Volba BFN | ZA (léčba 1. volby) PAM (léčba 2. volby) CLO (pouze u nemocných s nemožností hospitalizace, s těžkou invaliditou a s kontraindikací ZA a PAM) |

Zkratky: MM – mnohočetný myelom, BFN – bisfosfonát, CR – kompletní remise, VGPR – velmi dobrá parciální remise, PR – parciální remise, CrCL – clearance kreatininu, ZA – kyselina zoledronová, PAM – pamidronát, CLO – clodronát

Monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS)

Analýza jedinců s MGUS (monoklonální gamapatie nejistého významu) odhalila ve vztahu k jejímu trvání zvýšenou prevalenci OP a OSP, zejména ale 3x častější výskyt patologických zlomenin nejvíce zatížených obratlů nežli ve zdravé populaci [15,66]. Z předchozích studií ale vyplývá, že v případě MGUS a SKP bez OSP nebo OP není léčba BFN přínosná [10,16], zato jedinci s OSP nebo OP, léčení 2x ročně nitrožilní aplikací 4 mg ZA se vyznačovali významným nárůstem BMD páteře a krčku femoru [13,67]. Rovněž terapie alendronátem (70 mg p. o./týden) vedla ke zvýšení BMD bederních obratlů a krčku femoru u jedinců s MGUS a přítomností OSP a/nebo frakturou obratlových těl. I v současnosti zůstává stále nezodpovězena otázka, zdali by měla být zahájena léčba BFN u MGUS co nejdříve [15].

Doporučení pro léčbu MKN dle EMN a IMWG

Optimální způsob léčby BFN u MM není stále definitivně vyřešen a z pohledu klinické praxe v jednotlivých zemích se dosti liší. V několika předchozích letech byla sestavena řada „guidelines“, vycházejících z aktuálního stavu vědění a národních zvyklostí, např. v USA nebyl nikdy zaregistrován CLO pro perorální terapii. Recentní doporučení pro léčbu MM bisfosfonáty sestavená EMN (tab. 4) [33] a IMWG (tab. 5) [35] navazují na řadu předchozích „guidelines“, např. NCCN [4], ASCO [36], „Mayo Clinic Consensus“ pro použití BFN u MM [40] a ESMO (European Society for Medical Oncology) [68], akceptující aktuálně dosažené pokroky v této oblasti. Dle posledních EMN „guidelines“ z roku 2015 [33], upřesňujících v některých aspektech předchozí velmi podrobná doporučení

IMWG [35], je nutno léčbu BFN nasadit všem nemocným s MM již při zahájení anti-MM terapie 1. linie bez ohledu na stav skeletu, tj. případně i bez osteolytických lézí (tab. 4) [33]. Plné znění textu sestaveného IMWG v roce 2013 (tab. 5) [35], shrnující veškeré aspekty léčby MKN, včetně odborných postojů předních evropských a amerických expertů pro MKN zahrnuje ve srovnání s úžeji pojatými EMN „guidelines“ pro použití BFN řadu zpřesňujících informací:

- U nově diagnostikovaných nemocných se symptomatickým MM je preferována ZA před CLO pro její anti-MM efekt, vedoucí vedle prevence SRE rovněž k prodloužení OS. K potlačení bolesti u MKN je možno použít nitrožilní léčbu ZA nebo PAM s tím, že byla připuštěna i perorální terapie CLO. V prevenci SRE má léčba 30 vs 90 mg PAM srovnatelný efekt. Domácí nitrožilní infuzní terapie nebo perorální léčba BFN by měla být rezervována pouze pro nemocné s nemožností hospitalizační péče.
- V případě OSP nebo OP, způsobené MM by měla být zahájena léčba BFN obdobně jako u čerstvě zjištěného a léčeného MM.
- V případě „low“ a „intermediate risk“ asymptomatického/doutnajícího MM (SMM) s OSP rozpoznanou s pomocí DXA by měla být podána léčba BFN v dávce odpovídající terapii involuční OSP. V případě „high risk“ SMM, nebo nelze-li odlišit ztrátu kosti při MM od ztráty podmíněné pokročilým věkem se doporučuje použití BSP v dávce jako u symptomatického MM, zejména je-li přítomen abnormní nález při MR.
- V případě dosažení CR nebo VGPR by měla být léčba ZA nebo PAM přerušena po 1–2 letech. V podávání ZA nebo PAM by mělo být ovšem pokračo-

váno v případě aktivní formy MM i po 2letém trvání terapie. Léčba ZA nebo PAM by měla být vždy opětovně nasazena v případě relapsu nemoci, pokud byla v CR nebo VGPR přerušena.

- e) V případě bolesti a/nebo dalších projevů kompresivní fraktury obratlů je léčbou volby balonková kyfoplastika. Vzhledem k chybějící randomizované studii u MM je role vertebroplastiky nejasná.
- f) V případě nezvládnutelné bolesti, hrozící nebo přítomné kompresivní zlomeniny obratle, útlaku míchy nebo extramedulární propagaci MM a u solitárního plazmocytomu lze individuálně použít paliativní, níže-dávkovanou radiační terapii (~ 30 Gy). Musí být ale zohledněn klinický stav, nezbytnost urgentního řešení, výsledek předchozí léčby a snaha o zachování funkce KD. Současné nové způsoby léčby s rychlým účinkem snižují potřebu paliativní radio-terapie.
- g) V případě zlomenin dlouhých kostí, komprese obratlů s útlakem míchy a s instabilitou páteře je nutno zajistit ortopedickou a neurochirurgickou konzultaci spolu s vyjádřením názoru onkologa a hematologa.
- h) U MGUS je doporučena léčba BFN v dávkování používaném při léčbě OSP. Vzhledem k prokázanému vztahu výsledků DXA a výskytu SRE se doporučuje používat k hodnocení stavu skeletu u MGUS vyšetření BMD s pomocí DXA.
- i) U nemocných se SKP bez přítomnosti OSP není léčba BFN indikována. V případě OSP je doporučena obdobná léčba BFN jako u involučního typu OSP. V duchu IMWG i EMN „guidelines“ vyznělo i Doporučení CMG 2012 (Česká myelomová skupina) uvádějící, že léčba BFN je vhodná nejen v symptomatické, ale individuálně i v asymptomatické fázi MM s preferencí nitrožilní aplikace ZA nebo PAM, neboť při dodržení dávkování a zohlednění závažnosti renální poruchy přináší snížení projevů MKN včetně SRE [9].

Závěr

Komplexní léčba MKN, nejvýznamnější příčiny morbidity a mortality MM zahrnuje použití BFN (preferenčně ZA, případně PAM), individuálně i ložiskovou radioterapii, balonkovou kyfoplastiku či operační řešení podle zásad vypracovaných IMWG, EMN a CMG, což vede spolu s účelnou anti-MM terapií k redukci závažných forem osteolytického myelomového procesu, SRE, k zlepšené kvalitě života a v případě ZA nadané anti-MM účinkem i k prodloužení OS. Hlubší poznání biologie kostní destrukce u MM se stalo východiskem pro testování nových přípravků s „terčovým“ účinkem, upravujících kostní remodelaci inhibicí osteoklastické resorpce a/nebo potenciace osteoblastické kostní novotvorby, např. inhibitory proteozomu (bortezomib, carfilzomib), RANKL (denosumab), aktivinu A (sotatercept), MoAb proti sklerostinu,

DKK-1 a řady dalších, jež v kombinaci s BFN a anti-MM terapií nabízejí perspektivu nových potenciálních možností ke zlepšení dosavadní strategie léčby MKN.

