

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

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

Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Užší rada:

MUDr. Jan Rosa, Praha
MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň

Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha
Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha
Prof. MUDr. Rastislav Dzurík, DrSc., Bratislava, SR
MUDr. Tomáš Hála, Pardubice
Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc
Prof. Roman S. Lorenc, M.D., PhD., 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

YDAVATEL:



Adresa redakce a příjem inzerce:

Trios, 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.,
Mgr. Hedvíka Tvrďá

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Pod Děkanou 82, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Tisk: OMIKRON Praha, spol. s r. o.

Doudova 22, 147 00 Praha 4

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 nese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně
si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy člán-
ků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivová-
ny v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce obra-
zovou dokumentaci.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez před-
chozího písemného souhlasu vlastníka autorských
práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího
rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způso-
bem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně
pořizování fotokopíí, nahrávek či informačních data-
bází).



OBSAH

ÚVODNÍK

Editorial

P. Horák

39

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

Osteoporóza indukovaná glukokortikoidy

S. Skácelová

40

Klinické projevy paraneoplastických syndromů na pohybovém systému

P. Horák, V. Vavrdová

49

Vztah metabolického syndrómu a vitamínu D a kalcia

K. Brázdilová

57

PŮVODNÍ PRÁCE

Kostní denzita a vybrané parametry kostního obratu u nemocných se systémovým lupus erythematoses

M. Žurek, P. Horák, J. Lukeš, K. Langová, V. Ščudla

65

KAZUISTIKA

Osteomalacie jako první projev Sjögrenova syndromu

H. Cíferská, P. Horák, M. Skácelová, A. Smržová, J. Zadražil

71

ZPRÁVA

Zpráva

75

INFORMACE

Ze světové literatury

76

Obrázek na titulní straně: Radiografie bederní páteře u 22leté ženy s osteopetrózou – benigní autozomálně dominantní typ (Morbus Albers- Schönberg) ukazuje rozsáhlou sklerotizaci skeletu, obratle charakteru „sendviče (z archivu doc. MUDr. Pavla Horáka)



OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:
Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Hradec Králové

Associate Editor:
Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Advisory Board:
MUDr. Jan Rosa, Praha
MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň

Editorial Board:
Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha
Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha
Prof. MUDr. Rastislav Dzúrik, DrSc., Bratislava, SR
MUDr. Tomáš Hála, Pardubice
Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc
Prof. Roman S. Lorenc, M.D., PhD., 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., Mgr. Hedvika Tvrďá
Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.
Pod Děkankou 82, Praha 4
e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: OMIKRON Praha, spol. s r. o.
Doudova 22, 147 00 Praha 4

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.
The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.



CONTENTS

EDITORIAL

- Editorial** 39
P. Horák

REVIEW

- Glucocorticoid-induced osteoporosis** 40
S. Skácelová
- Clinical manifestations of paraneoplastic syndromes in the musculoskeletal system** 49
P. Horák, V. Vavrdová
- Relationship between metabolic syndrome and vitamin D and calcium** 57
K. Brázdilová

ORIGINAL ARTICLE

- Bone mineral density and selected parameters of bone turnover in patients with systemic lupus erythematosus** 65
M. Žurek, P. Horák, J. Lukeš, K. Langová, V. Ščudla

CASE REPORTS

- Osteomalacia as the first sign of Sjögren's syndrome** 71
H. Ciferská, P. Horák, M. Skácelová, A. Smržová, J. Zdražil

NEWS

- News** 75

INFORMATIONS

- News from around the world** 76

Cover page: Radiography of lumbar spine in 22 years old lady with osteopetrosis (benign autosomal dominant type (Morbus Albers- Schönberg) shows widespread sclerotisation of the bones with „sandwich“ like vertebral bodies (file image assoc. prof. MUDr. Pavel Horák)

Editorial

Osteologie je obor, který spojuje odborníky hned několika lékařských specializací. Lidskému skeletu se z různého úhlu pohledu věnuje endokrinolog, gynekolog a pediatr, jakož i ortoped, onkolog, klinický biochemik a radiolog a ve výčtu alespoň částečně zainteresovaných specialistů by bylo možné ještě chvíli určitě pokračovat.

Druhé číslo třináctého ročníku Osteologického bulletinu je věnované revmatologické problematice v osteologii či osteologické problematice v revmatologii, opět podle úhlu pohledu. Pro revmatologa představují metabolické choroby skeletu významnou součást jeho každodenní práce, a to z několika hledisek.

V mnoha případech jsou osteocentra vázána právě na revmatologická pracoviště a v některých případech představují nemocní s metabolickými chorobami skeletu zejména s postmenopauzální osteoporózou nezanedbatelnou část klientely revmatologů. Tímto způsobem se revmatologie podílí na péči o nemocné s osteoporózou.

Nelze rovněž nevidět fakt, že řada primárně revmatologických chorob, ať už se jedná o revmatoidní artritidu či o systémové choroby pojiva, jsou doprovázeny manifestacemi na skeletálním systému. Revmatolog si má být této možné komplikace vědom a musí aktivně pro osteoporózu či dalších poruchách metabolismu skeletu u těchto nemocných pátrat. Osteoporóza je v tomto případě významně multifaktoriální chorobou, na jejímž vzniku se podílí aktivita choroby, specifické orgánové postižení, nasazovaná terapie, předčasná menopauza či omezené možnosti fyzické aktivity. Článek věnovaný výskytu osteoporózy a osteopenie a změnám v hladinách parametrů kostní remodelace u systémového lupus erythematoses publikovaný v tomto čísle tyto skutečnosti vhodně ilustruje. Autor nalézá osteoporózu ve skupině žen se systémovým lupus erythematoses v oblasti L páteře v 15,4 %, u proximálního femuru v 7,7 % a u distálního předloktí u 12,8 %. Osteopenické hodnoty BMD jsou pak přítomny ve 30,8 % měření L páteře, 30,7 % proximálního femuru a 38,5 % u distálního předloktí. Problematika systémového lupusu v tomto čísle Osteologického bulletinu je pak doplněna kazuistikou popisující mechanismus vzniku osteomalacie a osteoporózy u nemocné se Sjögrenovým syndromem, tedy choroby známé v širší lékařské

veřejnosti především kvůli postižení sliznice úst a očních spojivek, na první pohled možná velmi vzdálené osteologii. Ono okřídlené přísloví, že vše souvisí se vším, se zde ale skutečně naplňuje.

Revmatologové jsou specialisté, kteří mají ve svém léčebném arzenálu velmi účinné léky, jako jsou imunosupresiva, antikoagulantia, nesteroidní antirevmatika, biologické léky a glukokortikoidy, které ovšem rovněž představují velmi výbušnou směs různých vedlejších účinků a možných komplikací. Nejhluběji do kostního metabolismu zasahují bezesporu glukokortikoidy. Téma glukokortikoidy indukované osteoporózy (GIOP) se vine jako červená nit nejen revmatologií, ale také dalšími obory, které léčí chronické neinfekční zánětlivé choroby. Tématu GIOP se do hloubky věnuje ve svém přehledném článku doktorka Skácelová. Autorka se zabývá patogenezi glukokortikoidy indukované osteoporózy na molekulární i metabolické a endokrinní úrovni, definuje vztah dávky steroidů a kostní denzity, nabízí přehled recentních dat vztahu podávání glukokortikoidů a rizika zlomenin, věnuje se i vlivu těchto medikamentů na rozvoj steroidní myopatie. Rovněž zmiňuje individuální senzitivitu kostní tkáně ke glukokortikoidům, kde hrají podstatnou roli genetické faktory či vnímavost steroidních receptorů. Nabízí přehled současných možností prevence a terapie GIOP.

Klouby, svaly, kůže, cévy i skelet se mohou stát místy, kde se projevuje vliv přítomnosti nádorového bujení v organizmu. Jedná se o oblast na pomezí revmatologie, osteologie a onkologie a ačkoliv paraneoplastické syndromy nepředstavují každodenní problematiku revmatologa či osteologa, zcela jistě je znalost paraneoplastických projevů potřebná v diferenciální diagnostice. Tomuto tématu se věnuje další přehledová práce publikovaná v 2. letošním čísle OB.

Témat pojících revmatologii a osteologii je jistě mnohem více, než je možné zmínit v jednom čísle časopisu. Jistě se jim budou mnozí autoři i v budoucnu věnovat.

Doufám, že čtení recentního čísla Osteologického bulletinu vám přinese nové poznatky a podněty pro vaši práci.

**Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc.
III. interní klinika FN a LF UP Olomouc**

Osteoporóza indukovaná glukokortikoidy

S. SKÁCELOVÁ

Revmatologický ústav, Praha

SOUHRN

Skácelová, S.: **Osteoporóza indukovaná glukokortikoidy**

Nadbytek glukokortikoidů (GK) v organismu, ať už endogenního (Cushingův syndrom) nebo exogenního iatrogenního původu nepříznivě ovlivňuje kvalitativní i kvantitativní vlastnosti kostní tkáně a způsobuje její zvýšenou fragilitu. Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIOP) patří mezi nejčastější komplikace systémové kortikoterapie. Uživatelé glukokortikoidů mají nižší hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) než jsou očekávané pro daný věk a pohlaví. Pokles BMD koreluje s kumulativní dávkou kortikoidu. Předilekčně je postižena trámčitá kost obratlových těl. Kortikodependentní nemocní mají vyšší riziko fraktur jakékoliv lokalizace, zejména však vertebrálních kompresí. Míra rizika roste s denní dávkou glukokortikoidu. Současná nebo předchozí kortikoidní terapie je prediktorem rizika fraktur nezávisle na hodnotách BMD. Glukokortikoidy v suprafyziologických dávkách negativně působí na metabolismus kostní tkáně na mnoha úrovních. Přímou ovlivňují buňky účastníci se kostního remodelačního cyklu a způsobují nevyváženost mezi osteoresorpcí a osteoformací. Vedoucím patogenetickým mechanismem je setrvalý pokles kostní novotvorby. Výjimkou je období bezprostředně po nasazení glukokortikoidů, charakteristické akcelerovanou osteoresorpcí. Glukokortikoidy inhibují diferenciaci nových osteoblastů, snižují syntézu složek organické kostní matrix zralými osteoblasty, podněcují apoptózu osteoblastů a osteocytů. Na subcelulární úrovni významně interferují s Wnt/ β -cateninovou signální dráhou. Prostřednictvím osteoblastického působku RANKL (ligand pro receptor aktivátoru transkripčního nukleárního faktoru NF- κ B) podporují diferenciaci a maturaci osteoklastů. Nezanedbatelný je i vliv na regulační systém růstových faktorů kostního mikroprostředí (IGF I, II, IGFBP). Užívání GK je spojeno s negativní kalciovou bilancí, hypogonadizmem a svalovou atrofií. Otázkou stále zůstává role parathormonu v kortikoidy navozené kostní ztrátě. Z epidemiologických a patofyziologických zákonitostí GIOP vyplývají i principy její prevence a terapie.

Klíčová slova: glukokortikoidy, glukokortikoidy indukovaná osteoporóza

SUMMARY

Skácelová, S.: **Glucocorticoid-induced osteoporosis**

Glucocorticoid excess in the organism, either of endogenous (Cushing's syndrome) or exogenous iatrogenic origin, has an adverse impact on both qualitative and quantitative properties of bone tissue, leading to its increased fragility. Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is one of the most common complications of systemic corticotherapy. In glucocorticoid users, the age- and sex-adjusted bone mineral density (BMD) values are lower than expected. Lower BMD correlates with the cumulative dose of corticoids. There is a predilection for the involvement of trabecular bone of the vertebral body. Corticoid-dependent patients have higher risk of fractures of any localization, in particular vertebral compression fractures. The risk increases with the daily doses of glucocorticoids. Current or previous corticoid therapy is a predictor of fracture risk, independent of BMD values. Supraphysiological doses of glucocorticoids have a negative impact on bone tissue metabolism at many levels. They directly influence cells participating in the bone remodelling cycle and cause imbalance between bone resorption and formation. The main pathogenic mechanism is a steady decrease in new bone formation. The exception is the period immediately after glucocorticoid therapy is started, characterized by accelerated bone resorption. Glucocorticoids inhibit the differentiation of new osteoblasts, decrease the synthesis of organic bone matrix components by mature osteoblasts and stimulate osteoblast and osteocyte apoptosis. At the subcellular level, they significantly interfere with the Wnt/ β -catenin signalling pathway. Through RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), they promote osteoclast differentiation and maturation. Also important is their impact on the regulatory system of bone microenvironment growth factors (IGF I, II, IGFBP). The use of glucocorticoids is related to negative calcium balance, hypogonadism and muscular atrophy. The role of parathormone in corticoid-induced bone loss is yet to be elucidated. The epidemiological and pathophysiological patterns of GIOP also influence the principles of its prevention and therapy.

Keywords: glucocorticoids, glucocorticoid-induced osteoporosis

Osteologický bulletin 2008; 13(2):40–48

Adresa: MUDr. Simona Skácelová, Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, e-mail: skac@revma.cz

Došlo do redakce: 21. 3. 2008

Přijato k tisku: 16. 5. 2008

Úvod

Nadbytek glukokortikoidů v organismu negativně ovlivňuje kvalitativní i kvantitativní vlastnosti kostní tkáně a způsobuje její zvýšenou fragilitu. Kostní ztráta indukovaná glukokortikoidy má své specifické atributy epidemiologické i patofyziologické, kterými se odlišuje od osteoporózy z jiných

příčin. Nadbytek steroidů v organismu může být endogenního původu (Cushingův syndrom). Většinou je však navozen iatrogenně – kortikoidní terapií. Glukokortikoidy patří mezi nejčastěji předepisovaná léčiva pro své ojedinělé imunosupresivní a protizánětlivé účinky. Podle údajů získaných z britské databáze primární péče (General Practice

Research Database) užívá glukokortikoidy perorálně 0,9 % dospělých osob. Ve vyšších věkových kategoriích se počet uživatelů zvyšuje. Ve věkové kategorii 70–79 let užívalo glukokortikoidy 2,5 % osob [1]. Indikační spektrum je široké, nejčastěji jsou podávány v indikacích pneumologických (astma bronchiale, chronická obstrukční plicní nemoc), dermatologických a revmatologických. Kostní ztráta, která provází tato onemocnění, je komplexní. Na úbytku kostní hmoty se totiž podílí nejen glukokortikoidy samotné, ale také vlivy dané primárním onemocněním, pro které jsou kortikoidy podávány (např. proesorpní prozánětlivé cytokiny, imobilita). Do hry navíc vstupují další významné faktory – především věk, u žen pak menopauzální statut, genetické predispozice a životní styl (fyzická aktivita, kouření, příjem alkoholu) každého jedince.

Tento článek si klade za cíl shrnout současné poznatky o epidemiologii, patofyziologii a léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy.