Seznam zkratk

| | |
|-------------------------|--|
| ¹⁵³ Sm-EDTMP | samarium- ¹⁵³ etylen-diamin-tetrametylén-fosfonát |
| ADA | American Dental Association |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| ATK | autologní transplantace kmenových krvetvorných buněk |
| BAFF | faktor aktivující B-buňky |
| bALP | kostní izoforma alkalické fosfatázy |
| BFN | bisfosfonáty |
| BMD | bone mineral density |
| BTK | brutonova tyrosin kináza |
| BZB | bortezomib |
| CLO | klodronát |
| CMG | Česká myelomová skupina |
| CR | kompletní remise |
| CrCl | clearance endogenního kreatininu |
| CT | výpočetní tomografie |
| CTX | C-telopeptid |
| DKK-1 | dickkopf-1 |
| DXA | dvouenergiová kostní absorpciometrie (osteodenzitometrie) |
| DXM | dexametazon |
| EMN | European Myeloma Network |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| FDG-PET/CT | pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie s použitím fluorodeoxyglukózy |
| FRP-2 | freeze-related protein-2 |
| GIT | gastrointestinální trakt |
| HGF | hepatocytový růstový faktor |
| IBN | ibandronát |
| ICTP | karboxyterminální telopeptid-I |
| IMID | imunomodulační přípravky |
| IMWG | International Myeloma Working Group |
| KD | kostní dřev |
| KCh | konvenční chemoterapie |
| LEN | lenalidomid |
| MGUS | monoklonální gamapatie nejisté etiologie |
| MIP-1 α | makrofágový zánětlivý protein-1 α |
| MKN | myelomová kostní choroba |
| MM | mnohočetný myelom |
| MoAb | monoklonální protilátka |
| M-protein | monoklonální protein |
| MR | magnetická rezonance |
| MRC | Medical Research Council |
| NCNN | National Comprehensive Cancer Network |

| | |
|----------------|---|
| NMSG | Nordic Myeloma Study Group |
| NTX | N-telopeptid |
| OBL | osteoblast |
| OC | osteokalcin |
| OKL | osteoklast |
| ONČ | osteonekróza čelisti |
| OP | osteopenie |
| OPG | osteoprotegerin |
| OS | celkové přežívání |
| OSP | osteoporóza |
| PAM | pamidronát |
| PFS | progression free survival |
| PI | inhibitor proteosomu |
| PICP | karboxyterminální propetid prokologenu typu-I |
| PINP | aminoterminální propeptid prokologenu typu-I |
| POM | pomalidomid |
| PR | parciální remise |
| PTH | parathormon |
| RANKL | ligand receptoru aktivátoru nukleárního faktoru- κ B |
| RT | radioterapie |
| SKP | solitární kostní plazmocytom |
| SMM | „smoldering“ mnohočetný myelom |
| SRE | skeletal related events |
| TGF- β_1 | transformující růstový faktor- β_1 |
| THAL | thalidomid |
| TRACP-5b | 5b-izoforna tartarát-rezistentní kyselá fosfatázy |
| TTP | time to therapy |
| VDT | vysoce dávkovaná chemoterapie |
| VGPR | velmi dobrá parciální remise |
| ZA | kyselina zoledronová |

Literatura

- Roodman D. Recent advances in the treatment of myeloma bone disease. <http://www.myelomabeacon.com/news/2011/09/23/recent-advances-in-the-treatment-of-multiple-myeloma>.
- Roodman GD. Myeloma bone disease. 1st ed. New York, Springer Science 2010; p 252.
- Ščudla V, Adam Z. Současné možnosti diagnostiky a léčby myelomové kostní nemoci v klinické praxi. *Vnitř Lék* 2012;58:164–174.
- Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, Costello C, Djulbegovic B, Fung HC, Gasparetto C, Godby K, Hofmeister C, Holmberg L, Holstein S, Huff CA, Kassim A, Krishnan AY, Kumar SK, Liedtke M, Lunning M, Raje N, Singhal S, Smith C, Somlo G, Stockerl-Goldstein K, Treon SP, Weber D, Yahalom J, Shead D, Kumar R. Multiple myeloma, version 2.2016; Clinical practice guidelines in oncology. National comprehensive cancer network (NCCN). *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:1398–1435.
- Ščudla V, Minařík J, Pika T, Heřman M, Mysliveček M. Diagnostika a léčba postiženého skeletu u mnohočetného myelomu. I. Etiopatogeneze, klinický obraz a vyšetřovací postupy u myelomové kostní choroby. *Osteol bull* 2016;21:124–135.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordon R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone JF, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD. Efficacy of pamidronate in reducing the skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *New Engl J Med* 1996;334:488–493.
- Vallet S, Raje N. Bone anabolic agents for the treatment of multiple myeloma. *Cancer microenvironment* 2011;4:339–349.
- Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, Navarro-Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross F, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Child JA. National cancer institute haematological oncology clinical study group. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1989–1999.
- Hájek R, Adam Z, Ščudla V, Maisnar V, Bačovský J, Špička I, Krejčí M, Kessler P, Minařík J, Sandecká V, Radocha J. Česká myelomová skupina. Souhrn doporučení 2012 „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. *Transfuzie Hematol dnes* 2012;18:(Suppl.1) 1–89.
- Berenson JR. The use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. www.uptodate.com; 2012 UpToDate.
- Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. Management of bone disease in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2014;7:113–125.
- Walker RE, Lawson MA, Buckle CH, Snowden JA, Chantry AD. Myeloma bone disease: pathogenesis, current treatments and future targets. *Brit Med Bull* 2014;111:117–138.
- Yeh HS, Berenson JR. Myeloma bone disease and treatment options. *Europ J Cancer* 2006;42:1554–1563.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein MA, Coleman RE, Reitsma DJ, Chen BL, Seaman JJ. Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735–1744.
- Tosi P. Diagnosis and treatment of bone disease in multiple myeloma: spotlight on spinal involvement. *Scientifica* 2013;104546.
- Terpos E, Sezer O, Croucher PI, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, García-Sanz R, Shimizu K, Turesson I, Reiman T, Jurczyszyn A, Merlini G, Spencer A, Leleu X, Cavo M, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BG, Roodman GD. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European myeloma network. *Ann Oncol* 2009;20:1303–1317.
- Radl J, Croese JW, Zurcher C, Van den Enden-Vieeven MH, Brondijk RJ, Kazil M, Haaijman JJ, Reitsma P, Bijvoet OL. Influence of treatment with APD-bisphosphonate on the bone lesions in the mouse 5T2 multiple myeloma. *Cancer* 1985;55:1030–1040.
- Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Cremer F, Alsina M, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, Glosmacher A. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD 003188. PubMed PMID:12137679:6
- Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD003188.
- Samaras P, Bargetzi M, Betticher DC, Duchosal MA, Heim D, Hess D, Hess U, Ketterer N, Lerch E, Matthes T, Mey U, Pabst T, Taverna Ch, Zander T, Renner Ch. Current status and updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14100.
- Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen K, Elomaa J. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finish leukemia group. *Lancet* 1992;340:1049–1052.
- McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC working party on leukemia in adults. *Brit J Haematol* 1998;100:317–325.
- Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42 446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745–751.
- D Arena G, Gobbi PG, Broglia C, Sacchi S, Quarta G, Baldini L, Iannitto E, Falcone A, Guariglia R, Pietrantonio G, Villani O, Martorelli MC, Mansueto G, Sanpaolo G, Cascavilla N, Musto P, Gimema (Gruppo italiano malattie ematologiche dell'adulto); multiple myeloma working party; Gisl (Gruppo italiano studio linfomi) Cooperative group. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of randomized study. *Leuk Lymphoma* 2011;52:771–775.

25. Menssen HD, Sakalová A, Fontana A, Herrmann Z, Boewe C, Facon T. Effects of long-term intravenous ibradronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:2353–2359.
26. Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, Holloway D, Peterson MC, Bekker PJ. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1221–1228.
27. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, Fayers P, Waage A, Vangsted A, Mylin A, Gluud C, Juliusson G, Gregersen H, Hjorth-Hansen H, Nesthus I, Dahle IM, Westin J, Nielsen JL, Knudsen LM, Ahlberg L, Hjorth M, Abildgaard N, Andersen NF, Linder O, Wisloff E. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic myeloma study group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:973–982.
28. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Kiersy C, Mangiocavalli S, Pica G, Lazzarino M. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21:1545–1548.
29. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Szubert AJ, Bell SE, Drayson MT, Owen RG, Ashcroft AJ, Jackson GH, Child JA. National cancer research institute haematological oncology clinical studies group. Effect of induction and maintenance plus long term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical research council myeloma IX trial. *Blood* 2012;119:5374–5383.
30. Raje N, Roodman GD. Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2011;17:1278–1286.
31. Terpos E, Confavreux CB, Clézardin P. Bone antiresorptive agents in the treatment of bone metastases associated with solid tumours or multiple myeloma. *Bonekey Rep* 2015;4:744.
32. Morgan GJ, Child JA, Gregory MW, Szubert AJ, Cocks K, Bell SE, Navarro-Coy N, Drayson MT, Roger G Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross FM, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Wu P, Davies FE. On behalf of the National cancer research institute haematological oncology clinical studies group. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:743–752.
33. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, Van de Donk NWCJ, Bruna B, Sezer O, Broijl A, Bringhen S, Beksac M, Laroeca A, Hajek R, Musto P, Johnsen HE, Morabito F, Ludwig H, Cavo M, Einsele H, Sonneveld P, Dimopoulos MA, Palumbo A. On behalf of the European myeloma network. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015;100:1254–1256.
34. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA. Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood* 2013;121:3325–3327.
35. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentsch S, Raje N, Sezer O, Garcia-Sanz R, Shimizu K, Turesson I, Reiman T, Jurczyszyn A, Merlini G, Spencer A, Leleu X, Cavo M, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BGM, Roodman GD. International myeloma working group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013;31:2347–2357.
36. Berenson J, Hillner B, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS; American society of clinical oncology bisphosphonates expert panel. American society of clinical oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:3719–3736.
37. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016;91:101–119.
38. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood* 2015;125:3069–3075.
39. Roodman GD. Diagnosis and treatment of myeloma bone disease. In: Rajkumar SV, et al. Treatment of multiple myeloma and related disorders. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2009, pp 64–75.
40. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz M, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, Kumar S, Lust JA, Rajkumar SV, Russell SJ, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dingli D, Bergsagel PL, Fonseca R, Reeder CB, Stewart AK, Roy V, Dalton RJ, Carr AB, Kademani D, Keller EE, Viozzi CF, Kyle RA. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81: 1047–1053.
41. Terpos F, Kastritis E, Rousnou M, Heath D, Christoulas D, Anagnostopoulos N, Eleftherakis-Papaiakovou E, Tsionos KM, Croucher P, Dimopoulos MA. The combination of bortezomib, melphalan, dexamethasone and intermittent thalidomide is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and is associated with improvement of abnormal bone metabolism and angiogenesis. *Leukemia* 2008;22:2247–2256.
42. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluded breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125–1132.
43. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupos LA, Bamia C, Terpos E, Tsionos K, Bamias A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91:968–971.
44. Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Prevention and treatment of myeloma bone disease. *Curr Hematol Malig Res* 2012;7:249–257.
45. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H. American dental association council on Scientific affairs expert panel on antiresorptive agents. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendation from the American dental association council on Scientific affairs. *J Am Dental Assoc* 2011;142:1243–1251.
46. Raje N, Vadhan-Raj S, Willenbacher W, Terpos E, Hungria V, Spencer A, Alexeeva Y, Facon T, Stewart AK, Feng A, Braun A, Balakumaran A, Roodman GD. Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial. *Blood Cancer* 2016;6:e378.
47. Oranger A, Carbone C, Izzo M, Grano M. Cellular mechanisms of multiple myeloma bone disease. *Clin Dev Immunol* 2013;1–11. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/289458>.
48. Vallet S, Pozzi S, Patel K, Vaghela N, Fulciniti M, Veiby P, Hideshima T, Santo L, Cirstea D, Scadden D, Anderson K, Raje N. A novel role for CCL3 (MIP-1alpha), in myeloma-induced bone disease via osteocalcin downregulation and inhibition of osteoblast function. *Leukemia* 2011;25:1174–1181.
49. Li X, Ominsky MS, Warmington KS, Morony S, Gong J, Cao J, Gao Y, Shalhoub V, Tipton B, Haldankar R, Chen Q, Winters A, Boone T, Geng Z, Niu QT, Ke HZ, Kostenuik PJ, Simonet WS, Lacey DL, Paszty C. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009;24:578–588.
50. Pozzi S, Fulciniti M, Yan H, Vallet S, Eda H, Patel K, Santo L, Cirstea D, Hideshima T, Schirtzinge L, Kuhstoss S, Anderson KC, Munshi N, Scadden D, Kronenberg HM, Raje N. In vivo and in vitro effects of a novel anti-DKK1 neutralizing antibody in multiple myeloma. *Bone* 2013;53:487–496.
51. Pennisi A, Li X, Ling W, Khan S, Zangari M, Yaccoby S. The proteasome inhibitor, bortezomib suppresses primary myeloma and stimulates bone formation in myelomatous and nonmyelomatous bones in vivo. *Amer J Hematol* 2009;84:6–14.
52. Terpos E, Christoulas D, Kokkoris P, Anargyrou K, Gavriatopoulou M, Migkou M, Tsionos K, Dimopoulos MA. Increased bone mineral density in a subset of patient with relapsed multiple myeloma who received the combination of bortezomib, dexamethasone and zoledronic acid. *Ann Oncol* 2010;21:1561–1562.
53. Schulze M, Weisel K, Grandjean C, Oehrlein K, Zago M, Spira D, Horger M. Increasing bone sclerosis during bortezomib therapy in multiple myeloma patients: results of a reduced-dose whole-body MDCT study. *Am J Radiol* 2014;202:170–179.
54. Zangari M, Terpos E, Zhan F, Tricot G. Impact of bortezomib on bone health in myeloma: a review of current evidence. *Cancer Treat Rev* 2012; doi:10.1016/j.ctrv.2011.12.007.
55. Von Metzler I, Krebbel H, Hecht M, Manz RA, Fleissner C, Mieth M, Kaiser M, Jakob C, Sterz J, Kleeberg L, Heider U, Sezer O.

- Bortezomib inhibits human osteoclastogenesis. *Leukemia* 2007;21:2025–2034.
56. Delforge M, Terpos E, Richardson PG, Spilberg O, Khuageva NK, Schlag R, Dimopoulos MA, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Samoilova OS, Mateos MV, Magen-Nativ H, Goldschmidt H, Esseltine DL, Ricci DS, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone, in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011;22:2247–2256.
 57. Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, Vonthein R, Trabold T, Heuschmidt M, Pfanneberg C. Whole body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *Eur J Radiol* 2005;54:289–297.
 58. Bolomsky A, Schreder M, Meissner T, Hose D, Ludwig H, Pfeifer S, Zojer N. Immunomodulatory drugs thalidomide and lenalidomide affect osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells in vitro. *Exp Hematol* 2014;42:516–525.
 59. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, Mistrík M. Kostní nádorová choroba. 1. vydání Praha, Grada Publishing 2005; s. 296.
 60. Utzschneider S, Schmidt H, Weber P, Schmidt GP, Jansson U, Dürr HR. Surgical therapy of skeletal complications in multiple myeloma. *Int Orthop* 2011;35:1209–1213.
 61. Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, Kallmes DF, Cloft HJ, Dion JE. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. *Amer J Neuroradiol* 1997;18:1897–1904.
 62. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, Schechtman K, Tillman JB, Bastian L, Ashraf T, Vrionis F; Cancer Patient Fracture Evaluation (CAFE) Investigators. Balloon kyphoplasty versus surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:225–235.
 63. Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a reset of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:2382–2387.
 64. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austkin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986;6:247–255.
 65. Dispenzieri GA, Wiseman MQ, Lacy MQ, Hayman SR, Kumar SK, Buadi F, Dingli D, Laumann KM, Allred J, Geyer SM, Litzow MR, Gastineau DA, Inwards DJ, Micallef IN, Ansell SM, Porrata L, Elliott MA, Johnston PB, Hogan WJ, Gertz MA. A phase I study of ¹⁵³Sm-EDTMP with fixed high-dose melphalan as a peripheral blood stem cell conditioning regimen in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2004;19:118–125.
 66. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Björkholm M, Blimark C, Mellqvist UH, Wahlin A, Turesson I, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood* 2010;116:2651–2655.
 67. Berenson JR, Yellin O, Boccia TV, Flam M, Wong SF, Batuman O, Moezi MM, Woytowitz D, Duvivier H, Nassir Y, Swift RA. Zoledronic acid markedly improves bone mineral density for patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone loss. *Clin Cancer Res* 2008;14:6289–6295.
 68. Harrouseau JL, Greil R, Kloke O. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. *Ann Oncol* 2005;16:145–147.

Vitamín K a jeho význam pro cévní stěnu a metabolismus kostní tkáně

M. LABURDA¹, K. VONDRA¹, V. ZAMRAZIL¹, J. ČEPOVÁ², E. KLAPKOVÁ², K. DUNOVSKÁ²

¹Oddělení klinické endokrinologie, Endokrinologický ústav, Praha;

²Ústav lékařské chemie a klinické biochemie, 2. LF UK a FN Motol

SOUHRN

Laburda M., Vondra K., Zamrazil V., Čepová J., Klapková E., Dunovská K.: **Vitamín K a jeho význam pro cévní stěnu a metabolismus kostní tkáně**

Přehledné sdělení se zaměřuje na význam vitamínu K pro metabolismus kostní tkáně a cévní stěny z hlediska jeho vlivu na riziko zlomenin a na kardiovaskulární riziko.

Vitamín K patří mezi vitamíny rozpustné v tucích. Jeho základní funkce spočívá v tom, že slouží jako kofaktor pro enzym katalyzující karboxylaci kyseliny glutamové na γ -karboxyglutamát. Tato chemická reakce je nezbytná pro správnou činnost proteinů, které se podílejí na hemokoagulaci, mineralizaci kostí a inhibici kalcifikací měkkých tkání. Nedostatek vitamínu K vede k poruše metabolismu kalcia v kostní tkáni a cévní stěně, a tím ke vzniku tzv. „calcification paradox.“ V článku jsou probrány hlavní zdroje příjmu vitamínu K, způsoby hodnocení jeho deficitu a možnosti jeho suplementace.