Vztah mezi užíváním glukokortikoidů a densitou kostního minerálu (BMD)

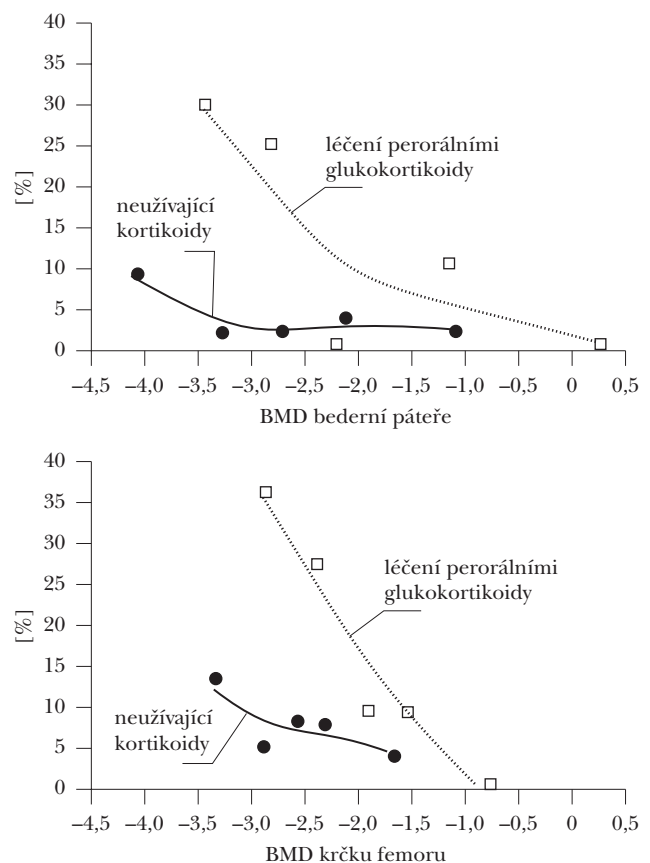
Z meta-analýzy, kterou provedl v roce 2002 van Staa se spolupracovníky [2] vyplývá, že uživatelé glukokortikoidů mají nižší hodnoty BMD než jsou očekávané pro daný věk a pohlaví. V oblasti bederní páteře dosahovala densita kostního minerálu 89,4 %, v oblasti proximálního femoru 88,8 % a v oblasti distálního radia 88,3 % očekávané hodnoty. Mezi kumulativní dávkou glukokortikoidu a poklesem BMD v oblasti bederní páteře a proximálního femoru byla nalezena silná korelace. Mezi denní dávkou kortikoidu a poklesem BMD nebyl prokázán statisticky významný vztah v žádné z měřených lokalizací [2]. K úbytku kostní denzity dochází záhy – již po dvou měsících od zavedení steroidní terapie, a to zejména v trámčité kosti obratlových těl bederní páteře [3]. Tento pokles je nejrychlejší v prvních šesti měsících léčby, poté dochází k jeho zpomalování. Po vysazení kortikoidů je kostní ztráta do určité míry reverzibilní [4]. Histomorfometrické analýzy ukazují, že glukokortikoidy způsobují ztenčování trabekul, méně již jejich perforaci. Pokud však dojde k příliš velkému zhoršení mikroarchitektury spojené s porušením kontinuity trámců, pak jsou možnosti zno-uvobnovy omezené. Výraznější poškození trámčité sítě je spojováno s vyššími kumulativními dávkami glukokortikoidů [5,6,7]. Rovněž kortikální kost je negativně ovlivněna užíváním kortikoidů, zejména dlouhodobou steroidní léčbou. Vědi a spol. histomorfometricky vyšetřil bioptické vzorky kortikální kosti pocházející z hřebene kosti kyčelní u 14 nemocných dlouhodobě léčených kortikoidy z různých indikací. Prokázal zvýšenou porozitu a zvýšení počtu Haverských kanálků u uživatelů kortikoidů ve srovnání s kontrolní skupinou [8].

Vztah mezi užíváním glukokortikoidů a rizikem fraktur

V roce 2000 publikoval van Staa et al. [9] výsledky zatím nejrozsáhlejší studie zabývající se rizikem fraktur u uživatelů glukokortikoidů. Šlo o retrospektivní kohortovou studii, která využívala data z britské databáze primární péče (General practice Research Database). Celkem byly získány údaje od 244 235 nemocných starších 18 let, léčených kor-

tikoidy, a stejného počtu nemocných v kontrolní skupině. Průměrný věk v léčené skupině byl 57,1 let, v kontrolní skupině pak 56,9 let. V obou skupinách tvořily mírnou převahu ženy (58,6 % žen). Relativní riziko vertebrální fraktury při perorální kortikoidní terapii bylo stanoveno na 2,60, nonvertebrální fraktury 1,33, fraktury kyčle 1,61 a fraktury předloktí 1,09. Relativní riziko se zvyšovalo s rostoucí denní dávkou glukokortikoidu, tak např. při denní dávce 2,5 mg prednisolonu činilo relativní riziko fraktury kyčle 0,99 v porovnání s kontrolní skupinou, při denní dávce 2,5–7,5 mg prednisolonu vzrostlo na 1,77 a při dávkách vyšších než 7,5 mg bylo relativní riziko vypočítáno na 2,27. Po vysazení glukokortikoidu se zvýšené riziko fraktur velmi rychle snižovalo a během jednoho roku od přerušení steroidní terapie pokleslo na úroveň rizika fraktur v kontrolní skupině [9]. Následná meta-analýza 89 studií potvrdila silnou pozitivní korelaci mezi denní dávkou steroidu a rizikem fraktur, avšak poněkud slabší korelaci mezi kumulativní dávkou a rizikem fraktur. Riziko fraktur stoupalo již velmi záhy po zavedení kortikoterapie (během 3–6 měsíců) [10]. Rovněž Steinbuch a spol. prokázali výraznou závislost rizika fraktur na denní dávce glukokortikoidu a na době trvání steroidní terapie.

Obr. 1
Incidence vertebrálních fraktur v závislosti na BMD bederní páteře a krčku femoru u nemocných léčených perorálními glukokortikoidy a v kontrolní skupině osob neužívajících kortikoidy.
Převzato z: van Staa et al. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48(11):3224–3229.



U nemocných léčených kortikoidy déle než 90 dní zjistil 5násobně vyšší riziko fraktury kyčle a 5,9násobné riziko fraktury obratle. V případě denní dávky vyšší než 10 mg prednisolonu a zároveň léčbě delší než 90 dní pak bylo riziko fraktury kyčle 7násobně zvýšeno a riziko fraktury obratle bylo dokonce 17krát vyšší než ve skupině kontrolních osob odpovídajícího věku a pohlaví [11]. Kortikoidy postihují především trabekulární kost obratlových těl. Pouze 30 % obratlových kompresí je však symptomatických. Se zvýšenou mortalitou a morbiditou jsou však spojeny komprese symptomatické (klinické) i asymptomatické (radiologické). Angeli a spol. vyšetřili více než 550 postmenopauzálních žen průměrného stáří 65 let na dlouhodobé kortikoidní terapii z různých indikací. Prevalence asymptomatických vertebrálních fraktur v této skupině byla 37,0 %, přičemž 14 % nemocných mělo více než jednu morfometrickou obratlovou zlomeninu. Fraktury nejčastěji postihovaly tělo 7. a 11. hrudního obratle. Nalezená prevalence morfometrických kompresí významně převyšuje hodnoty známé z epidemiologických studií u zdravých žen [12]. Incidence vertebrálních fraktur u osteoporózy indukované glukokortikoidy je při stejné hodnotě BMD vyšší než u postmenopauzální osteoporózy. Zvýšené riziko fraktur bylo pozorováno u uživatelů glukokortikoidů bez ohledu na to, zda u nich byla denzitometricky diagnostikována osteoporóza [13] (obr. 1).

Kanis se svými spolupracovníky zpracoval data 43 500 mužů a žen ze sedmi prospektivních kohort. Zjistil, že užívání kortikoidů je spojeno se signifikantně vyšším rizikem jakékoliv fraktury, včetně fraktury kyčle, a to i po adjustaci na BMD. Současná nebo předchozí kortikoidní terapie se ukázala být významným prediktorem rizika fraktur, nezávisle na BMD, pohlaví nebo předchozí zlomenině [14].

Glukokortikoidy a kostní remodelace

Kostní tkáň dospělého člověka podléhá neustálé přestavbě (kostní remodelaci) tak, aby její složení a struktura byly v souladu s aktuálními potřebami organismu, ale i s nároky, které jsou na kost kladeny. Glukokortikoidy exogenního původu podávané v suprafyziologických dávkách zasahují do kostního remodelačního cyklu a způsobují nevyváženost mezi kostní novotvorbou a resorpcí. Kortikoidy ovlivňují všechny tři typy kostních buněk – osteoblasty, osteoklasty i osteocyty (viz *tabulka 1*) [15].

Po zavedení steroidní terapie dochází k výrazné, ale pouze přechodné akceleraci osteoresorpce. Za hlavní patogene-

tický mechanismus glukokortikoidy indukované kostní ztráty je považován pokles osteoformace, daný postupným úbytkem funkčních osteoblastů.

Vliv glukokortikoidů na diferenciaci osteoblastů

Osteoblasty se diferencují z mezenchymálních kmenových buněk kostní dřeni. Mezenchymální kmenové buňky jsou prekurzorem nejen pro osteoblasty, ale také pro adipocyty, myocyty a chondrocyty. O tom, kterým směrem se bude prekurzorová buňka diferencovat, rozhodují specifické transkripční faktory. Pro adipocyt je to transkripční faktor PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , receptor aktivovaný peroxizomovými proliferátory) z rodiny nukleárních receptorů, pro osteoblast je to transkripční faktor RUNX2 (runt-related transcription factor) [16]. Glukokortikoidy indukují expresi transkripčního faktoru PPAR γ a způsobují tak přesmyk diferenciaci multipotentní mezenchymální buňky ve prospěch adipocytární linie, tedy na úkor diferenciaci nových osteoblastů [17,18] (obr. 2).

Významnou roli v diferenciaci osteoblastů hraje Wnt/ β -cateninová signální dráha. Je jednou ze čtyř fylogeneticky velmi starých Wnt signálních cest, které hrají klíčovou roli v diferenciaci, proliferaci, apoptóze a funkci mnoha buněk. Wnt signalizace má význačnou úlohu pro fyziologický vývoj, růst a udržení homeostázy živých organismů, včetně člověka. Wnt proteiny jsou secernovány autokrinním nebo parakrinním mechanismem. Tato důležitá signální dráha podléhá složité regulaci. K aktivaci signální cesty dochází po vazbě Wnt ligandu na receptory buněčné membrány – frizzled protein a LRP5/6 (low density lipoprotein-receptor related protein). Po navázání dojde intracelulárně k inhibici enzymu GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β) a následnému vzestupu koncentrace β -catenin, který je translokován do buněčného jádra, kde asociuje s transkripčními faktory regulujícími genovou expresi, např. genu pro osteoprotegerin. Zvýšená aktivace této dráhy je zjednodušeně řečeno spojena s větším objemem kostní hmoty a naopak. Antagonistou pro Wnt je protein Dickkopf 1 (Dkk-1), který po navázání na transmembránový protein Kremen (Krm) způsobí internalizaci LRP5/6 receptoru, a učiní ho tak nedosažitelným pro Wnt signalizaci [19]. Glukokortikoidy podporují expresi Dkk-1 a inaktivují tak Wnt/ β -cateninovou signální dráhu [17]. Přidáním anti-Dkk-1 protilátek ke tkáňové kultuře lidských osteoblastů kultivovaných v prostředí s dexamethasonem došlo k částečné inhibici suprimujícího vlivu kortikoidu na transkripční aktivitu osteoblastů [20] (obr. 3).

Tabulka 1

Vliv exogenních glukokortikoidů na kostní buňky [podle: Canalis E. Mechanismus of glucocorticoid-induced osteoporosis. Current Opinion in Rheumatology 2003;15:454-457]

Osteoblasty	Pokles diferenciaci mezenchymální prekurzorové buňky ve prospěch osteoblastové linie Porucha funkce maturovaných osteoblastů Zvýšená apoptóza zralých buněk
Osteocyty	Narušení mechanosenzorické funkce osteocytu Indukce apoptózy osteocytu
Osteoklasty	Zvýšená osteoklastogeneza v iniciální fázi s následným poklesem diferenciaci osteoklastů z nedostatku osteoblastických signálů

Vliv glukokortikoidů na funkci osteoblastů

Kortikoidy negativně ovlivňují také schopnost zralých osteoblastů syntetizovat kolagen typu I, hlavní komponentu extracelulární kostní matrix [21]. Zralé osteoblasty mají různý osud. Mohou zhytnout apoptózou, mohou se proměnit v klidovou plochou buňku (lining cell) lemující kostní povrchy či mohou být inkorporovány do kostní matrix a diferencovat se v osteocyty.

Vliv glukokortikoidů na osteocyty

Osteocyty jsou nejpočetnější a nejdéle žijící populací kostních buněk. Jsou umístěny v kostních lakunách a jejich cytoplazmatické výběžky, uložené v jemných, tekutinou vyplněných kanálcích, vytvářejí hustou síť podobnou pavučině. Celý systém funguje jako mechanosenzor [22]. Nadbytek glukokortikoidů indukuje programovanou buněčnou smrt – apoptózu osteoblastů a osteocytů. Úbytek osteoblastů vede k poklesu osteoformace. Apoptóza osteocytů navíc způsobuje poruchu mechanosenzorické funkce kosti a oslabuje její pevnost nezávisle na poklesu objemu kostní hmoty [23,24,25].