Klíčová slova: vitamín K, γ -karboxylace, calcification paradox, podkarboxylovaný osteokalcin, osteoporóza

SUMMARY

Laburda M., Vondra K., Zamrazil V., Čepová J., Klapková E., Dunovská K.: **Vitamin K and its importance for the vessel wall and bone metabolism**

This review focuses on the importance of vitamin K for bone metabolism and the vessel wall in terms of its effect on fracture risk and cardiovascular risk.

Vitamin K is one of the fat-soluble vitamins. Its basic function is to serve as a cofactor for an enzyme that catalyzes carboxylation of glutamic acid to γ -carboxyglutamate. This chemical reaction is essential for the proper activity of proteins involved in blood clotting, bone mineralization and inhibition of soft tissue calcification. Vitamin K deficiency leads to impaired calcium metabolism in bone tissue and the vessel wall, causing the so-called calcification paradox.

The article discusses the main sources of vitamin K, methods for assessing its deficiency and options for vitamin K supplementation.

Keywords: vitamin K, γ -carboxylation, calcification paradox, undercarboxylated osteocalcin, osteoporosis

Osteologický bulletin 2017; 22(1):32–36

Adresa: MUDr. Miloš Laburda, Odd. klinické endokrinologie (OKE), Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, e-mail: mlaburda@endo.cz

Došlo do redakce: 27. 9. 2016

Přijato k tisku: 31. 1. 2017

Úvod

Vitamín K patří mezi vitamíny rozpustné v tucích. Jeho označení písmenem „K“ pochází od německého slova „(die) Koagulation“ [1]. Proces hemokoagulace

je již dlouho považován za jeden z hlavních mechanismů účinku tohoto vitamínu. V poslední době se objevují poznatky o dalších významných funkcích vitamínu K [2,3], kterým je věnován tento článek.

Jako vitamín K se označuje skupina sloučenin, jež mají společné naftochinonové jádro, ale liší se strukturou postranního řetězce (obr. 1).

Rozlišujeme následující přirozené formy – vitamín K₁ (fylochinon) je rostlinného původu, vitamín K₂ (menachinon) je produkovan bakteriemi [4]. Vitamín K₂ se dále dělí podle počtu opakujících se izoprenových jednotek v bočním řetězci molekuly. Pro podtypy vitamínu K₂ používáme zkratku MK a specifikaci pod písmenem n (MK-n), kde n označuje počet izoprenových jednotek, které mohou dosáhnout hodnot 1–13 (podle některých zdrojů 1–14) (obr. 1) [5]. Běžné jsou podtypy MK-4, MK-7, MK-8, MK-9, přičemž pro lidský organismus mají největší význam MK-4 a MK-7.

Další formou je syntetický vitamín K₃ (menadion), který se v přírodě nevyskytuje. Přidává se do zvířecích krmiv, v organismu se z něj tvoří vitamín K₂ ve formě MK-4. Menadion a jeho deriváty jsou však pro člověka toxické a jako suplement se v humánní medicíně nepoužívají (viz odstavec o toxicitě vitamínu K).

Základní funkce vitamínu K

Vitamín K slouží jako kofaktor pro enzym katalyzující karboxylaci kyseliny glutamové na γ -karboxylglutamát. Tato chemická reakce umožňuje aktivaci a následně správnou funkci proteinů, obsahujících kyseliny glutamovou – takzvané Gla- proteiny, které se podílejí na procesu hemokoagulace, buněčném růstu a metabolismu kalcia v kostní tkáni a cévní stěně [6].

Byly publikovány práce, které naznačují využití jednotlivých forem vitamínu K v organismu. Ukazuje se, že K₁ a K₂ využívá organismus rozdílným způsobem. Zatímco vitamín K₁ slouží především jako nezbytná součást procesu srážení krve a jeho hlavním místem působení jsou játra, vitamín K₂ plní důležitou funkci v nekoagulačních dějích – podílí se zejména na mineralizaci skeletu a inhibici kalcifikací měkkých tkání. Předpokládá se kombinace více účinků u obou přirozených forem – vztah vitamínu K₁ ke kostnímu metabolismu [7], či vitamínu K₂ k hemokoagulaci a ovlivnění efektu antikoagulační léčby [8], tato hypotéza vychází z jejich možné vzájemné konverze [9], zatím však k tomu nejsou k dispozici jednoznačné důkazy.

Význam vitamínu K pro kvalitu kostí

V kostní tkáni se vyskytují nekolagenní Gla-proteiny. Pro jejich správnou funkci je nezbytná již zmíněná vitamín K dependentní γ -karboxylace, která umožňuje neporušenou mineralizaci kostní tkáně. Při nedostatku vitamínu K se zhoršuje kvalita kostí a zvyšuje se riziko osteoporotických zlomenin [10].

Úloha vitamínu K v cévní stěně

Matrix Gla-protein (MGP) je syntetizován v kostech, chondrocytech a v buňkách hladkého svalstva artérií.

V cévní stěně slouží jako účinný inhibitor kardiovaskulárních kalcifikací [11,12]. Pokud je nedostatečně karboxylován vitamín K dependentní chemickou reakcí, dochází ve zvýšené míře k ukládání kalcia do aterosklerotických plátů a zvyšuje se kardiovaskulární riziko a pravděpodobnost akutních komplikací včetně infarktu myokardu [13–16].

V literatuře je možné se setkat s termínem „calcification paradox“, což je označení pro současně se vyskytující kalcifikace hladké svaloviny cévní stěny a zároveň nedostatečnou mineralizaci kostní hmoty, která vede ke zvýšené kostní resorpci a osteoporóze [17,18]. Podle řady klinických studií se jedná o poměrně častý jev u postmenopauzálních žen.

Doporučený příjem vitamínu K₁

Doporučený příjem vitamínu K₁ v mikrogramech na den ($\mu\text{g}/\text{den}$) stanovený americkým Výborem pro potraviny a výživu uvádí *tabulka 1* [19].

Potravinové zdroje vitamínu K₁

Vitamín K₁ je obsažen v zelené listové zelenině a některých rostlinných olejích. Vybrané zdroje vitamínu K₁ jsou uvedeny v *tabulce 2* spolu s jeho obsahem v mikrogramech (μg) v daném množství příslušné potraviny [20,21].

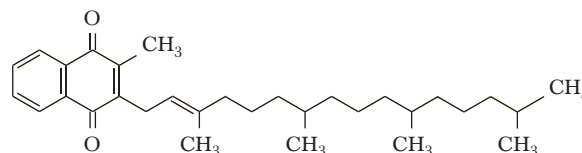
Doporučený příjem vitamínu K₂

Doporučený denní příjem vitamínu K₂, nutný k dosažení požadovaných účinků se podle literárních údajů pohybuje od 180 μg do 200 μg za den [22]. Běžný denní příjem ve vyspělých zemích však dosahuje pouze 10 % uvedeného množství [23].

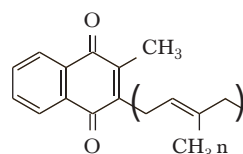
Obr. 1

Přirozené formy vitamínu K a jejich chemická struktura [5]

Vitamín K₁ (fylochinon)



Vitamín K₂ (menachinon)



Podtypy vitamínu K₂:
MK-n

Počet izoprenových jednotek v bočním řetězci: n = 1–14

Zdroje vitamínu K₂

Důležitým zdrojem vitamínu K₂ (uváděno až 50 % z celkově přijatého množství) je střevní bakteriální flóra, která produkuje vitamín K₂ především v chemické formě MK-4. Podíl bakteriální syntézy je však ve skutečnosti mnohem nižší, než se původně předpokládalo [24].

Dále je tento vitamín obsažen ve vybraných potravinách – například vejce, máslo, sýr, maso, játra, tvaroh (forma MK-4). Ve formě MK-7 se nejvíce vitamínu K₂ nachází ve fermentovaném sýru ze sojových bobů (japonské natto), který vzniká produkcí bakterií *Bacillus subtilis* (tab. 3).

Bezpečnost vitamínu K

Toxicita, nežádoucí účinky

Co se týče toxicity, u vitamínů K₁ a K₂ není popisována. Toto neplatí pro syntetický vitamín K₃, který in-

dukuje oxidační stres. Pokud byl podáván v injekční formě, způsoboval jaterní toxicitu, žloutenku a hemolytickou anemii u dětí. Z těchto důvodů již není používán (a v některých státech včetně ČR dokonce zakázán) k léčbě deficitu vitamínu K.

Mezi nežádoucí účinky vysokých dávek vitamínu K patří vzestup sérové hladiny cholesterolu a triglyceridů, či vznik ektopických kalcifikací [25].

Interakce s jinými živinami a lékové interakce

Vysoké dávky vitamínu A pravděpodobně narušují vstřebávání vitamínu K. Vitamín E může inhibovat vitamín K dependentní karboxylázy [26]. Předpokládá se také, že současně působení vitamínu E s antikoagulancii tento účinek ještě zvyšuje.

Antikoagulancia interferují s regeneračním cyklem vitamínu K a podobný mechanismus se popisuje i u širokospektrých antibiotik. Jejich nadměrné používání zároveň snižuje syntézu vitamínu K střevními bakteriemi [27].

Naopak vyšší dávky vitamínu K snižují účinek antikoagulancií, proto si pacienti užívající tyto léky musí hlídat jeho příjem potravou. Doporučuje se jim konzumovat stabilní množství vitamínu K bez větších výkyvů [28]. Zároveň by neměli přijímat vitamín K (zejména K₂ ve formě MK-7) v potravinových doplncích.

Nedostatek vitamínu K

Metabolismus vitamínu K

Jednotlivé formy vitamínu K se liší nejen rozdílnou strukturou postranních řetězců, ale díky tomu i stupněm střevní absorpce a biologickou dostupností. Vitamíny K₁ a MK-4 se dostanou do oběhu pouze z 5–15 % přijatého množství a jeho zásoby v játrech jsou rychle spotřebovány (biologický poločas K₁ a MK-4 je zhruba 1–1,5 hodiny). Naproti tomu vitamíny K₂ s delším postranním řetězcem (MK-7) se vstřebají téměř z 95–100 % a mohou být organismem déle využívány vzhledem k jejich poločasu (až 72 hodin) [29,30].

Projevy nedostatku vitamínu K

Projevy nedostatku vitamínu K vyplývají z jeho dosud známých

Tabulka 1
Doporučený příjem vitamínu K₁

| Fáze života | Věk | Chlapci/Muži (μg/den) | Dívky/Ženy (μg/den) |
|---------------|-----------------|--------------------------|------------------------|
| Kojenci | 0–6 měsíců | 2 | 2 |
| Kojenci | 7–12 měsíců | 2,5 | 2,5 |
| Děti | 1–3 roky | 30 | 30 |
| Děti | 4–8 roky | 55 | 55 |
| Děti | 9–13 roky | 60 | 60 |
| Mladiství | 14–18 let | 75 | 75 |
| Dospělí | 19 let a starší | 120 | 90 |
| V těhotenství | 18 let a mladší | – | 75 |
| V těhotenství | 19 let a starší | – | 90 |
| Při kojení | 18 let a mladší | – | 75 |
| Při kojení | 19 let a starší | – | 90 |

Tabulka 2
Potravinové zdroje vitamínu K₁

| Potravina | Množství | Vitamín K ₁ (μg) |
|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|
| Olivový olej | 100 g | 60,2 |
| Vařená brokolice | 100 g (sekaná) | 141 |
| Syrová kapusta | 100 g (sekaná) | 817 |
| Syrový špenát | 100 g (sekaný) | 483 |
| Syrový zelený listový salát | 100 g (drcený) | 174 |
| Syrová ředice | 100 g (sekaná) | 250 |
| Syrová petržel | 100 g (sekaná nať) | 1 640 |

účinků. Deficit vitamínu K vede k poruchám krevní srážlivosti (především forma K₁), k nedostatečné mineralizaci kostí a ke zvýšenému riziku fraktur a ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku (zejména forma K₂).

Osoby ohrožené nedostatkem vitamínu K

Mezi osoby ohrožené nedostatkem vitamínu K patří novorozenci (jimž se tento vitamín preventivně podává) [31], dále senioři, pacienti s chronickým onemocněním (například hepatopatie, obstrukce žlučových cest, malabsorpce, malnutrice, celiakie, cystická fibróza, chronická pankreatitida, nefropatie) či pacienti užívající výše uvedenou medikaci.

Metody hodnocení nedostatku vitamínu K

Koncentraci vitamínu K lze přímo měřit pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC – High Performance Liquid Chromatography). Jedná se však o technicky náročnou metodu, omezenou na specializovaná centra [32]. Sérové koncentrace vitamínu K navíc kolísají v závislosti na příjmu potravy, takže aktuální hladina vitamínu K není obrazem dlouhodobé bilance.

Mezi nepřímé metody hodnocení nedostatku vitamínu K patří stanovení koagulačních parametrů – při nedostatku vitamínu K dochází k prodloužení protrombinového času. Tato metoda je však nedostatečně citlivá.

Využití vitamín K dependentních proteinů v analytice

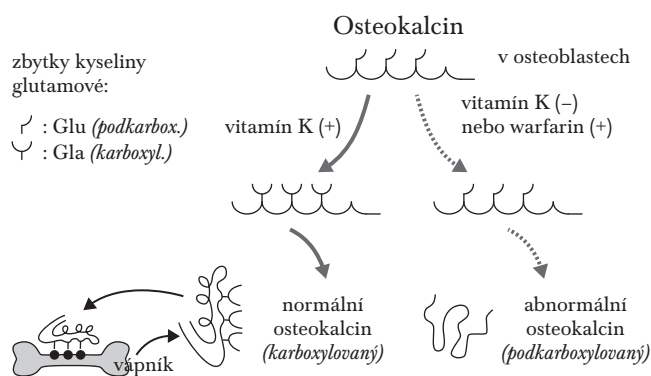
V kostní tkáni se vyskytují tři nekolagenní vitamín K dependentní proteiny – Matrix Gla-protein (MGP), protein S a osteokalcin. Matrix Gla-protein zabraňuje kalcifikaci měkkých tkání a chrupavek, a zároveň usnadňuje normální růst a zrání kostí. Protein S je antikoagulační bílkovina, produkována také osteoblasty, ale jeho role v kostním metabolismu je nejasná.

Nejvýznamnější je osteokalcin, označovaný také jako „kostní Gla-protein.“ Je syntetizován převážně osteoblasty, odontoblasty a v malém množství také chondrocyty. Jeho syntézu zvyšuje kalcitriol (1,25-OH vitamín D), snižují ji například glukokortikoidy. V klinické praxi je osteokalcin biochemickým markerem kostní novotvorby. Pro správnou funkci tohoto proteinu je nezbytná vitamín K dependentní γ -karboxylace tří zbytků kyseliny glutamové, která umožňuje navázání karboxylovaného osteokalcinu na vápník v hydroxyapatitu. Podkarboxylovaný osteokalcin (ucOC, Glu-OC) má nižší schopnost vázat kostní minerál, takže při nedostatku vitamínu K se zhoršuje mineralizace kosti i její kvalita, a zvyšuje se riziko osteoporotických fraktur (obr. 2).

Tabulka 3
Potravinové zdroje vitamínu K₂

| Potravina | Množství | Vitamín K ₂ (μg) |
|--------------------|----------|-----------------------------|
| Sýry (bric, gouda) | 100 g | 267 |
| Natto | 100 g | 1 020 |

Obr. 2
Význam vitamínu K pro γ -karboxylaci osteokalcinu [5]



Za dostatečně citlivý ukazatel zásobení organismu vitamínem K se v současné době považuje právě stanovení koncentrace nedostatečně karboxylovaného osteokalcinu za použití přímých imunochemických metod. Bylo prokázáno, že hladiny ucOC jsou vyšší u žen po menopauze než před ní a výrazně vyšší u žen nad 70 let. Jedná se ale o metodu, která není běžně dostupná (měření podkarboxylovaného osteokalcinu se zatím využívá spíše pro výzkumné účely).

Diskuze

Známe chemické složení vitamínu K a víme, co je zdrojem jeho jednotlivých forem. Mechanismus účinku dokážeme specifikovat chemickou reakcí a pochopení těchto procesů nám umožňuje podrobněji popsat význam vitamínu K v organismu. Původně byl vitamín K považován za nezbytnou součást hemokoagulace [33]. V poslední době se ukázalo, že kromě toho plní vitamín K řadu důležitých funkcí, které se uplatňují mimo krevní systém. Předpokládá se, že účinky jeho jednotlivých forem se mohou navzájem prolínat, pro toto tvrzení však zatím není dostatek důkazů. Na základě dosud známých poznatků lze tedy konstatovat, že vitamín K₁ slouží jako nezbytná součást procesu srážení krve, zatímco vitamín K₂ se podílí zejména na mineralizaci kostí a metabolismu kalcia v cévní stěně. V té souvislosti se v literatuře uvádí výše zmíněný termín „calcification paradox“, jenž označuje současně