Vliv glukokortikoidů na osteoklasty

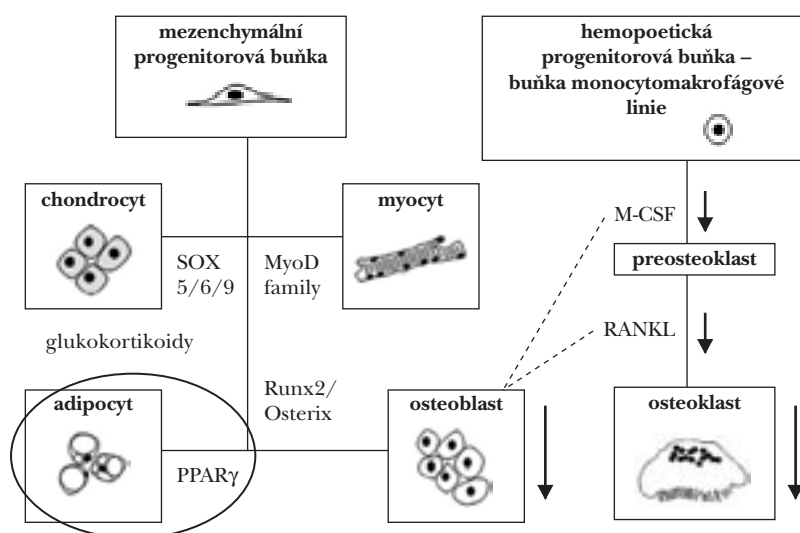
Osteoklasty jsou mnohоядерné buňky pocházející z buněk monocytomakrofágové linie hemopoetické kostní dřene a jsou tedy blízce spřízněny s buňkami zapojenými do imunitních dějů. Diferenciace osteoklastů je řízena mnoha faktory, často pocházejícími z osteoblastů. Nezvýznamnějším se t.č. zdá být systém RANKL/RANK/OPG. Osteoblasty exprimují RANKL (RANK ligand), který po navázání na svůj receptor v membráně prekursoru osteoklastu (RANK, receptor aktivátoru transkripčního nukleárního faktoru NF- κ B) indukuje jeho diferenciaci ve zralý osteoklast. Osteoprotegerin (OPG), rovněž produkovaný osteoblasty, je vazebným receptorem pro RANKL, který na principu kompetitivní inhibice blokuje vazbu RANKL/RANK, potažmo osteoresorpci [26]. Glukokortikoidy zvyšují expresi RANKL na povrchu osteoblastů a snižují produkci osteoprotegerinu osteoblasty. Tato nevyváženost poměru RANKL/OPG ve prospěch RANKL má za následek akcelerovanou osteoklastogenezu a osteoresorpci. Tento

mechanismus zvýšené osteoresorpcie je však charakteristický pouze pro iniciační fázi podávání glukokortikoidů. S délkou steroidní terapie dochází

k úbytku osteoblastů, tedy buněk schopných exprese RANKL. S poklesem počtu osteoblastů tak klesá počet signálů navozujících diferenciaci

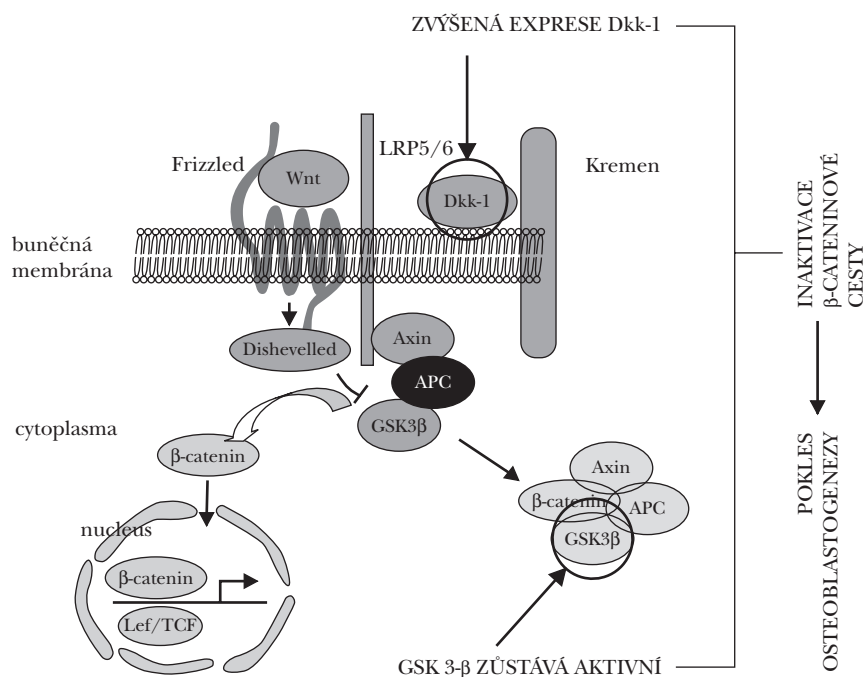
Obr. 2

Vliv glukokortikoidů na diferenciaci osteoblastů a osteoklastů [podle: Valcourt, Moustakas. Eur J Trauma 2005;5:464–479, Akune et al. J Clin Invest 2004;113:846–855]



Obr. 3

Vliv glukokortikoidů na Wnt/ β -cateninovou signální dráhu [podle: Johnson et al. J Bone Miner Res 2004;11:1749–1757]



LRP 5/6 (low density lipoprotein-receptor related protein)
 GSK-3 β (glycogen-synthase kinase-3 β)
 APC (adenomatous polyposis coli gene/protein)
 Dkk-1 (Dickkopf-1)

nových osteoklastů a posléze klesá i počet osteoklastů [27,28] (obr. 4).

V pokusu *in vitro* na tkáňových kulturách lidských osteoblastů byla prokázána závislost míry poklesu exprese OPG a vzestupu RANKL na koncentraci kortikoidů [29].

V posledních letech však byly podány také důkazy o přímém působení kortikoidů na osteoklasty. Při pokusu na myších bylo prokázáno, že nadbytek glukokortikoidů prodlužuje dobu přežívání osteoklastů [30]. Při pokusu s lidskými osteoklasty však tento vliv na prodloužení délky života osteoklastu prokázán nebyl [29].

Vliv glukokortikoidů na růstové faktory kostního mikroprostředí

Glukokortikoidy ovlivňují buňky účastnící se kostní remodelace také nepřímo, prostřednictvím nejrůznějších růstových faktorů přítomných v kostním mikroprostředí. Některé z těchto růstových faktorů jsou secernovány kostními buňkami samotnými. Inzulinu

podobné růstové faktory IGF I a IGF II (insulin-like growth factors) podporují syntézu kolagenu typu I v osteoblastech, mineralizaci organické kostní matrix a snižují expresi kolagen degradujících enzymů. Glukokortikoidy suprimují transkripci genu pro inzulinu podobné růstové faktory a v případě IGF II také snižují počet jeho receptorů. Osteoblasty také produkují šest typů IGF vázících proteinů (IGFBP, IGF binding proteins), kterými regulují vyváženost systému. Glukokortikoidy interferují rovněž s transkripcí těchto IGF vázících proteinů [17].

Glukokortikoidy a kalciová bilance

Steroidní terapie je spojena s poklesem vstřebávání kalcia v tenkém střevě [31,32,33]. Kortikoidy snižují aktivní transcelulární transport vápníku enterocytem, navíc snižují syntézu kalcium vázících proteinů [34,35]. V ledvinách glukokortikoidy při dlouhodobém podávání navozují zvýšenou eliminaci kalcia, pravděpodobně mechanismem

snížení tubulární reabsorpce vápníku [36]. Vzhledem k výsledné negativní kalciové bilanci lze předpokládat, že na patogenezi kortikoidy navozené kostní ztráty se může do určité míry podílet i sekundární hyperparatyreóza.

Glukokortikoidy a hypogonadismus

Indukce hypogonadizmu steroidní terapií je jedním z důležitých patogenetických mechanismů, přispívajících k rozvoji glukokortikoidy indukované osteoporózy. Glukokortikoidy ovlivňují hypotalamo-hypofyzární osu na více úrovních. Mají inhibiční efekt na sekreci gonadotropinu v hypofýze. Snižují tak sekreční odpověď luteinizačního hormonu (LH) na GnRH u žen i mužů, inhibují působení folikuly stimulačního hormonu (FSH), a snižují tak produkci pohlavních steroidů v gonádách [37,38].

Avšak i na úrovni lokální steroidogenezy ovariálních i testikulárních sexuelních steroidů dochází ke změnám. Glukokortikoidy ovlivňují expresi genů kódujících enzymy důležité pro syntézu pohlavních hormonů [39].

Myopatie navozená glukokortikoidy

Na změně habitu navozené glukokortikoidy se podílí i svalová atrofie. Glukokortikoidy přednostně postihují svalová vlákna typu 2. Stimulují katabolické pochody ve svalové tkáni. Potencují expresi tzv. atroginů, jako jsou Atrogin-1, MuRF-1. Zvýšená exprese těchto genů vede ke stimulaci ubiquitinového proteosomového systému a proteolýze. Kortikoidy nepříznivě ovlivňují i syntézu svalových proteinů. Mechanismus tohoto antianabolického účinku tkíví v působení na produkci růstových faktorů IGF-I (inzulinu podobný růstový faktor) a myostatinu [40].

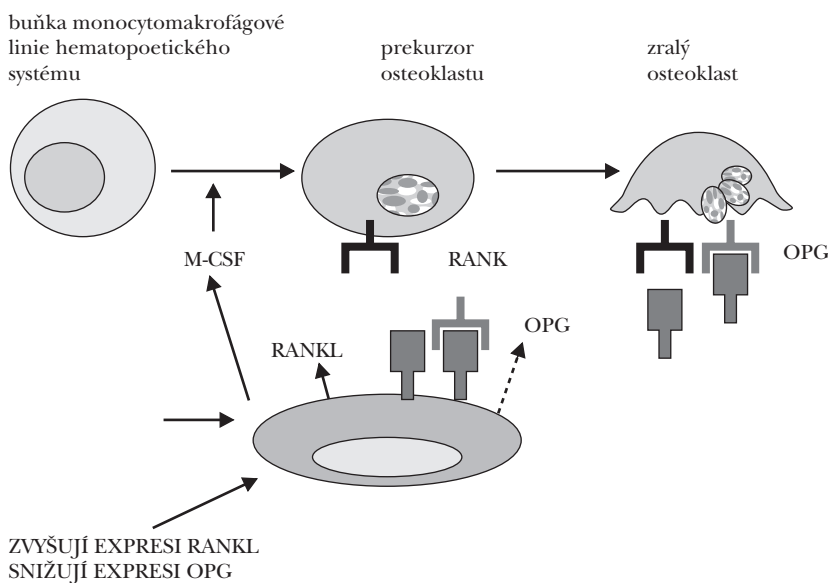
Intracelulární mechanismus účinku glukokortikoidů

Steroidy difundují přes buněčnou membránu cílové buňky, váží se k specifickým receptorům v cytosolu a ovlivňují genovou transkripci buď vazbou na DNA či interferencí s dalšími signálními dráhami, jako např. NF- κ B. U lidí existuje glukokortikoidový receptor (GR) ve dvou izoformách, GR α a GR β . Aktivní izoformou je GR α . Izoforma GR β neváže ligand a má spíše regulační funkci. Počet glu-

Obr. 4

Vliv glukokortikoidů na osteoklasty

[podle: Holstead Jones D, Kong Y-Y, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl II):ii32-ii39; Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. *Clinical Science* 2004;107:111-123]



RANK (receptor aktivující nukleární faktor kappa B)
RANKL (ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B)
OPG (osteoprotegerin)
M-CSF (faktor stimulující kolonie makrofágů)

kokortikoidových receptorů se v jednotlivých tkáních liší. Glukokortikoidové receptory byly prokázány u velkého množství buněk včetně lidských osteoblastů, osteocytů a chondrocytů. Důkazy pro expresi GR v osteoklastech zatím chybí [41].

Klasický model účinku glukokortikoidu předpokládá difúzi steroidu skrze buněčnou membránu, interakci s cytosolovým receptorem a následné ovlivnění exprese určitých genů v buněčném jádře. Některé účinky glukokortikoidů však nastupují již v řádu sekund a minut, tedy příliš rychle, než aby mohly být navozeny změnou transkripční aktivity buňky. Navíc vysoké terapeutické dávky kortikoidu podávané v některých indikacích vysoce převyšují kapacitu cytosolových receptorů dospělého člověka. Tyto negenomické efekty jsou odstupňovány v závislosti na dávce. Specifické negenomické efekty nastupují v řádu několika minut a jsou dány interakcí glukokortikoidu s membránovými receptory. Nespecifické negenomické efekty se dokonce objevují v řádu několika vteřin a jsou zprostředkovány přímou interakcí glukokortikoidu s biologickými membránami [39].

Individuální citlivost k účinkům glukokortikoidů

Vnímavost jednotlivců i různých tkání k účinkům glukokortikoidů je regulována v několika rovinách. Rozdíly mohou být v absorpci, distribuci a metabolismu steroidů, v počtu a afinitě glukokortikoidových receptorů (GR) nebo nukleárních faktorů.

Pro gen kódující GR byly nalezeny tři významné polymorfizmy asociované s citlivostí vůči účinku glukokortikoidu, s podílem tukové a svalové tkáně v organizmu a s metabolickými parametry. Jsou to N363S polymorfismus, spojený se zvýšenou senzitivitou ke glukokortikoidům, zvýšenou sekrecí inzulínu, nižší densitou kostního minerálu (BMD) a pravděpodobně také vyššími hodnotami BMI (body mass index). Dalším polymorfismem je *Bc/II*, charakterizovaný zvýšenou abdominální obezitou. ER22/23EK polymorfismus se vyznačuje relativní rezistencí ke glukokortikoidům. Jeho nositelé mají nižší hladinu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, C-reaktivního proteinu, jsou citlivější k inzulínu a mají nižší hladiny inzulínu nalačno [42].

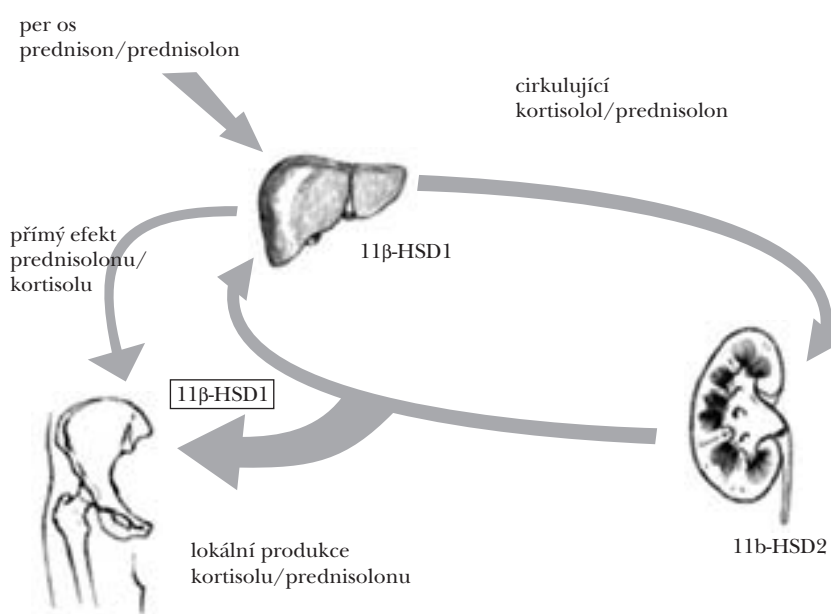
Na tkáňové úrovni hraje významnou roli v regulaci účinku glukokortikoidů enzymatická přeměna v jejich inaktivní metabolity. Intracelulární enzym 11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza (11 β -HSD) katalyzuje interkonverzi mezi hormonálně aktivním kortisolem a inaktivním kortisonem a může tak regulovat účinky glukokortikoidů na lokální úrovni. Izoforma typu 1 (11 β -HSD1) je exprimována v kosti, v játrech, v tukové tkáni a v gonádách. Katalyzuje reakci v obou směrech, je tedy dehydrogenázou i reduktázou, i když převažující je reduktázová aktivita, přeměňující inaktivní metabolity glukokortikoidů v aktivní. Glukokortikoidy samotné podporují expresi 11 β -HSD1 v lidských osteoblastech. Izoenzym typu 2 (11 β -HSD2) vykazuje výlučně dehydrogenázovou aktivitu a katalyzuje konverzi kortisolu v biolo-

gicky inaktivní kortison. Je exprimován zejména v ledvinách [43].