Tabulka 4
Hodnoty K1 a K2 uváděné v literatuře [34]

| | | K1 | MK-7 |
|--------------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------|
| | | (ng/ml, průměr ±SD) | |
| Velká Británie | mladá zdravá populace | 0,506 ± 0,372 | 0,293 ± 0,180 |
| | starší zdravá populace | 0,601 ± 0,282 | 0,328 ± 0,170 |
| | pac. se zlomeninou krčku | 0,105 ± 0,070 | 0,039 ± 0,040 |
| | pac. se zlomeninou obratle | 0,172 ± 0,166 | 0,148 ± 0,144 |
| Francie | mladé ženy | 0,404 ± 0,387 | 0,221 ± 0,089 |
| | starší ženy | 0,486 ± 0,476 | 0,241 ± 0,137 |
| | starší ženy se zlomeninou krčku | 0,336 ± 0,302 | 0,120 ± 0,084 |
| Japonsko (východní část) | zdraví dospělí | 2,940 ± 3,000 | 3,820 ± 3,110 |
| | starší ženy (kontrola) | 0,820 ± 0,686 | 6,260 ± 5,620 |
| | starší ženy se zlomeninou obratle | 0,837 ± 0,620 | 3,290 ± 3,630 |
| Japonsko (západní část) | zdravé těhotné ženy | 1,520 ± 1,190 | 0,700 ± 0,610 |
| | dospělí | 0,412 ± 0,208 | 1,214 ± 0,604 |
| | ženy po menopauze s normální BMD | 0,640 ± 0,510 | 1,100 ± 0,590 |
| | ženy po menopauze s nižší BMD | 0,410 ± 0,170 | 0,750 ± 0,130 |

se vyskytující kalcifikace hladké svaloviny cévní stěny a zároveň nedostatečnou mineralizací kostní tkáně.

Co se týče možnosti hodnocení nedostatku vitamínu K, v české populaci nemáme referenční rozmezí pro jeho jednotlivé formy, lze vycházet pouze z literárních údajů ze zahraničí (tab. 4) [34]. Nejsou k dispozici hodnoty pro muže, ženy, ani pro postmenopauzální či fertillní ženy. Vitamín K je sice dostupný v několika volně prodejných preparátech jako doplněk stravy, ale chybějící referenční rozmezí neumožňuje jeho širší léčebné využití. K dalšímu zkoumání je nejprve nutné zvolit dostatečně reprezentativní vzorek populace.

Zároveň chybí dostatek zkušeností s využitím referenčních mezí pro podkarboxylovaný osteokalcin.

Závěr

Vitamín K je důležitý výživový faktor, který svými účinky představuje určitý potenciál k léčebnému ovlivnění kardiovaskulárního rizika a rizika zlomenin nejen u postmenopauzálních žen, ale i u pacientů léčených glukokortikoidy [35]. Suplementace vitamínem K (zejména ve formě K₂) sice přispívá ke zvýšení denzity kostního minerálu [36], zatím však není dostatek publikací s důkazy pro její rutinní zavedení za účelem prevence osteoporózy a fraktur [37–40]. Souvisí s tím i omezené možnosti měření hladiny samotného vitamínu K a nedostatek zkušeností se stanovením koncentrace podkarboxylovaného osteokalcinu. Přesto dosavadní experimentální a klinické studie opravňují k doporučení preventivního zajištění dostatečného přívodu vitamínu K v potravinách (zelenina, játra, sýry, tvaroh, vejce, natto) zejména u starších osob.

„Podpořeno MZ ČR – RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761)“

„Podpořeno MŠMT (OP VVV, Excelentní výzkum – ENDO.CZ) „

Literatura

- Brody T. Nutritional Biochemistry. 2nd ed. San Diego, Academic Press 1999; p 1006.
- Willems BA, Vermeer C, Reutelingsperger CP, Schurgers LJ. The realm of vitamin K dependent proteins: shifting from coagulation toward calcification. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:1620–1635.
- Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health. *Br J Nutr* 2013;110:1357–1368.
- Štěpán J. Význam vitamínu K₂ pro kvalitu kosti a pro kalcifikované tkáně. *Prakt Léč* 2005;85:326–330.
- Iwamoto J. Vitamin K therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients* 2014;6:1971–1980.
- Vermeer C, Knapen MH, Schurgers LJ. Vitamin K and metabolic bone disease. *J Clin Pathol* 1998;51:424–426.
- Cheung AM, Tile L, Lee Y, Tomlinson G, Hawker G, Scher J, Hu H, Vieth R, Thompson L, Jamal S, Josse R. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2008;5:e196. Erratum in: *PLoS Med* 2008;5:e247.
- Theuwissen E, Teunissen KJ, Spronk HM, Hamulyák K, Ten Cate H, Shearer MJ, Vermeer C, Schurgers LJ. Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamin K₂) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationship in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2013;11:1085–1092.
- Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, Yuge N, Watanabe M, Uchino Y, Okuda N, Shimomura Y, Suhara Y, Okano T. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature* 2010; 468:117–121.
- Zima T et al. Laboratorní diagnostika. 2. vyd. Praha, Galén, Karolinum, 2007; p 906.
- Viegas CS, Rafael MS, Enriquez JL, Teixeira A, Vitorino R, Luís IM, Costa RM, Santos S, Cavaco S, Neves J, Macedo AL, Willems BA,

- Vermeer C, Simes DC. Gla-rich protein acts as a calcification inhibitor in the human cardiovascular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:399–408.
12. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Vermeer C, Magdeleyns EJ, Schurgers LJ, Beulens JW. Circulating matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification and vitamin K status in healthy women. *J Nutr Biochem* 2013;24:624–628.
 13. Mayer O Jr, Seidlerová J, Bruthans J, Filipovský J, Timoracká K, Vaněk J, Cerná L, Wohlfahrt P, Cífková R, Theuwissen E, Vermeer C. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with mortality risk in patients with chronic stable vascular disease. *Atherosclerosis* 2014;235:162–168.
 14. Van den Heuvel EG, van Schoor NM, Lips P, Magdeleyns EJ, Deeg DJ, Vermeer C, den Heijer M. Circulating uncarboxylated matrix Gla protein, a marker of vitamin K status, as a risk factor of cardiovascular disease. *Maturitas* 2014;77:137–141.
 15. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Magdeleyns EJ, Vermeer C, Elias SG, Velthuis BK, de Jong PA, Beulens JW. Circulating species of matrix Gla protein and the risk of vascular calcification in healthy women. *Int J Cardiol* 2013;168:e168–170.
 16. Theuwissen E, Smit E, Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Adv Nutr* 2012;3:166–173.
 17. Flore R, Ponziani FR, Di Rienzo TA, Zocco MA, Flex A, Gerardino L, Lupascu A, Santoro L, Santoliquido A, Di Stasio E, Chierici E, Lanti A, Tondi P, Gasbarrini A. Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K₂ in vascular calcification and osteoporosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:2433–2440.
 18. Kurabayashi M. Bone metabolism and cardiovascular function Update. Vascular calcification as a manifestation of bone-vascular axis. *Clin Calcium* 2014;24:11–19.
 19. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin K. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, D. C., *National Academy Press* 2001; pp 162–196.
 20. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995;345:229–234.
 21. SELF Nutrition Data: Food Facts, Information & Calorie Calculator. <http://nutritiondata.self.com>
 22. Guralp O, Erel CT. Effects of vitamin K in postmenopausal women: mini review. *Maturitas* 2014;77:294–299.
 23. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phyloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis* 2000;30:298–307.
 24. Broulík P. Výživa a její vztah ke kostnímu metabolismu. *Interní Med* 2009;11:11–14.
 25. Žofková I. Význam vitamínu K pro kostní metabolismus. *Osteologický bulletin* 2007;12:49–51.
 26. Olson RE. Vitamin K. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore, Williams & Wilkins 1999; pp 363–380.
 27. Booth SL, Golly I, Sackeck JM et al. Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. *Am J Clin Nutr* 2004;80:143–148.
 28. Horáková E, Eliášová J. Strava při antikoagulační léčbě a diabetes mellitus. *Med praxi* 2012;9:134–136.
 29. Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr J* 2012;11:1–4.
 30. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyák K, Knapen MH, Vik H, Vermeer C. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K₁ and natto-derived menaquinone-7. *Blood* 2007; 109:3279–3283.
 31. Thorp JA, Gaston L, Caspers DR, Pal ML. Current concepts and controversies in the use of vitamin K. *Drugs* 1995;49:376–387.
 32. Racek J. *Klinická biochemie*. 2. vyd. Praha, Galén, Karolinum 2006; p 329.
 33. Slíva J. Vitamín K u žen v postmenopauzálním období. *Klimakterická medicína* 2012;17:5–8.
 34. Kaneki M, Hedges SJ, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, Crean J, Ishida N, Nakagawa M, Takechi M, Sano Y, Mizuno Y, Hoshino S, Miyao M, Inoue S, Horiki K, Shiraki M, Ouchi Y, Orimo H. Japanese Fermented Soybean Food as the Major Determinant of the Large Geographic Difference in Circulating Levels of Vitamin K₂: Possible Implications for Hip-Fracture Risk. *Nutrition* 2001;17:315–321.
 35. Yonemura K, Kimura M, Miyaji T, Hishida A. Short-term effect of vitamin K administration on prednisolone-induced loss of bone mineral density in patients with chronic glomerulonephritis. *Calcif Tissue Int* 2000;66:123–128.
 36. Knapen MH, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwissen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24: 2499–2507.
 37. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, Ning L, Liu C, Fan SW. Does vitamin K₂ play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2015;26:1175–1186.
 38. Hamidi MS, Gajic-Veljanoski O, Cheung AM. Vitamin K and bone health. *J Clin Densitom* 2013;16:409–413.
 39. Hamidi MS, Cheung AM. Vitamin K and musculoskeletal health in postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:1647–1657.
 40. Noori A, Lashkari M, Oveisi S, Khair Khah MR, Zargar A. Assessment of vitamin K₂ levels in osteoporotic patients: a case control study. *Glob J Health Sci* 2014;6:82–87.

Ze světové literatury

Auris Nasus Larynx. 2016 Apr;43(2):155–160.
Hearing loss in postmenopausal women with low bone mineral density.

Kim JY, Lee SB, Lee CH, Kim HM.

Některé dosud uveřejněné práce ukazují na možnost vztahu mezi poklesem denzity kostního minerálu (BMD) v oblasti os temporale a ztrátou sluchu, zejména sensorineurálního typu. Cílem této studie bylo u postmenopauzálních žen s primární osteoporózou určit vazbu mezi BMD a poruchou sluchu a vyhodnotit stav jejich saturace organismu kalcium a vitamínem D ve vztahu k citlivosti sluchu.

Metodika: Studie se zúčastnilo 324 žen, vyšetřených v rozmezí let 2008–2013. Podle nálezu BMD byly rozděleny do tří skupin: normální BMD (n = 102), ženy s osteopenií (n = 106) a s osteoporózou (n = 116). Citlivost sluchu byla hodnocena pomocí audiometrie současně s vyšetřením sérové koncentrace kalcia a vitamínu D.

Výsledky: Ve všech třech skupinách se účastnice nelišily věkem. Veškeré hodnoty střední sérové koncentrace ionizovaného vápníku, fosfátu či 25-OH vitamínu D ani clearance kreatininu nevybočovaly z rozmezí normálních hodnot. Skupiny se nelišily v míře deficitu vitamínu D. Při zjištění poruchy sluchu šlo většinou o ztrátu sensorineurální a u nemocných s nižší BMD byla její prevalence vyšší než u žen s normální BMD. Průměrný práh vnímání tónů ve všech frekvencích byl u žen s osteopenií nebo osteoporózou významně vyšší než u žen s normální BMD. Mnohočetná regresní logistická analýza ukázala, že ke ztrátě sluchu (nad 25 dB) mají vztah věk a BMD v bederní páteři.

Závěr: Výsledky studie naznačují, že pokles BMD u postmenopauzálních žen může být spojen s vyšší prevalencí věkem navozené sensorineurální poruchy sluchu.

Eur J Intern Med. 2016 Apr;29:40–45.

Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults.

Riancho-Zarrabeitia L, García-Unzueta M, Tenorio JA, Gómez-Gerique JA, Ruiz Pérez VL, Heath KE, Lapunzina P, Riancho JA.

Charakteristickým znakem hypofosfatázie je nízká koncentrace alkalické fosfatázy (ALP) v séru. Ale u běžné populace není klinický význam ani genetický podklad nízkých hladin ALP zcela jasný.

Metodika: Autoři u 42 jedinců (věkové rozpětí 20–77 let) s nevysvětlenými nízkými koncentracemi

ALP provedli detailní klinické, biochemické a genetické vyšetření.

Výsledky: V devíti případech byla nalezena mírná hyperfosfatemie, ve třech mírná hyperkalcemie. Sérové koncentrace ALP v séru nepřímo korelovaly s kalcemií ($r = -0,38$, $p = 0,012$), pyridoxalfosfátem (PLP; $r = -0,51$, $p = 0,001$) a fosfoetanolaminem v moči (PEA, $r = -0,49$, $p = 0,001$). Ačkoli mnoho účastníků mělo drobné subjektivní potíže jako mírné muskuloskeletální bolesti, zásadní velké zdravotní problémy nebyly nalezeny u nikoho. Mutace v ALPL genu autoři prokázali u 21 osob (50 %), v šesti případech byly popsány mutace nové. Kromě jednoho případu šlo vždy o mutace heterozygotní. Nejčastějším typem jsou mutace inaktivační (v 18 případech, 86 %) a většina z nich vedla ke snížené aktivitě proteinu. Přítomnost mutované alely má spojitost se ztrátou zubů (48 % versus 12 %; $p = 0,04$), mírně sníženou sérovou koncentrací ALP ($p = 0,002$), vyššími koncentracemi PLP ($p < 0,0001$) i PEA ($p < 0,0001$), stejně jako se vzestupem fosfatemie ($p = 0,03$). Deset osob (24 %) mělo hladiny PLP nad normálním referenčním rozmezím a tito všichni jsou nositelé mutované alely.

Závěry: Polovina dospělých osob s nevysvětlenou nízkou sérovou koncentrací ALP má mutaci v ALPL genu. Přestože průvodní klinické manifestace jsou vesměs mírného rázu, u 50 % případů bývá enzymatická aktivita ALP natolik snížena, že dochází k akumulaci substrátů, což je predispozicí k poruchám mineralizace.

Neurology. 2016 Mar 29;86(13):1235–1241.

Reduced bone resorption and increased bone mineral density in women with restless legs syndrome.

Cikrikcioglu MA, Sekin Y, Halac G, Kilic E, Kesgin S, Aydin S, Ozaras N, Akan O, Celik K, Hamdard J, Zorlu M, Karatoprak C, Cakirca M, Kiskac M.

Autoři si vzali za úkol sledovat ukazatele kostní resorpce, formace a denzity kostního minerálu u žen se syndromem neklidných nohou (SNN).

Metodika: Byla zorganizována prospektivní průřezová studie u neléčených žen se SNN v porovnání s věkově a typově (body mass index) shodnou skupinou žen bez této zátěže. Vyloučeny byly všechny těhotné ženy, kojící matky nebo ženy s jiným onemocněním než deficit železa, diabetes mellitus 2. typu či hypertenze. Účastnice (n = 78 v obou skupinách) podstoupily rutinní analýzu krevního vzorku včetně stanovení plazmatické koncentrace prokolagenu 1 N-ter-

minálního propeptidu (marker formace kosti), C-telo-peptidu kolagenu I. typu (CTX, ukazatel kostní resorpce) a sklerostinu. U všech bylo provedeno vyšetření denzity kostního minerálu (BMD). Následovalo porovnání obou skupin.

Výsledky: U 78 žen se SNN autoři našli v porovnání s kontrolní skupinou významně vyšší hodnoty BMD ($p = 0,001$). Mezi ženami se SNN se též vyskytovalo méně jedinců s osteopenií (hodnoceno podle T-skóre na bederní páteři) – $p = 0,040$. Ženy se SNN měly významně nižší hodnoty CTX ($p = 0,006$), plazmatické koncentrace sklerostinu ($p = 0,011$); 25-hydroxyvitamínu D ($p = 0,017$); kalcia ($p = 0,017$) a volného T3 ($p = 0,002$).

Závěry: Přes nižší koncentrace vitamínu D₃ měly ženy se SNN snížené hodnoty ukazatelů kostní resorpce, vyšší BMD v bederní páteři a nižší výskyt osteopenie. Lepší „kostní profil“ u žen se SNN oproti kontrolám může možná vysvětlit noční i denní nevědomá pohybová aktivita navíc, která je s projevy SNN spojena.

Adv Clin Exp Med. 2016 Jul-Aug;25(1):51–7. doi: 10.17219/acem/34690.

Low-Level Vitamin D Is Associated with Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Heart Failure.

Belen E, Aykan AC, Kalaycioglu E, Sungur MA, Sungur A, Cetin M.

Fibrilace síní (FS) často doprovází srdeční selhání (SS), vede ke klinickým projevům a nedostatečnému účinku léčby u těchto nemocných. V poslední době se uvažuje o nedostatku vitamínu D coby významném faktoru kardiovaskulárních onemocnění včetně SS. Cílem této studie bylo posoudit vztah mezi nedostatkem vitamínu D a výskytem FS u nemocných s chronickým SS.

Metodika: Projektu se zúčastnilo 180 osob s chronickým SS. Tyto daly vzniknout dvěma skupinám: nemocní se sinusovým rytmem (skupina FS minus) a nemocní s chronickou FS (skupina FS plus). U všech účastníků byl zhodnocen stav saturace organismu vitamínem D měřením sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D.