Glukokortikoidy se také váží k mineralokortikoidnímu receptoru (MR), a to přibližně se stejnou afinitou jako aldosteron. Cirkulující hladiny kortisolu však převyšují hladiny aldosteronu. Tkáně, ve kterých se nacházejí mineralokortikoidní receptory, proto také vykazují zvýšenou aktivitu enzymu 11 β -HSD2 inaktivujícího kortisol. Cílem je umožnit specifickou vazbu aldosteronu ke MR.

Prednisolon a prednison jsou syntetickými deriváty kortisolu a kortisonu. Přeměna prednisonu v bioaktivní prednisolon vyžaduje aktivaci katalyzovanou 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázou. V lidském organizmu probíhá koloběh cirkulujících glukokortikoidů endogenního i exogenního původu mezi játry a tukovou tkání, kde se aktivují

Obr. 5
Metabolismus glukokortikoidů
[podle: Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. Clinical Science 2004;107:111–123]



11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (11 β -HSD1)
11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza typu 2 (11 β -HSD2)

Aktivita 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy reguluje interkonverzi mezi bioaktivním kortisolem (resp. prednisolonem) a hormonálně neaktivním metabolitem kortisonem (resp. prednisonem) na systémové úrovni (cirkulace mezi játry a ledvinami) a v cílových tkáních (např. kost). Izoenzym typu 1 (11 β -HSD1) je exprimován především v játrech, ale také v kosti nebo tukové tkáni. Katalyzuje především konverzi neaktivního kortisonu (resp. prednisonu) v aktivní kortisol (prednisolon). Naproti tomu, izoenzym typu 2 (11 β -HSD2) facilituje výlučně opačnou reakci inaktivující glukokortikoidy v hormonálně neaktivní metabolity.

(11 β -HSD1) a v ledvinách, kde naopak dochází k jejich inaktivaci (11 β -HSD2).

Expresí 11 β -HSD typu 1 v lidských osteoblastech, a tudíž i schopnost přeměny biologicky inaktivního kortisonu v aktivní metabolit kortisol stoupá v přítomnosti prozánětlivých cytokinů TNF α (tumor nekrotizující faktor α) a IL-1 β (interleukin 1 β). Aktivní metabolity glukokortikoidů jsou tak ve vyšší míře obsaženy v tkáních postižených zánětem. Regulace míry účinku perorálně podaných glukokortikoidů tudíž probíhá nejen na úrovni koloběhu mezi játry a ledvinami, ale v závislosti na dalších okolnostech, např. zánětu, také na úrovni lokální [43] (obr. 5).

Principy prevence a terapie glukokortikoidy navozené kostní ztráty

Při plánování dlouhodobé kortikoidní terapie by mělo být samozřejmostí denzitometrické vyšetření (DXA, dvouenergiová rentgenová absorpciometrie) spolu s pečlivým zhodnocením významných klinických rizikových faktorů fraktur (věk, pohlaví, pády, předchozí fraktury, fraktura krčku u rodíčů, body mass index, kouření).

Z hlediska farmakoterapeutické intervence se zdá být výhodné zaujmout odlišný postoj k pacientům s etablovanou glukokortikoidy indukovanou osteoporózou a k nemocným, u kterých zavádíme systémovou kortikoterapii

nově. Bezprostředně po nasazení steroidní terapie dochází k akcelerované kostní resorpci. Tato iniciační fáze, kdy vedoucím patogenetickým mechanismem kostní ztráty je nadměrná osteoreorpce, trvá 6–12 měsíců. Během této doby klesá denzita kostního minerálu, predilekčně v oblasti páteře, a dramaticky se mění kvalita kosti. Z rozsáhlých epidemiologických studií víme, že riziko fraktur se začíná zvyšovat v závislosti na denní dávce kortikoidu velmi záhy po nasazení kortikoterapie. Naopak po jejím vysazení rychle klesá. V roce 2006 Takahashi a spol. v experimentu na zvířecím modelu prokázal příznivý efekt risedronátu podaného současně s nově zavedeným kortikoidem na uchování trabekulárního objemu, tloušťky a konektivity trámčů (zobrazení pomocí μ MRI) [44].

Dlouhodobá kortikoidní terapie je spojena s výrazným poklesem osteoformace. Osteoanabolické léky se tedy jeví v indikaci etablované, komplikované glukokortikoidy indukované osteoporózy jako perspektivní možnost. Saag et al. ve své práci z roku 2007 [45] srovnával efekt teriparatidu (20 μ g s.c. denně) a alendronátu (10 mg denně) v léčbě etablované glukokortikoidy indukované osteoporózy. Do 18měsíční, randomizované, dvojité zaslepené studie bylo zařazeno celkem 428 mužů a žen ve věku 22–89 let, kteří užívali kortikoidy po dobu 3 a více měsíců

v dávce 5 mg ekvivalentu prednisonu a vyšší. Mezi vstupní kritéria patřila hodnota T skóre v oblasti bederní páteře nebo v oblasti total hip $\leq -2,0$ SD anebo hodnota T skóre v intervalu $-1,0$ až $-2,0$ SD a zároveň přítomnost alespoň jedné nízkozátěžové fraktury. Byli to tedy nemocní ve vysokém riziku fraktur. Po 18 měsících léčby se zvýšila BMD v oblasti bederní páteře, o 7,2 % v teriparatidové skupině a o 3,4 % v alendronátové skupině. Rovněž v oblasti total hip bylo dosaženo vyššího nárůstu BMD v teriparatidové skupině (3,8 %) než u nemocných léčených alendronátem (2,4 %). Incidence nových obratlových deformit byl u pacientů na teriparatidu řádově nižší (1 nová komprese) ve srovnání s alendronátovou skupinou (10 nových kompresí) – obr. 6. Výskyt nonvertebrálních fraktur byl v alendronátové i teriparatidové skupině obdobný.

Současné terapeutické přístupy ke glukokortikoidy indukované osteoporóze

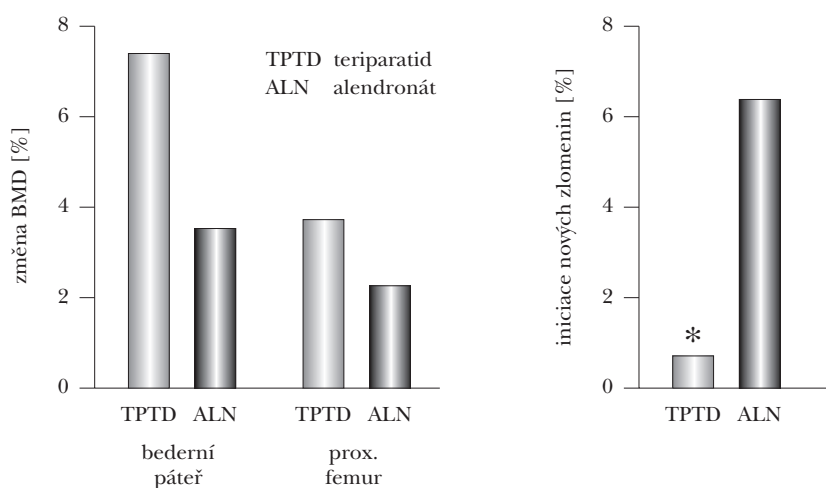
Suplementace vápníkem a prostým vitamínem D je s ohledem na negativní kalciovou bilanci doporučována u všech nemocných na dlouhodobé terapii glukokortikoidy. Společné stanovisko České reumatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu doporučuje podávání 1 000 mg vápníku a 800 IU vitamínu D denně [46]. Dosud provedené studie však neprokázaly pozitivní vliv suplementace samotným kalciumem na BMD nebo riziko fraktur. V některých studiích byl nalezen zjištěn mírný vzestup BMD bederní páteře při podávání vápníku a vitamínu D současně [47], jiné tento efekt neznamenaly. V žádné z dosud provedených studií však nebyl podán důkaz o poklesu rizika fraktur.

Přínos aktivních forem vitamínu D3 byl zkoumán v meta-analýze z roku 2004. [48] Aktivní analoga vitamínu D3 se ukázala ve srovnání s placebem, žádnou léčbou, prostým vitamínem D3 samotným či v kombinaci s vápníkem jako účinnější v zachování BMD a poklesu rizika vertebrálních deformit, nicméně ve srovnání s bisfosfonáty po této stránce neobstála.

Kalcitonin měl jistý efekt v uchování BMD v oblasti bederní páteře, nikoliv však již v oblasti kyčle. Riziko fraktur nesnižoval [49].

Obr. 6

Změna BMD a incidence nových zlomenin obratlů u nemocných s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou během 18 měsíců léčby teriparatidem [Saag KG et al. Ann Rheum Dis 2007;66, Suppl II: 117]



TPTD teriparatid
ALN alendronát

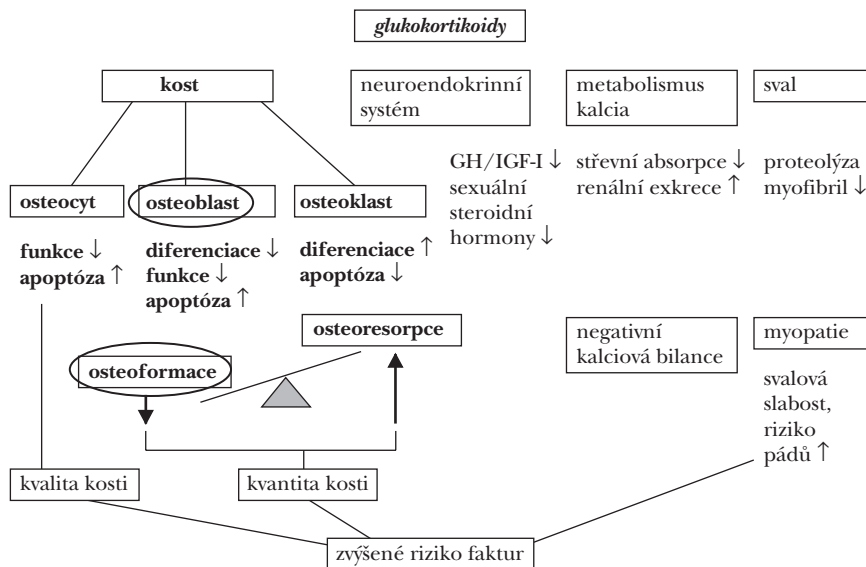
Standardní terapií zůstává perorální podávání bisfosfonátů. Jejich účinnost byla ověřena ve velkých studiích [50,51, 52,53]. Saag se spoluautory v roce 1998 [51] publikoval výsledky studie, ve které byl podáván alendronát u 477 nemocných léčených glukokortikoidy z různých indikací. Po 48 týdnech měli nemocní, kteří dostávali alendronát v denní dávce 10 mg, signifikantně vyšší BMD bederní páteře (o 2,9 %) i krčku femoru (o 1,2 %). V placebové skupině naopak došlo k poklesu BMD o 1,2 %. Incidence nových vertebrálních fraktur byla v alendronátové skupině signifikantně nižší (2,3 %) než u nemocných na placebo (3,7 %). Rovněž risedronát v denním dávkování 5 mg [52] vedl po roce podávání k vzestupu BMD bederní páteře o 1,9 %, zatímco u nemocných na placebo byl zaznamenán pokles BMD o 1,0 %. Incidence vertebrálních fraktur v léčené skupině signifikantně poklesla (o 70 % méně kompresí) ve srovnání s placebem.

Otázkou zůstává intervenční práh pro nasazení bisfosfonátů. Návod ACR (American College of Rheumatology) doporučuje primární prevenci na počátku podávání systémové kortikoterapie u všech nemocných s očekávanou délkou aplikace steroidu delší než 3 měsíce a denní dávkou ekvivalentu prednisonu 5 mg a vyšší. Britská guidelines jsou méně velkorysá, doporučují podání primární prevence u nemocných starší 65 let, u mladších pouze při T skóre $-1,5$ a nižším [54,55]. Ve společných doporučeních České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu byla za intervenční práh pro zavedení bisfosfonátu zvolena hodnota T skóre $-1,5$ SD a nižší. Vodítkem k rozhodnutí o podání antiresorpční terapie je i výpočet individuálního 5letého absolutního rizika fraktur, jak to navrhuje van Staa ve své práci z roku 2005 [56]. Na finančních možnostech jednotlivých zdravotnických systémů pak bude záviset jaká hodnota absolutního rizika fraktur bude z farmakoekonomického hlediska zvolena za intervenční práh. Nadějná osteoanabolická léčba (teriparatide) na své zařazení do léčebných algoritmů teprve čeká.

Seznam zkratk (v abecedním pořadí)

BMD	–	denzita kostního minerálu
Dkk-1	–	Dikkopf-1
FSH	–	folikuly stimulační hormon
GIOP	–	glukokortikoidy indukovaná osteoporóza
GK	–	glukokortikoidy
GnRH	–	gonadotropin releasing hormone
GR	–	glukokortikoidový receptor
GSK – 3 β	–	glykogen syntáza kináza – 3 β
11 β -HSD1,2	–	11 β hydroxysteroid dehydrogenáza 1,2
IGF I,II	–	inzulinu podobný růstový faktor I, II
IGFBP	–	protein vážící inzulinu podobný růstový faktor
IL-1 β	–	interleukin-1 β

Obr. 7
Glukokortikoidy



Krm	–	Kremen
LH	–	luteinizační hormon
LRP 5/6	–	low density lipoprotein receptor related protein
MR	–	mineralokortikoidní receptor
MuRF-1	–	enzym (ligáza) hrající významnou roli v degradaci svalových proteinů
OPG	–	osteoprotegerin
PPAR γ	–	receptor γ aktivovaný peroxizomovými proliferátory
RANK	–	receptor aktivátoru transkripčního nukleárního faktoru NF- κ B
RANKL	–	ligand pro receptor aktivátoru transkripčního nukleárního faktoru NF- κ B
RUNX 2	–	runt-related transcription factor
TNF α	–	tumor nekrotizující faktor α
Wnt	–	zkratka vznikla spojením označení genů wingless a int-1

Literatura

1. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000;93:105–111.
2. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–787.
3. Natsui K, Tanaka K, Suda M et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int* 2006;17:105–108.
4. Lann RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963–8.
5. Dalle Carbonare L, Arlott ME, Chavassieux PM et al. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16:97–103.
6. Dalle Carbonare L, Bertoldo F, Valentini MT et al. Histomorphometric analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a review. *Micron* 2005;36:645–652.
7. Chappard D, Legrand E, Basle MF et al. Altered Trabecular Architecture Induced by corticosteroids: A bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 1996;11:676–685.