Výsledky: Průměrný věk pacientů činil $66 \pm 8,7$ let, 53,9 % z nich byli muži. Mezi oběma skupinami neexistoval žádný významný rozdíl ve věku, pohlaví, body mass indexu, příčině ani stadiu chronického SS. Sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D byly ve skupině FS plus významně nižší než ve skupině FS minus (11,05 ng/ml vs. 20 ng/l; $p < 0,001$). Koncentrace parathormonu dosahovaly významně vyšších hodnot ve skupině FS plus (76,7 vs. 55 pg/ml; $p < 0,001$). Poměr levé síně ku tělesnému povrchu významně stoupal ve skupině FS plus ($45,03 \text{ mm/m}^2$ vs. $42,05 \text{ mm/m}^2$; $p < 0,01$). Nezávislým předpovědním faktorem FS je podle mnohočetné regresní analýzy sérová koncentrace vitamínu D (míra pravděpodobnosti OR = 0,854; 95% interval spolehlivosti CI:

0,805–0,907; $p < 0,001$) a poměr levé síně ku tělesnému povrchu (OR = 1,077; 95% CI: 1,003–1,156; $p < 0,05$). Optimální mezní hodnota koncentrace vitamínu D pro predikci FS byla 16,5 ng/ml, se senzitivitou 76 % a specificitou 65,5 %.

Závěr: U nemocných s chronickým srdečním selháním je nízká plazmatická koncentrace 25-hydroxyvitamínu D velmi významně spojena s výskytem fibrilace síní.

Endocrine. 2016 May;52(2):395–396.

Eczematous dermatitis due to subcutaneous teriparatid injection.

Chu H, Kim DS.

Teriparatid neboli rekombinantní lidský parathormon se používá k terapii osteoporózy. Může mít vedlejší účinky na kůži, jako například kopřivku, bolest v místě vpichu, otok, podlitinu nebo svědění. Až dosud ale neexistuje zmínka o tom, že by způsoboval šířící se ekzematózní reakci. Popis případu: u 47letého muže byla stanovena diagnóza osteogenesis imperfecta a před extrakcí zubů dostal podkožní injekci teriparatidu. Došlo u něj k rozvoji mnohočetných erytematózních papul a plaků na břicho okolo místa vpichu. Byla provedena kožní biopsie, prokazující mírnou spongiózu a kolem malých žilek povrchovou lymfocytární infiltraci s nečetnými eozinofily. Pro suspektní polékovou reakci byla pozastavena aplikace injekcí a nemocný dostal lokálně steroidy. Jeho stav se dramaticky zlepšil. Autoři tímto prezentují hypersenzitivní ekzematózní reakci po aplikaci teriparatidu, která jako vedlejší účinek této léčby ještě popsána nebyla.

Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Jun;84(6):904–911.

Pseudohypoparathyroidism – epidemiology, mortality and risk of complications.

Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L.

Pseudohypoparathyreóza (PHP) je způsobena mutací v GNAS genu nebo posunutím lokusu GNS komplexu. Porucha vede k rezistenci cílových tkání na parathormon, což má za následek hypokalcemii a hyperfosfatemii. Studií o nemocných s PHP je poměrně málo. Autoři se zaměřili na výskyt PHP v dánské populaci, rizika komplikací a míru mortality u těchto nemocných.

Design studie: Pacienti byli identifikováni pomocí dánského národního registru a databáze preskripcí, s následným ověřením v dokumentaci.

Metodika: Pro každý případ onemocnění byly v populaci náhodně vybrány tři kontrolní osoby téhož věku (± 2 roky) a pohlaví. Dokumentováno je 60 pacientů s PHP, což odpovídá prevalenci 1,1/100 000 obyvatel. Průměrný věk při diagnóze činil 13 let (rozpětí 1–62 let), 42 nemocných jsou ženy. Pouze ve 14 případech je k dispozici prokázaná mutace v GNAS1 genu.

Výsledky: V porovnání s kontrolními jedinci mají nemocní s PHP zvýšené riziko výskytu neuropsychiatrických poruch ($p < 0,01$), infekcí ($p < 0,01$), křečí ($p < 0,01$) a katarakty ($p < 0,01$). Jejich riziko renálních a kardiovaskulárních chorob, malignit a zlomenin se od běžné populace nelišilo. Tytéž trendy zaznamenala bližší analýza u podskupiny nemocných s prokázanou mutací v GNAS1 genu.

Závěr: Pacienti s PHP mají zvýšené riziko výskytu neuropsychiatrických poruch, infekcí, katarakty a stavů spojených s křečemi. Nicméně jejich mortalita se od běžné populace neliší.

Clin Chim Acta. 2016 Jun 1;457:123–124.

Hypercalcemia and elevated concentration of vitamin D: A case report too easy to be true.

Belaidi N, Georges A, Lacroix I, Croissonnier A, Ducros V, Souberbielle JC, Corcuff JB.

Endogenní protilátky mohou při laboratorním vyšetření interferovat. Autoři předkládají případ pacienta, který byl zkoumán pro hyperkalcemii a nízkou plazmatickou koncentraci parathormonu. Při vyšetření na automatickém analyzátoru u něj sérová koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25OHD) překročila horní mez rozpoznatelnou přístrojem (nad 150 ng/ml). Ale po naředění séra nebyly výsledky lineární. Posléze se podařilo detekovat monoklonální peak imunoglobulinu G (30 g/l) při myelomu. Alternativní vyšetření koncentrace 25OHD (RIA; hmotnostní spektrometrie) přinesla výsledek pod 25 ng/ml. Eliminace endogenního imunoglobulinu ze séra pak umožnila získat správný výsledek i na původním analyzátoru.

Diskuse a závěry: Matoucí na tomto případě bylo, že nalezená zjevně vysoká koncentrace 25OHD provázela hyperkalcemii s nízkou hladinou parathormonu, a stav se tudíž jevil jako intoxikace vitamínem D. Nalezení interference v laboratorním vzorku vyžaduje zkušenost a povědomí o této možnosti, ale pokud nastane takové podezření, je třeba mít na paměti, že existují alternativní vyšetřovací metody schopné interferující látky odhalit (včetně monoklonálních imunoglobulinů).

Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Jun;84(6):837–844.

How well are the optimal serum 25OHD concentrations reached in high-dose intermittent vitamin D therapy? A placebo-controlled study on comparison between 100 000 IU and 200 000 IU of oral D3 every 3 months in elderly women.

Välimäki VV, Löyttyniemi E, Pekkarinen T, Välimäki MJ.

Dávkování při suplementaci vitamínem D by mělo být takové, aby udrželo optimální sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25-OHD) po celý rok. Je známo, že intermitentní podávání zlepší adherenci. Autoři porovnávali dvě dávkovací schémata. Primárním výstupem studie byl procentuálně nárůst sérové koncentrace 25-OHD s cílem dosažení 75 nmol/l nebo 50 nmol/l.

Design studie: Porovnání dvou skupin léčených, s náhodným výběrem a kontrolou placebem. Účastnilo se 60 žen ve věku $75,0 \pm 2,9$ roku, které dostávaly 100 000 (skupina 1D) nebo 200 000 (skupina 2D) vitamínu D₃, či placebo perorálně každé tři měsíce po dobu jednoho roku. Ve všech skupinách se současně podávalo kalcium v dávce 1 g denně.

Vyšetření: U všech účastnic byla sledována plazmatická koncentrace 25-OHD, 1,25-dihydroxyvitamínu D, parathormonu, sklerostinu, ionizovaného kalcia, odpadu kalcia do moči, renální funkce a změny ukazatelů kostního obratu.

Výsledky: Koncentrace 25-OHD sice stoupla, ale rozdíl mezi oběma aktivními skupinami byly na hranici významnosti ($p = 0,0554$). Bezprostřední vzestup zaznamenala skupina 2D po podání ve třetím a šestém měsíci studie. Ve skupině 1D a 2D dosáhlo cílové plazmatické koncentrace 75 nmol/l 51,2 % a 57,7 % sledovaných žen. Koncentrace parathormonu se lišily jen málo ($p = 0,0759$) s tendencí klesat časně po podání bolusu vitamínu D. Hodnoty kalcie se mezi aktivními skupinami lišily významně ($p = 0,0193$) díky vzestupu v prvním týdnu po aplikaci vitamínu D.

Závěry: Dávky 100 000 a 200 000 IU perorálního cholekalciferolu nejsou schopny během roku stabilizovat koncentraci 25-OHD v krvi nad požadovaných 75 nmol/l. Ke zlepšení účinnosti perorální suplementace nárazovými bolusy perorálního vitamínu D bude lepší zkrátit intervaly, než navyšovat dávku.