8. Vedi S, Elkin SL, Compston JE. A histomorphometric study of cortical bone of the iliac crest in patients treated with glucocorticoids. *Calcif Tissue Int* 2005;77: 79–83.
9. van Staa TP, Leufkens HGM et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
10. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–787.
11. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increase risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:323–328.
12. Angeli A, Giuseppe G, Dovic A et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39:253–259.
13. van Staa TP, Laan RF, Barton IP et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:324–329.
14. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893–899.
15. Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. *Clinical Science* 2004;107: 111–123.
16. Valcourt U, Moustakas A. BMP signaling in osteogenesis bone remodeling and repair. *Eur J Trauma* 2005;31:464–479.
17. Canalis E, Mazzitelli G, Giustina A et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319–1328.
18. Akune T, Ohba S, Kamekura S et al. PPAR γ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004; 113:846–855.
19. Johnson ML, Rajamannan N. Diseases of Wnt signaling. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7:41–49.
20. Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;329:177–181.
21. Hernández MV, Gual abens N, Alvarez L et al. Immunocytochemical evidence on the effects of glucocorticoids on type I collagen synthesis in human osteoblastic cells. *Calcif Tissue Int* 2004;74:284–293.
22. Seeman E. Osteocytes-martyrs for integrity of bone strength. *Osteoporos Int* 2006; 17:1443–1448.
23. O'Brien CHA, Jia D, Plotkin LI et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004;145:1835–1841.
24. Gu G, Hentunen TA, Nars M et al. Estrogen protects primary osteocytes against glucocorticoid-induced apoptosis. *Apoptosis* 2005;10:583–595.
25. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998;102:274–282.
26. Kryštůfková O, Růžičková Š, Niederlová J, Vencovský J. Základní buněčné a molekulární principy remodelace kosti u revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2004;1:3–13.
27. Holstead Jones D, Kong Y-Y, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl II):ii32–ii39.
28. Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. *Clinical Science* 2004;107: 111–123.
29. Sivagurunathan S, Muir MM, Brenna TC, Seale JP, Mason RS. Influence of glucocorticoids on human osteoclast generation and activity. *J Bone Miner Res* 2005; 20:390–398.
30. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology*. doi:10.1210/en.2006-0459.
31. Colette C, Monnier L, Pares Herbute N, Blotman F and Mirouye J. Calcium absorption in corticoid treated subject – effects of a single oral dose of calcitriol. *Horm Metab Res* 1987;19:335–338.
32. Klen RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF and Riggs BL. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisonism. Role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest* 1977;60:253–259.
33. Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis-mechanism and management. *Eur J Endocrinol* 1977;137:209–217.
34. Feher JJ, Wasserman RH. Intestinal calcium-binding protein and calcium absorption in cortisol-treated chicks: Effects of vitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1979;104:547–551.
35. Kimberg DV, Baerg RD, Gershon E, Graudusius RT. Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. *J Clin Invest* 1971;50: 1309–1321.
36. Reid IR, Ibbertson HK. Evidence for decrease tubular reabsorption of calcium in glucocorticoid-treated asthmatics. *Horm Res* 1987;27:200–204.
37. Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. 1975; *J Clin Endocrinol Metab* 40:774–779.
38. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986;104:639–648.
39. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2001;29:498–505.
40. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol* 2008. In press.
41. Bland R. Steroid hormone receptor expression and action in bone. *Clinical Science* 2000;98:217–240.
42. van Rossum EFC and Lamberts STJ. Polymorphism in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:333–57.
43. Canalis E. Mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatology* 2003;15:454–457.
44. Takahashi M, Saha PK, Wehrli FW. Skeletal effects of short-term exposure to dexamethasone and response to risedronate treatment studied in vivo in rabbits by magnetic resonance micro-imaging and spectroscopy. *J Bone Miner Metab* 2006;24:467–475.
45. Saag KG, Shane ES, Boonen S et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028–39.
46. Růžičková O, Bayer M, Pavelka K, Palička V. Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatickým onemocněním. *Čes Revmatol* 2004;4:163–174.
47. Homik J, Suarez-Almayor M, Shea B, Cranney et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD000952.
48. de Nijs RNJ, Jacobs JWJ, Algra A, Lems WF, Bijlsma JWJ. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int* 2004;15:589–602.
49. Cranney A, Welch V, Adachi J, Homik J, Shea B et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001983.
50. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced osteoporosis intervention study group. *N Engl J Med* 1998;339:292–299.
51. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202–211.
52. Wallach S, Cohen S, Reid DM et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277–285.
53. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European corticosteroid-induced osteoporosis treatment study*. *J Bone Miner Res* 15:1006–1013.
54. American College of Rheumatology Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001;44:1496–1503.
55. Guidelines working group for the Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society and Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. Royal College of Physicians. 2002. London, UK.
56. van Staa TP, Geusens P, Pols HAP et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *Q J Med* 2005;98:191–198.

Klinické projevy paraneoplastických syndromů na pohybovém systému

P. HORÁK¹, V. VAVRDOVÁ²

¹III. interní klinika, Osteocentrum FN, FN a LF UP Olomouc, ²Revmatologická ambulance, Železniční poliklinika Olomouc

SOUHRN

Horák P., Vavrdová V.: **Klinické projevy paraneoplastických syndromů na pohybovém systému**

Autoři se zabývají klinickými projevy paraneoplastických syndromů postihujícími pohybový systém. Tyto syndromy se mohou objevit v průběhu nádorového onemocnění, mohou ale také nádorovým onemocněním předcházet. Dle všeobecně přijímaných kritérií dle Fama se revmatické paraneoplastické syndromy dělí na kloubní, svalové, kožní, cévní a smíšené. Mezi tyto syndromy se řadí hypertrofická osteoarthropatie, karcinomatózní artritida, amyloidová arthropatie, dermatomyozitida, paraneoplastická vaskulitida, algodystrofický či antifosfolipidový syndrom, relabující polychondritida, onkogenní osteomalacie či polymyalgia rheumatica. Existuje také řada méně známých jednotek, na které je nutno v určitých situacích pomýšlet, například multicentrická histiocytóza, syndrom RS3PE či Lambertova-Eatonova myastenienie. Při nádorových onemocněních se lze setkat rovněž s fascitidami, panikulitidou, neutrofilní dermatózou, Raynaudovým syndromem až s gangrény prstů, erytromelalgii či s „lupus like“ syndromem. Seznam paraneoplastických syndromů není úplný a stále se rozšiřuje.

Klíčová slova: Pohybový systém, paraneoplastické syndromy, klinický obraz, diagnostika, léčba

SUMMARY

Horák P., Vavrdová V.: **Clinical manifestations of paraneoplastic syndromes in the musculoskeletal system**

The authors deal with clinical manifestations of paraneoplastic syndromes affecting the musculoskeletal system. These syndromes may develop in the course of cancer but they may also precede it. According to established criteria by A. Fam, paraneoplastic rheumatic syndromes are classified as follows: articular, muscular, dermal and mixed. These syndromes include hypertrophic osteoarthropathy, carcinoma polyarthritis, amyloid arthropathy, dermatomyositis, paraneoplastic vasculitis, algodystrophic and antiphospholipid syndromes, relapsing polychondritis, oncogenic osteomalacia and polymyalgia rheumatica. Numerous less known entities also have to be considered in certain situations, such as multicentric histiocytosis, RS3PE syndrome and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cancer may also be accompanied by fasciitis, panniculitis, neutrophilic dermatosis, Raynaud's syndrome even with digital gangrene, erythromelalgia and lupus-like syndrome. The list of paraneoplastic syndromes is not complete and is being added to.

Keywords: Musculoskeletal system, paraneoplastic syndromes, clinical picture, diagnosis, treatment

Osteologický bulletin 2008; 13(2):49–56

Adresa: Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., III. interní klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc, e-mail: horakp@fnol.cz

Došlo do redakce: 1. 4. 2008

Přijato k tisku: 27. 5. 2008

Úvod

Nádorová onemocnění se mohou v oblasti pohybového systému projevovat různým způsobem. Může se jednat přímo o nádorové onemocnění pohybového systému (primární a sekundární nádory synovie, svalstva, kostí, eventuálně infiltrace nádorovými elementy při systémových nádorech – leukémie). Některá revmatická onemocnění mohou být v pozdější době komplikována rozvojem nádoru, eventuálně riziko těchto nádorů může být zvýšeno imunosupresí, radiační či biologickou léčbou revmatických chorob. Na druhou stranu cytostatická a imunomodulační protinádorová terapie může vést ke vzniku autoimunitního stavu spojeného s revmatickými projevy (1–7). Konečně nádorové onemocnění může vyvolat vznik tzv. paraneoplastických syndromů, kterým se věnuje tento článek (*tabulka 1*).

Klinické projevy paraneoplastických syndromů se mohou rozvinout v průběhu nádorového onemocnění, mohou mu

však také předcházet. Při paraneoplastických syndromech dochází k postižení tkání bez přímé účasti nádorových elementů v kostech, svalech, kloubech či kůži. Z hlediska příčiny vzniku se na nich podílí řada mechanismů, které nejsou v současnosti ve všech aspektech objasněny. Přímá invaze nádorových buněk do tkání může prostřednictvím cytokinů a prozánětlivých působků vyvolat zánět. Už z definice paraneoplastických syndromů však vyplývá, že se zde jedná ve většině případů o nepřímé mechanismy vzniku, které jsou indukovány hormony, peptidy, autokrinními a parakrinními mediátory, autoprotilátkami a cytotoxickými leukocyty [3,4,5]. Některé paraneoplastické mediátory jsou normálními buněčnými produkty secernovanými v nadbytku v důsledku velké nádorové masy. Jiné mohou vznikat následkem buněčné smrti nádorových buněk, kdy dochází k uvolňování autoantigenů. Ty kvůli porušení integrity bazální membrány při invazi nádoru mohou přijít do kontaktu s imunit-

ními buňkami a aktivovat je. Následkem toho dochází ke vzniku cirkulujících protilátek či cytotoxických lymfocytů, které jsou toxické k nádoru i okolí a mohou poškozovat endoteliální, synoviální, epiteliální a mezenchymové buňky imunokomplexovým mechanismem [6]. Zvažuje se rovněž společný etiopatogenetický mechanismus pro vznik maligních i revmatických onemocnění. Zhoubné nádory se mohou objevit v pozdějších stádiích některých revmatologických onemocnění jako důsledek imunitní dysregulace [8,9,10].

Paraneoplastické syndromy se vyskytují u 10 % pacientů v době stanovení diagnózy nádoru a v průběhu onemocnění až u 50 %. Z 1/3 jsou tvořeny projevy endokrinními, zbytek připadá na hematologické, neurologické a revmatologické příznaky. Vlastní projevy obvykle kopírují průběh základního nádorového onemocnění a jeho úspěšná terapie, je-li možná, vede k ústupu revmatických příznaků [6,7].

Paraneoplastické revmatické syndromy mohou být známou skryté malignity a rozpoznání nezvyklých revmatických manifestací je proto důležité pro časnou diagnostiku a terapii nádoru. Léčba nádorového onemocnění vede většinou k regresi paraneoplastického syndromu, v rámci symptomatické léčby lze použít rovněž často léky ze skupiny nesteroidních antirevmatik (NSA) či glukokortikoidy.

Paraneoplastické revmatické syndromy

Paraneoplastické revmatické syndromy se z didaktických a popisných důvodů rozdělují na kloubní, svalové, kožní,

cévní a smíšené při vědomí jejich možného a častého překryvu (*tabulka 2*).

Mezi nejčastější paraneoplastické revmatické syndromy patří hypertrofická osteoartropatie, karcinomatózní polyartritida, dermatomyozitida a paraneoplastická vaskulitida. V rámci paraneoplastických projevů vystupuje ale také algodystrofický syndrom, antifosfolipidový syndrom, relabující polychondritida, onkogenní osteomalacie či revmatická polymyalgie. Existuje také řada méně známých jednotek, na které je nutno v určitých situacích pomyslet, například multicestrická histiocytóza, syndrom RS3PE či Lambertova-Eatonova myastenie. Při nádorových onemocněních se lze setkat rovněž s fascitidami, panikulitidou, neutrofilní dermatózou, Raynaudovým fenoménem spojeným výjimečně až s gangrény prstů, erytromelalgií, či s „lupus like“ syndromem. Seznam paraneoplastických syndromů není úplný a stále se rozšiřuje.

Kloubní paraneoplastické revmatické syndromy

Hypertrofické osteoartropatie (HOA) se ve své sekundární formě vyskytují v souvislosti s vyvolávajícím onemocněním. Tím může být onemocnění plicní (nádory, chronické záněty, fibróza), kardiovaskulární (endokarditida, cyanotické srdeční vady) nebo gastrointestinální (nádory, infekce, cirhóza jater). Nejčastější je HOA u stavů s nitrohruční patologií vedoucích k rozvoji hypoxémie či uvolnění nádorových růstových působků [11,12]. Jedná se o jeden z nejčastějších paraneoplastických revmatických syndromů [5]. Při vzniku HOA se předpokládá vliv neurogenních a humorálních faktorů [13].

Onemocnění charakterizuje klinická trias: artropatie, paličkovité prsty na ruce či nohou, periostitida distálních částí dlouhých kostí (*obr. 1*). Závažnost artropatie může kolísat od mírné artralgie až po polyartritidu. Často postihuje kolena, kotníky, lokty, zápěstí, metakarpofalangeální (MCP) a proximální interfalangeální (PIP) klouby. Obvykle je symetrická a bolestivá a příležitostně může být spojena s kloubní ztuhlostí. Synoviální výpotek má nezánětlivý charakter a výrazný sklon ke spontánní koagulaci daný vysokým obsahem fibrinogenu. Při histologickém vyšetření synovie je nálezeť buď zcela normální, nebo mohou být přítomny mírné zánětlivé změny s vaskulární dilatací a mírnou lymfocytární infiltrací. Při vyšetření elektronovým mikroskopem jsou přítomny abnormality mikrovaskulatury a elektronodenní depozita v cévních stěnách [11].

Paličkovité prsty mohou být diskretní, ale takřka vždy přítomným nálezem, který je spojený s palčivou bolestí v konečcích prstů. Periostitida často způsobuje hlubokou kostní bolest zvláště dolních končetin, která je závislá na poloze končetiny se zmírněním při elevaci. Často je zřejmě zhrubění distálních částí tibie, radia a ulny. Dále mohou být přítomny kožní změny na bérkách se ztlustěním, zarudnutím, prosáknutím a zvýšeným pocením [12]. HOA může být primárním onemocněním bez známé vyvolávací příčiny, či dokonce vrozeným, konstitučním rysem. Dříve byla popisována především v asociaci s plicní tuberkulózou a abscesy. V poslední době je její výskyt zmiňován častěji ve spojení s plicními nádory – je přítomna u 20 % primárních plicních nádorů, především adenokarcinomů či mezoteliomů a dále u plicních metastáz [5,6,7,13]. Laboratorní nálezy nejsou

Tabulka 1

Klasifikace revmatických syndromů asociovaných s nádory (Fam, 2000)

1. Nádorové nemoci pohybového systému

- primární nádory synovie a kostí – benigní, maligní
- systémové nádory se synoviální infiltrací – leukémie a maligní lymfomy
- metastatické poškození skeletu

2. Paraneoplastické syndromy

3. Nádory u preexistujících revmatických onemocnění

- revmatoidní artritida (lymfomy, myelom)
- Sjögrenův syndrom (lymfomy)
- dermatomyozitida (solidní nádory)
- systémová sklerodermie (karcinom plic)

4. Nádory jako komplikace terapie revmatických chorob

- imunosupresivní terapie: cyklofosamid – hematologické nádory, karcinom močového měchýře, karcinom kůže
azathioprin – lymfomy
- radioterapie – hematologické neoplázie
- biologická léčba – lymfomy?

5. Revmatické projevy po protinádorové terapii

- Artralgie/artritida: cytostatika, tamoxifen, interleukin 2, interferon alfa
- Raynaudův syndrom: bleomycin, cisplatina
- Syndrom „scleroderma like“: bleomycin

pro chorobu typické, časté je zvýšení sedimentace erytrocytů, normocytární normochromní anémie, u difúzních periostóz zvýšení aktivity alkalické fosfatázy (ALP). Radiografické změny mohou být patrné již v asymptomatickém stadiu. Nejprve se objevují známky kostní remodelace na prstech. Mohou mít vzhled chumáčkovitého zhrubění nebo akroosteolýzy. V pozdějším stadiu je typickým nálezem symetrická periostitida distálních částí dlouhých kostí s nálezem lineárních osifikací. Nejčastěji se vyskytuje na tibích a fibulách, v pozdějších stadiích postupuje centripetálně a může postihovat všechny tubulární kosti [11,12,13]. Onemocnění často reaguje na nesteroidní antiflogistika (NSA) a glukokortikoidy. Radikální terapie nádoru, pokud je možná, vede k rychlému ústupu symptomů, radiografické abnormality regredují pomaleji [5,12].

Karcinomatózní artritida. Jde o seronegativní zánětlivou artritidu, která může svým průběhem napodobovat revmatoidní artritidu [5,6,9]. Byla popsána u nemocných s non-Hodgkinskými lymfomy, karcinomy plic, tlustého střeva a prsu [14]. Ačkoliv její etiopatogeneza není známá, předpokládá se vznik synovity na podkladě imunitních komplexů obsahujících nádorové antigeny a zkřížená reakce mezi antigeny synovie a nádorové tkáně [5,15].

Rysy, které naznačují možnost skryté malignity a dovolují odlišení od revmatoidní artritidy [1,5,6,14] představují perakutní počátek potíží v pozdějším věku, asymetrickou oligo- či polyartritidu s predilekčním postižením kloubů dolních končetin, která často ušetřuje drobné klouby rukou, nepřítomnost radiografických erozí, revmatoidního faktoru, anticitrulinových protilátek a revmatických uzlů či časový vztah k manifestaci karcinomu, přičemž kloubní symptomy mohou předcházet několik měsíců.

V léčbě jsou často účinná NSA a glukokortikoidy, k vymizení příznaků dochází po úspěšné terapii nádoru [15].

Amyloidová artritida se nejčastěji vyskytuje u primární systémové amyloidózy AL a amyloidózy provázející mnohočetný myelom – asi u 5 % pacientů s tímto onemocněním. Je způsobena ukládáním nerozpustné bílkoviny – amyloidu v synovii. Amyloid se skládá převážně z lehkých řetězců imunoglobulinů, které jsou u mnohočetného myelomu tvořeny v nadbytku a nedostatečně odbourávány. Sekundární (AA) amyloidóza vzniká z nedostatečného odbourávání štěpných zánětlivých bílkovin. Artritida je často symetrická a relativně nebolestivá. V typických případech postihuje zápěstní, ramenní, kolenní či sakroiliakální klouby. Artropatie ramenního kloubu s difúzním zhruběním v důsledku uloženého amyloidu je pro onemocnění charakteristická – známá jako „příznak epolety“ (obr. 2, 3). Obvykle bývají přítomny další manifestace amyloidózy: periferní senzomotorická polyneuropatie, syndrom karpálních tunelů, makroglosie, kardiomyopatie, nefropatie s nefrotickým syndromem, hepatosplenomegalie, podkožní uzlovité rezistence a periorbitální purpura [5,16]. Synoviální výpotek má nezápětlivý charakter a v sedimentu mohou být „amyloidová tělíčka“, obsahující amyloidová depozita. Diagnostický průkaz AL amyloidózy přináší histobiopické vyšetření kostní dřevě, nález M-proteinu nebo lehkých řetězců při imunoelektroforéze séra či moči, biopické průkaz amyloidu v synovii, podkožním tuku, sliznici rekta nebo tkáni postižených pa-

renchymatózních orgánů. Mezi novější diagnostické metody patří průtoková cytometrie s použitím specifických monoklonálních protilátek a stanovení velných lehkých řetězců představuje screeningovou metodu [16, 17]. Léčba základního onemocnění periodickou kombinací středně vysokých dávek melphalanu s vysokými dávkami dexametazonu, případně talidomidem či cyklofosfamidem s transplantací autologních krvetvorných buněk může vést k regresi postižení, ale prognóza tohoto stavu je zpravidla velmi závažná. Symptomaticky lze podat NSA či analgetika [5].

U sekundární (AA) amyloidózy, která se vyvíjí u autoimunitních či systémových zánětlivých onemocnění, je amyloidová artritida vzácná [1,5,16].

Sekundární dna. Nejedná se o typický paraneoplastický syndrom, někdy jde spíše o důsledek intenzivní terapie ná-

Tabulka 2

Klasifikace paraneoplastických revmatologických syndromů (Fam, 2000)

1. Kloubní

- hypertrofická osteoartropatie
- karcinomatózní polyartritida
- amyloidová artritida
- sekundární dna

2. Svalové

- dermatomyozitida a polymyozitida
- Lambertova-Eatonova myastenienie

3. Kožní

- palmární fascitida a artritida
- panikulitida s artritidou
- nodózní erytém
- eozinofilní fascitida
- neutrofilní dermatózy – Sweetův syndrom a gangrenózní pyodermie
- syndrom „scleroderma-like“

4. Cévní

- paraneoplastická vaskulitida
- Raynaudův syndrom a gangréna prstů
- Erytromelalgie

5. Smíšené

- syndrom reflexní sympatické dystrofie (algodystrofický syndrom)
- Jaccoudova artropatie
- syndrom „lupus like“
- relabující polychondritida
- multicentrická retikulohistiocytóza
- tumory indukovaná osteomalacie
- revmatická polymyalgie a temporální artritida
- Syndrom RS3PE (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema)
- Antifosfolipidový syndrom

porů. Hyperurikémie se sekundárně dnou se může vyskytnout u léčené či neléčené akutní i chronické leukémie, pravé polycytémie, esenciální trombocytémie, maligních lymfomů, mnohočetného myelomu a vzácně u solidních nádorů při vystupňované a rychlé cytolyze. Preventivním opatřením je dostatečná hydratace a podávání allopurinolu před chemoterapií a v jejím průběhu [1,2,5], při vědomí jeho možných závažných interakcí (cyklofosamid, azathioprin, etc.)

Svalové paraneoplastické syndromy

Dermatomyozitida (DM) a polymyozitida (PM). První zmínky o výskytu DM u nemocného s karcinomem pochází již z roku 1916 od Stertze. V posledních 25 letech byla provedena celá řada studií analyzujících výskyt nádorů u nemocných s DM či PM [18–24]. Tyto práce prokázaly vyšší riziko rozvoje zhoubných nádorů u nemocných s DM. U ne-

mocných s PM nebyly výsledky zcela jednoznačné a větší bylo prokázáno pouze mírné zvýšení rizika malignity [18,19]. V největší Zantosově retroprospektivní studii s analýzou 1 078 nemocných s DM/PM sledovaných v průběhu 10 let bylo relativní riziko 4,4 ve skupině s DM a 2,1 u PM [19]. Nejčastěji se DM/PM vyskytuje u nádorů ovarií, plic, gastrointestinálního traktu (GIT), prsu, testes, méně často pak u hematologických malignit [23]. V asijské populaci je častá asociace s nazofaryngeálním karcinomem [24].

V případě DM je zřejmý těsný časový vztah k nádorovému onemocnění – jedná se tedy o typický paraneoplastický syndrom. U PM se malignita objevuje často až v dlouhém časovém odstupu po diagnóze, proto je paraneoplastický mechanismus jejího vzniku sporný [18,24], může se zde projevit i vliv dlouhodobě podávané imunosupresní terapie. Podstata vzniku myozitidy u nádorových onemocnění je nedostatečně prozkoumaná, předpokládané mechanismy zahrnují nádory uvolňované myotoxin či jiné produkty způsobující poškození a následný zánět, imunitní mechanismy (imunokomplexy, zkřížené reakce s antigeny svalů a kůže), společné faktory prostředí (viry, léky, chemické látky) či společné faktory vyplývající z abnormalit humorální a buněčné imunity [1,5,23]. Projevy jsou podobné jako u idiopatických PM/DM. Mezi hlavní příznaky patří proximální svalová slabost, u poloviny nemocných je současná zánětlivá artritida, zvýšení svalových enzymů nemusí být vždy přítomno. Kožní změny jsou stejné jako u idiopatické DM. Riziko malignity je vyšší u nemocných s typickými kožními změnami bez přítomnosti myozitidy („dermatomyositis sine myositis“ [5,21]). Pouze výjimečně byla popsána asociace karcinomu u dětské DM/PM. Výskyt specifických autoprotilátek stejně jako překryvných syndromů s jinými revmatickými nemocemi je u myozitid asociovaných s karcinomem vzácný [24].

V současné době není jednotný názor na to, jak intenzivně pátrat u nemocných s DM/PM po přítomnosti malignity. Někteří autoři doporučují poměrně důkladné vyšetření včetně endoskopického vyšetření gastrointestinálního traktu u všech pacientů [22,24]. Jiní považují za dostatečnou důkladnou vstupní anamnézu s fyzikálním vyšetřením a doplněním základních laboratorních hodnot, radiografie srdce a plic, abdominální ultrasonografie a mamografie. Další doplňující vyšetření jsou doporučena pouze v přítomnosti abnormálních symptomů či laboratorních nálezů [4,5,9]. Léčebně odpovídá myozitida asociovaná s karcinomem hůře na glukokortikoidy či imunosupresiva. Radikální terapie nádorového onemocnění většinou vede k regresi kožních i svalových změn.

Lambertova-Eatonova myastenie. Jde o vzácné onemocnění, kdy dochází k ovlivnění neuromuskulárního přenosu poruchou uvolňování acetylcholinu na motorických a cholinergních autonomních nervových zakončeních [5,6,25]. Onemocnění je způsobeno autoprotilátkami proti nádorovým membránovým antigenům, které zkříženě reagují s neuronálními antigeny a blokují presynaptické uvolnění acetylcholinu. Ve vysokém počtu případů (70 % mužů a 25 % žen) je tento syndrom spojen s přítomností malignity, nejčastěji malobuněčného karcinomu plic [5,6]. K manifestaci nádorového onemocnění dochází asi 1–2 roky po vzniku svalové slabosti. Rychlá progresse onemocnění je

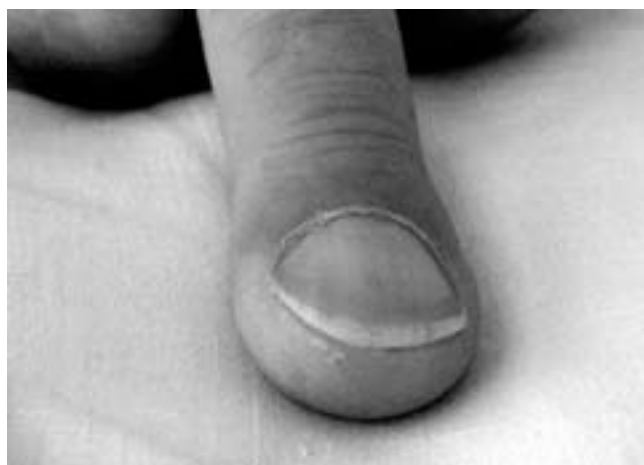
Tabulka 3

Společné rysy paraneoplastických revmatických syndromů (Fam, 2000)

- Osobní či rodinná anamnéza nádorového procesu, expozice karcinogenů
- Pozdější začátek příznaků – nad 50 let
- Převažující celkové příznaky: horečka, únava, hmotnostní úbytek
- Rychlý začátek a netypický průběh
- Časový vztah mezi začátkem paraneoplastických symptomů a nádorového onemocnění
- Nepřítomnost metastáz v kostech či kloubech
- Negativní revmatoidní faktor, negativní vyšetření kultivace a krystalů v synoviální tekutině
- Špatná odpověď na konvenční terapii
- Zlepšení symptomů při úspěšné terapii nádoru
- Nové objevení paraneoplastických symptomů při recidivě nádoru

Obr. 1

Hypertrofická osteoartropatie



vždy velmi podezřelá z přítomnosti nádorového procesu. Typické jsou myalgie, proximální svalová slabost především na dolních končetinách, únavnost při cvičení a hyporeflexie. Svalová síla je na začátku pohybu normální a snižuje se s trváním cvičení. Mohou být přítomny i známky slabosti jiných než končetinových svalů či projevy autonomně vegetativní dysfunkce. Onemocnění neuspokojivě reaguje na anticholinergika, naopak účinné mohou být léky zvyšující uvolnění acetylcholinu. Ke zlepšení rovněž dochází po odstranění nádoru [5,25].

Paraneoplastická neuromyotonie je rovněž způsobena zkříženou reakcí protinádorových a neuronálních antigenů. Neuromyotonie se nejčastěji vyskytuje ve spojení s thymomem či malobuněčným karcinomem plic. Typickým příznakem je myokymie s klidovými svalovými záškuby a porucha svalové relaxace. V důsledku kontinuální svalové aktivity dochází k rozvoji svalové hypertrofie a zvýšenému pocení. Vzácnější jsou centrální neurologické symptomy ve formě halucinací či poruch spánku. Léčba základního nádorového onemocnění má často jen malý efekt, ale symptomy mohou být účinně ovlivněny antiepileptiky.

Kožní paraneoplastické syndromy

Paraneoplastická palmární fascitida-polyartritida. Byla popsána pouze u žen, ve většině případů u karcinomu ovaria, vzácněji u karcinomu pankreatu, tlustého střeva či plic. Často se objevuje až po generalizaci onemocnění a je tak spojena s nepříznivou prognózou [26]. Kromě nádorů byla rovněž pozorována u plicní tuberkulózy a benigních cyst ovarii [6]. Je zřejmý bezprostřední časový vztah k malignitě a zlepšení stavu po úspěšné léčbě nádoru. Terapie NSA, glukokortikoidy či fyzikální léčba jsou naopak obvykle bez efektu [5,6,26].

Syndrom paraneoplastické panikulitidy a artritidy se vyskytuje především u nemocných s karcinomem pankreatu, méně často u akutních pankreatitid. Při jejím vzniku hraje roli uvolnění pankreatických enzymů do cirkulace s následnou autodigestí tukové tkáně, rozvojem nekrotické sekundární zánětem okolních tkání. Projevuje se panikulitidou s tuhými podkožními uzly na hýždích a stehnech, které mohou vést k rozvoji píštělí. Dalším projevem je zánětlivá oligoartritida či polyartritida, která bývá často rezistentní na terapii NSA či glukokortikoidy, ale zlepšuje se po léčbě nádoru [5,27].

Nodózní erytém představuje kožní tuhé infiltráty, které se vyskytují zejména u infekcí, systémových zánětlivých chorob či neoplastických stavů. Jejich vznik může být rovněž navozen medikamentózně. V klinickém obraze jsou přítomny červenofialové, palpačně bolestivé nodozity, které se vyskytují v oblasti bérců, méně často na stehnech či předloktích. Nevedou k rozvoji ulcerací či jizev, často však po určitou dobu přetrvávají ložiskové hyperpigmentace kůže. U části nemocných jsou přítomny i celkové příznaky, tj. teploty, polyartralgie a myalgie, někdy také synovitidy kolen či kotníků, které obvykle předcházejí kožní výsev. Nodózní erytém se nejčastěji vyskytuje u infekcí. Pokud jeho projev přetrvává déle než 6 měsíců, mohou být známkou přítomnosti nádorového onemocnění, především ne-hodgkinského lymfomu, Hodgkinovy nemoci či leukémie. Kožní leze se mohou vyskytnout v předstihu několika měsíců [28].

Paraneoplastická eozinofilní fascitida. Výskyt byl popsán

sporadicky v asociaci s karcinomem prsu, myeloproliferativními a lymfoproliferativními stavy. Je charakterizována difúzní fascitidou končetin a trupu s rozvojem kloubních kontraktur a laboratorním nálezem eozinofilie, hypergammaglobulinémie a zvýšené sedimentace erytrocytů. Histologicky je přítomný edém a mononukleární infiltrát v hloubce dermis a fascie s jejím fibrózním ztluštěním. Onemocnění špatně reaguje na terapii NSA či glukokortikoidy, je však patrné zlepšení při léčbě základního nádorového onemocnění [5,6,9].

Mezi **neutrofilní dermatózy** se řadí **Sweetův syndrom** a **pyoderma gangrenosum** [29].

Sweetův syndrom je vzácné onemocnění charakterizované zánětlivými neutrofilními kožními infiltráty. Vyskytuje se ve spojení se zhoubnými procesy, systémovými chorobami pojiva, infekčními nemocemi, alergickými reakcemi či traumaty. Z malignit bývá nejčastěji asociováno s chronickou myeloidní leukémií, mnohočetným myelomem a metastazujícím adenokarcinomem. Charakteristický je výsev

Obr. 2
Artropatie kolenního kloubu



Obr. 3
Artropatie ramenního kloubu – „příznak epolety“



bolestivých erytematózních skvrn či uzlů na kůži ramen, trupu, hlavy nebo končetin. Většinou nedochází k exulceraci a hojení není provázeno tvorbou jizev. Pravidlem bývají doprovodné vysoké teploty, celková malátnost, asi u poloviny nemocných artralgie a myalgie. V laboratorním obraze je přítomna neutrofilní leukocytóza, anémie a zvýšení reaktantů akutní fáze. Histologicky je v kožní biopsii přítomný difúzní neutrofilní infiltrát v dermis spojený s edémem, ale bez známek poškození stěny cév. K regresi kožních změn dochází spontánně po 6–8 týdnech, recidivy jsou však velmi časté. Kožní změny spojené s malignitami mají tendenci k závažnějšímu průběhu s delším trváním [29]. Stav reaguje dobře na léčbu glukokortikoidy či imunosupresivy, avšak bez léčby základního nádorového onemocnění dochází k častým recidivám.

Pyoderma gangrenosum se vyskytuje ve formě primární a sekundární, která provází jiné základní onemocnění. Tím může být zánětlivé onemocnění střev, kloubů nebo maligní proces. Z asociovaných neoplazií bývají nejčastější myeloidní leukémie, mnohočetný myelom nebo Waldenströmová makroglobulinémie. Sdružením se solidními nádory je mnohem vzácnější. Kožní změny se často vyvíjejí po drobném traumatu a jsou typického vzhledu. Mají podminovaný okraj, červenofialovou barvu, nejčastěji se vyskytují na dolních končetinách a jsou velmi bolestivé. Hojí se tvorbou jizev. Bylo popsáno několik forem onemocnění: ulcerózní, pustulózní, bulózní a vegetativní. Histologický obraz není specifický, ale je užitečný při vyloučení jiných příčin kožních ulcerací, neboť do obrazu nepatří vaskulitida ani tvorba granulomu. Aplikace glukokortikoidů či imunosupresivní terapie může být dočasně úspěšná, základem však zůstává terapie vyvolávajícího nádorového onemocnění [29]. Nutná je rovněž lokální léčba.

Syndromy „scleroderma-like“. Kožní změny podobné sklerodermii se mohou vyskytovat u nemocných s karcinomem žaludku, prsu, plic či u metastáz melanomu [1,5,6,10]. U osteosklerotické formy mnohočetného myelomu byly vzácně zaznamenány sklerodermiformní kožní změny v asociaci s polyneuropatií, organomegalii, endokrinopatií a monoklonální paraproteinémií jako tzv. syndrom POEMS [5,6,17,30].

Vaskulární paraneoplastické syndromy

Vaskulitidy spojené s nádorovým onemocněním se nejčastěji objevují u hematologických neoplazií (leukémie, lymfomy, mnohočetný myelom) nebo myelodysplastického syndromu, méně často u solidních nádorů (karcinom plic, prostaty, tlustého střeva, prsu, ovaria či melanom [31,32]).

Nejčastějším typem je vaskulitida malých cév, postižení středních cév s tvorbou granulomů bylo rovněž popsáno, ale je vzácné. U vlasatobuněčné leukémie se může vyskytnout vaskulitida středně velkých cév napodobující obraz nodózní polyarteritidy. Sporadicky byla zaznamenána paraneoplastická vaskulitida imitující Henocho-Schoenleinovu purpuru nebo Behcetovu nemoc [33,34]. Přesný způsob vzniku není známý, předpokládá se účast mechanismů vaskulárního postižení při zkřížené reakci protilátek s nádorovými a endotheliálními elementy a poškození cévní stěny imunokomplexy. U vlasatobuněčné leukémie se vyskytuje přímá infiltrace cévní stěny maligními buňkami. Ve většině případů je

postižena pouze kůže, postižení vnitřních orgánů je vzácné. Nejčastější je kožní leukocytoklastická vaskulitida malých cév prezentující se jako hmatná purpura, urtika a makulopapulární erupce. Může být přítomna horečka, bolesti svalů a artritida. Vzácně bylo popsáno orgánové postižení mezenterálních arterií s bolestmi břicha, arteritida koronárního řečiště, venookluzivní choroba jater nebo mononeuritis multiplex [31–34]. Často chybí přítomnost autoprotilátek, kryoglobulinů a pokles komplementu, rovněž imunofluorescenční vyšetření bioptických vzorků je negativní. Klinické projevy se lepší po terapii glukokortikoidy či imunosupresivy, ale rekurence jsou časté. Radikální terapie základního nádorového onemocnění vede často k regresi vaskulitidy.

Raynaudův syndrom, který se objeví později v průběhu života (po 50. roce), může být podmíněn přítomností zhoubného nádorového procesu, jehož manifestaci může předcházet až o několik měsíců. Byl popsán ve spojení s karcinomem plic, GIT, ovaria, prsu, ale i s hematologickými neoplaziemi [2,5]. Při jeho vzniku hraje roli paraprotein, kryoglobuliny a cytokiny s vazoaktivním účinkem [5]. Ve 30 % případů se jedná o asymetrické postižení a v 80 % dochází k rozvoji digitální gangrény, která je často refrakterní na terapii vazodilatačními léky či sympatektomií, ale může regredovat po radikální terapii nádoru [6].

Digitální nekróza. Ischémie prstů s rychlým rozvojem gangrény je neobvyklou manifestací solidních karcinomů plic, urogenitálního či gastrointestinálního traktu (5,35). Při rozvoji hraje roli několik faktorů, zejména okluze cév v důsledku hyperkoagulačního stavu, paraneoplastická nekrotizující vaskulitida a arteriální vazospasmus indukovaný přítomností karcinomu. Terapie primárního nádoru může vést k ústupu ischémie [5].

Erytromelalgie. Je charakterizována krutou palčivou bolestí, erytémem a zateplením nohou, méně často i rukou, s typickým záchvatovitým průběhem. Není prokazatelná arteriální okluze, příčinou je akutní arteriální hyperémie. K vyvolávajícím momentům patří teplo a cvičení, úlevu naopak přináší ochlazení, elevace končetiny a Aspirin. Existuje forma primární a sekundární, která se vyskytuje u pravé polycytémie a dalších hematologických, cévních či neurologických chorob. Může být rovněž způsobena medikamentózně nifedipinem či bromokriptinem [5,9].

Smíšené paraneoplastické syndromy

Algodystrofický syndrom. Jde o soubor symptomů vyvolaných nociceptivním podnětem, který je v anglosaské literatuře označován rovněž jako syndrom reflexní sympatické dystrofie. Nejčastěji vzniká jako abnormální reakce na úraz, chirurgický výkon či jiné bolestivé podněty z periferie. Může se vyskytnout rovněž při útlakových syndromech nebo u disponovaných jedinců po aplikaci některých léků, např. izoniazidu, fenobarbitalu, ergotaminu či cyklosporinu. Vzácně byla popsána asociace s karcinomem plic, ovaria, GIT či myeloidní leukémií. Charakteristický je difúzní otok postižené části těla s palčivou spontánní i palpační bolestí, přítomny jsou i vazomotorické a sudomotorické poruchy s rozvojem dystrofických změn kůže a nehtů. Nejčastěji jsou postiženy horní či dolní končetiny, ale jsou známé i variantní formy lokalizované na jinou část těla. Typické jsou časné

radiologické změny ve formě osteopenie skeletu v postižené oblasti, při scintigrafii je patrné zvýšené vychytávání izotopu ^{99m}Tc v kosti. V pozdějším průběhu dochází k atrofizaci podkožních tkání, oslabení svalů, rozvoji flekčních kontraktur a vymizení bolesti. Algodystrofický syndrom může předcházet manifestaci nádorového onemocnění a při jeho úspěšné léčbě často samovolně ustupuje [36].

Jaccoudova artropatie. Tento typ artropatie byl popsán v r. 1859 Jaccoudem a je charakterizován neerozivní nebo-lestivou artropatií s rozvojem typických deformit. Predilekčně postihuje drobné klouby rukou a vede k rozvoji ulnární deviace a flexe v metakarpofalangálních (MCP) kloubech a deformit typu labutí šjíje. Příčinou je kapsulární fibróza bez synovitydy či synoviální fibrózy. V časných fázích choroby je pouze minimální funkční postižení [5,37]. Jaccoudova artropatie byla původně popsána u revmatické horečky, postupně se výčet přidružených onemocnění rozrostl např. o srdeční chlopňové vady, systémový lupus erythematoses, infarkt myokardu a chronické plicní infekce, vzácně bylo zaznamenáno spojení s metastazujícím karcinomem plic [37].

Paraneoplastický syndrom „lupus-like“. Tento typ syndromu „lupus like“ byl popsán ve spojení s myelodysplastickým syndromem, Hodgkinovým lymfomem, thymomem, karcinomem plic, prsu či ovaria [1,5]. V klinickém obraze může být přítomná serozitida, artritida, postižení ledvin, plic, hematologické odchylky či pozitivita antinukleárních nebo antifosfolipidových autoprotilátek. Terapie glukokortikoidy vede často ke zmírnění příznaků [5].

Relabující polychondritida (RP). V literatuře bylo popsáno několik případů RP ve spojení s malignitou. Většinou se jednalo o leukémii, maligní lymfom či myelodysplastický syndrom. Klinický průběh onemocnění je podobný jako u primární idiopatické formy se zánětlivým poškozením chrupavek a tkání s vysokým obsahem glykosaminoglykanů. Příznaky dobře reagují na terapii glukokortikoidy a zejména na protinádorovou terapii [38].

Multicentrická retikulohistiocytóza. Toto vzácné systémové onemocnění neznámé etiologie je asi u 1/3 pacientů spojeno s malignitou. Bylo zaznamenáno u karcinomu plic, prsu, GIT či urogenitálního traktu i hemoblastóz. Většinou předchází manifestaci nádorového onemocnění. Klinicky je charakterizováno výskytem artritidy a mukokutánních papulonodulárních lézí, které se nejčastěji vyskytují na obličejí, v dutině ústní a na rukou. Artritida, která je u 2/3 nemocných iniciálním příznakem, svým průběhem připomíná revmatoidní artritidu. Může vést ke vzniku těžkých destrukcí s rozvojem mutilující artritidy. Často jsou rovněž přítomny celkové projevy (horečka, únava, slabost, hubnutí) a postižení dalších orgánů (perikarditida, pleuritida, myozitida, infiltrace exokrinních žláz, jater ap.). Histologicky jsou v postižených orgánech přítomny infiltráty vícejaderných obrovských buněk a histiocytů. Průběh často kopíruje průběh nádorového onemocnění se zlepšením po jeho úspěšné léčbě [5,39].

Onkogení osteomalácie či tumory indukovaná osteomalácie (TIO) je způsobena tumory, které produkují fosfatoiny, které inhibují zpětnou reabsorpci fosforu v proximálním renálním tubulu a snižují syntézu calcitriolu. Mezi fosfatoiny se řadí fibroblast growing faktor 23 (FGF23), sFrp4

patřící do skupiny látek označovaných jako frizzled related protein family či MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein) [40,41,42,43].

Tato získaná hypofosfatémie poškozuje kostní mineralizaci a způsobuje křivici či osteomalácii. Projevuje se také svalovou slabostí a poruchami chůze, únavou a zpomalením růstu u dětí. V laboratorních nálezech je přítomna hypofosfatémie, zvýšená aktivita kostní frakce alkalické fosfatázy, normální hladiny 25 (OH)D a nízké hladiny 1,25 (OH)D (calcitriol). Dále jsou nalézány vysoké ledvinné ztráty fosfátů. Rentgenový obraz je charakterizován často osteopenií, vzácně pak přítomností pseudofaktur. Tumory u nemocných s TIO jsou ve většině případů benigního charakteru a mesenchymálního původu jako jsou sklerotizující angiom, benigní angiofibromy, hemangiopericytomy, fibromy, fibrózní dysplazie, obrovskobuněčné kostní tumory. Vzácněji se vyskytuje u chondrosarkomu, karcinomů (prostata, prso, plíce, malobuněčné karcinomy) či u hematologických malignit (mnohočetný myelom, chronická lymfatická leukémie) [43]. Klinické projevy TIO zahrnují bolesti kostí, fraktury, únavnost a výraznou proximální svalovou slabost. Pokud je nádor nalezen a je-li chirurgicky odstraněn, ve valné většině případů dojde k úpravě hypofosfatémie.

Léčba hypofosfatemické osteomalácie spočívá v identifikaci a případném vyloučení vyvolávajících faktorů v případech získaných poruch, v případě TIO pak v operačním odstranění tumoru. Úpravy hypofosfatémie lze dosáhnout perorálním či parenterálním podáváním preparátů s fosforem (fosforečnan sodný, fosforečnan draselný). Choroba dobře odpovídá na podání fosforu v kombinaci s 1,25 (OH) D.

Polymyalgia rheumatica (PMR) a arteritis temporalis (AT). U obou těchto onemocnění se mohou vyskytovat stejné symptomy jako u nemocných s hematologickými neoplazmiemi či solidními nádory. V literatuře byly popsány případy koincidence PMR a AT s malignitami [1,3,5,6]. Studie vycházející z rozboru většího počtu nemocných prokázaly vyšší riziko nádorů pouze v případě biopticky verifikované AT. Výskyt byl asi dvojnásobný při srovnání s ostatními pacienty s AT a čtyřnásobný oproti běžné populaci, přičemž u většiny těchto nemocných měla AT atypický průběh. Dlouhý interval mezi diagnózou AT a malignity svědčil pro jiné než paraneoplastické mechanismy vzniku, zřejmě se jedná o společné imunogenetické faktory [44].

Benigní edematózní polysynovitis (syndrom RS3PE – remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) byla popsána u starších žen v asociaci s non-Hodgkinským lymfomem, adenokarcinomem endometria, žaludku či s T buněčnými lymfomy. Klinicky je charakterizován přítomností symetrické distální synovitydy, měkkým plastickým otokem dorza rukou i nohou, náhlým vznikem polyartritidy, tenosynovitiidou flexorů a extenzorů ruky, ranní ztuhlostí. Vyšetření na přítomnost revmatoidního faktoru a radiografie skeletu jsou negativní. Syndrom RS3PE je popisovaný také v souvislosti s zánětlivými revmatickými chorobami jako je polymyalgia rheumatica či revmatoidní artritida, často právě v kombinaci s malignitou.

Nedostatečně reaguje na terapii glukokortikoidy, po operačním odstranění nádoru ovšem dochází k rychlému ústupu přítomných změn [45,46,47].

Antifosfolipidový syndrom (APS) /katastrofický antifosfolipidový syndrom. Souvislost mezi trombembolickými příhodami a maligními chorobami je empiricky známá odevádána. Jedním z mnoha faktorů, kterými je tato asociace vysvětlována, jsou i antifosfolipidové protilátky, jejichž přítomnost může být prvním příznakem malignity [48,49]. APS se vyskytuje při tymomu, karcinomu ledvin, vaječniku, B buněčném lymfomu, chronické myeloidní leukemii či při non-Hodgkinských lymfomech. Katastrofický antifosfolipidový syndrom byl popsán u hematologických malignit, nemocných s karcinomem plic, tlustého střeva a u nádorů centrálního nervového systému [50].

Léčba antifosfolipidového syndromu spočívá v antikoagulační léčbě heparinem, nízkomolekulárními hepariny a kumarinovými deriváty.

Závěr

Seznam a popis paraneoplastických revmatických syndromů není bezpochyby ještě uzavřen. Rovněž tak etiologie těchto jednotek nyní kompletně dořešena. Podezření lze vyslovit na základě určitých anamnestických a klinických rysů (*tabulka 3*), ale definitivní diagnózu lze stanovit až po rozpoznání nádoru.

Jeich existence poskytuje často zajímavý pohled do hraniční oblasti mezi nádorovými a autoimunitními chorobami. Jedná se o neobyčejně heterogenní skupinu symptomů a syndromů, které mohou zkušeného diagnostika upozornit na možnou koexistenci nádorového procesu. V neposlední řadě mají význam při diferenciální diagnostice nejasných stavů a nadále představují závažnou terapeutickou výzvu.

Literatura

- Butler RC, Thompson JM, Keat ACS. Paraneoplastic rheumatic disorders: a review. *J R Soc Med* 1987;80:168–72.
- Brooks PM. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheum* 1992;40:90–3.
- Seda H, Alarcón GS. Musculoskeletal syndromes associated with malignancies. *Curr Opin Rheum* 1995;7:48–53.
- Avina-Zubieta JA, Enkerlin HL, Galindo-Rodriguez G. Rheumatic manifestations of malignancy. *Curr Opin Rheum* 1996;8:47–51.
- Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillière's Clinical Rheumatology* 2000;14:515–33.
- Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M et al. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:43–55.
- Mičeková D, Lukáč J. Artrópatie pri nádoroch. In: Rovenský J, Pavelka K, eds. *Klinická reumatológia*. 1. vyd. Martin, Vydavateľstvo Osveta, 2000:657–64.
- Sela O, Shoenfeld Y. Cancer in autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18: 77–87.
- Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin Oncol* 1997;24:360–72.
- Abu-Shakra M, Buskila D, Conrad K et al. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001;60: 433–40.
- Schumacher HR Jr. Articular manifestations of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in bronchogenic carcinoma. *Arthritis Rheum* 1976;3:629–35.
- Rothschild BM, Rothschild CH. Recognition of hypertrophic osteoarthropathy in skeletal remains. *J Rheumatol* 1998;25:2221–7.
- Silveira LH, Lavín MM, Pineda C et al. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:57–62.
- Bradley JD, Pinals RS. Carcinoma polyarthritis: role of immune complexes in pathogenesis. *J Rheumatol* 1983;5:826–8.
- Menon N, Madhok R. Symmetrical polyarthritis is not always rheumatoid. *Ann Rheum Dis* 1994;53:631–2.
- Falk RA, Comenzo MD, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997;13:898–907.
- Ščudla V. Postižení pohybového systému u mnohočetného myelomu. In: Rovenský J et al. *Reumatológia v teórii a praxi VI*. Osveta, Martin 2004,582–638.
- Sigurgeirsson B, Lindelof BL, Edhag O et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *N Engl J Med* 1992;326:363–7.
- Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1994;21:1855–9.
- Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol* 1995;22:1300–3.
- Whitmore SE, Watson R, Rosenshein NB et al. Dermatomyositis sine myositis: association with malignancy. *J Rheumatol* 1996;23:101–5.
- Till SH, Jones AC. Dermatomyositis-how far to go! *Ann Rheum Dis* 1998;57: 198–200.
- Maos CR, Langevitz P, Livneh A et al. High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:319–24.
- Yazici Y, Kagen LJ. The association of malignancy with myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:498–500.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann, GE et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995;332:1467–74.
- Pfingstgraff J, Buckingham RB, Killian PJ et al. Palmar fasciitis and arthritis with malignant neoplasms: a paraneoplastic syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1986;2:118–25.
- Virshup AM, Sliwinski AJ. Polyarthritis and subcutaneous nodules associated with carcinoma of the pancreas. *Arthritis Rheum* 1973;3:388–91.
- Thomson GTD, Keystone EC, Sturgeon JFG, Fornasier V. Erythema nodosum and non-Hodgkin's lymphoma. *J Rheumatol* 1990;17:383–85.
- Lear JT, Atherton MT, Byrne JPH. Neutrophilic dermatoses: pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73:65–8.
- Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJM and French study Group on POEMS Syndrome. POEMS syndrome: a study of 25 cases and review of the literature. *Amer J Med*. 1994;97:543–53.
- Sánchez-Guerrero J, Gutiérrez-Urena S, Vidaller A et al. Vasculitis as a paraneoplastic syndrome: report of 11 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1990;17:1458–62.
- Mertz LE, Conn DL. Vasculitis associated with malignancy. *Curr Opin Rheum* 1992;4:39–46.
- Pertuiset E, Lioté F, Launay-Russ E et al. Adult Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum* 2000;6:360–7.
- Gengiz M, Altundag MK, Zorlu AF et al. Malignancy in Bechet's disease: a report of 13 cases and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2001;20:239–44.
- Petri M, Fye KH. Digital necrosis: a paraneoplastic syndrome. *J Rheumatol* 1985;4:800–1.
- Ameratunga R, Daly M, Caughey DE. Metastatic malignancy associated with reflex sympathetic dystrophy. *J Rheumatol* 1989;3:406–7.
- Johnson JJ, Leonard-Segal A, Nashel DJ. Jaccoud's type arthropathy: an association with malignancy. *J Rheumatol* 1989; 9:1278–80.
- Saif MW, Hopkins JL, Gore SD et al. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2083–92.
- Chub-Hsiung C, Chih-Hsuh C, Horng-An C et al. Multicentric histiocytosis presenting with destructive polyarthritis, laryngopharyngeal dysfunction, and huge reticulohistiocytoma. *J Clin Rheumatology* 2006;12:252–4.
- Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:674–81.
- Silve C, Beck L. Is FGF23 the long sought phosphaturic factor phosphatonin? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:958–61.
- Schück O. Poruchy metabolismu fosforu. In: Schück O ed. *Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi*. Grada Publishing s. r. o. 2000:197–205.
- Wilkins GE, Granleese S, Hegele RG et al. Oncogenic osteomalacia: evidence for a humoral phosphaturic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1628–34.
- Haga HJ, Eide GE, Brun J, Johansen A, Langmark F. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteriitis. *J Rheumatol* 1993;20:1335–9.
- Olivo D, Mattace R. Concurrence of benign edematous polysynovitis in the elderly (RS3PE syndrome) and endometrial adenocarcinoma. *Scand J Rheumatol* 1997;26:67–8.
- Russel E. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: follow-up for neoplasia. *J Rheumatol* 2005;32:1760–7.
- Fietta P, Manganeli P. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: follow-up for neoplasia. To the editor. *J Rheumatol* 2006;33: 2365–6.
- Rovenský J, Švancarová L. Klinická a laboratorne prejavy paraneoplastických reumatických syndrómov. *Rheumatologia* 2007;21:117–124.
- Goméz-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:322–32.
- Miesbach W, Asherson RA, Cervera R et al. The role of malignancies in patients with catastrophic anti-phospholipid (Asherson's) syndrome *Clin Rheumatol* 2007;26:2109–14.

Vztáh metabolického syndrómu a vitamínu D a kalcia

K. BRÁZDILOVÁ, J. PAYER

V. interná klinika LF UK a FNŠP Bratislava, Slovenská republika

SOUHRN

Brázdilová K.: **Vztáh metabolického syndrómu a vitamínu D a kalcia**

Metabolický syndróm výrazne zvyšuje riziko kardiovaskulárnych, ale aj iných ochorení. V poslednom období sa pozornosť zameriava okrem iných faktorov, ovplyvňujúcich metabolický syndróm, aj na vitamín D, ktorý na základe pozorovaní z posledných rokov dokázateľne znižuje krvný tlak, zvyšuje sekréciu inzulínu ako aj citlivosť periférnych tkanív na inzulín a zároveň vedie k redukcii hmotnosti.

Kľúčové slová: metabolický syndróm, obezita, hypertenzia, kalcium, vitamín D, parathormón

SUMMARY

Brázdilová K.: **Relationship between metabolic syndrome and vitamin D and calcium**

Recently, besides other factors that may influence the health status of patients with metabolic syndrome, increasingly more attention has been paid to vitamin D. The results of research conducted in recent years reveal that vitamin D has a proven role in lowering blood pressure, increases the secretion of insulin as well as the sensitivity of peripheral tissues to insulin and, thirdly, leads to some weight loss.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, hypertension, calcium, vitamin D, parathyroid hormone

Osteologický bulletin 2008; 13(2):57–64

Adresa: MUDr. Kristína Brázdilová, Vysoká 10, 811 06 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: tina@reart.sk

Došlo do redakcie: 19. 2. 2008

Prijato k tisku: 23. 5. 2008

Úvod

Hypertenzia, diabetes, dyslipoproteinémia a obezita patria k najčastejším ochoreniam u nás, v Európe aj Severnej Amerike a dnes už aj v niektorých krajinách Afriky, Ázie a Južnej a Strednej Ameriky. Ich výskyt stúpa v súvislosti so súčasným životným štýlom – s nízkou fyzickou aktivitou a vyšším energetickým príjmom. Komplex obezita – diabetes – dyslipoproteinémia – hypertenzia bol v 80. rokoch označený Kaplanom ako tzv. smrtiaca štvorica. Komplex býva nazývaný syndróm X, Reavenov syndróm, resp. syndróm inzulinovej rezistencie. Predstavuje hlavnú príčinu úmrtí vo všetkých vyspelých štátoch a jeho frekvencia významne stúpa aj v rozvojových krajinách [1]. V poslednom období sa predmetom záujmu stáva vplyv viacerých faktorov, okrem iných aj vitamínu D, ktoré môžu zohrávať úlohu pri vzniku i liečbe metabolického syndrómu.

Metabolický syndróm

Metabolický syndróm predstavuje kombinácia viacerých ochorení alebo patologických stavov, ktoré vo vzájomnom pôsobení výrazne zvyšujú kardiovaskulárne riziko, riziko náhleho cievného mozgového príhody a diabetes mellitus 2. typu.

Definícií metabolického syndrómu je niekoľko, v súčasnosti sú najčastejšie používané tri:

Definícia metabolického syndrómu podľa WHO (1999) [1]:

1. Základnou podmienkou je prítomnosť jednej z troch nasledujúcich zložiek: diabetes mellitus 2. typu alebo poru-

šená glukózová tolerancia alebo dokázaná inzulinová rezistencia.

2. Prítomnosť aspoň dvoch z nasledujúcich zložiek:

- Abdominálna obezita pomer pás/boky WHR (Waist-Hip Ratio) nad 0,85 u žien a nad 0,90 u mužov alebo BMI nad 30 kg/m².
- Hypertenzia, krvný tlak nad 160/90 mmHg.
- Mikroalbuminúria nad 20 ug/min., dyslipoproteinémia: triglyceridy nad 1,7 mmol/l, alebo HDL-cholesterol pod 1,0 mmol/l pre ženy a pod 0,9 mmol/l pre mužov.

Definícia metabolického syndrómu podľa NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel) (2001)[1]:

U pacienta by mali byť prítomné aspoň tri z nasledujúcich zložiek:

- Obvod pásu u žien nad 88 cm, u mužov nad 102 cm.
- Krvný tlak nad 130/85 mmHg.
- Glykémia nad 6,0 mmol/l.
- Triglyceridy nad 1,7 mmol/l.
- HDL-cholesterol pod 1,25 mmol/l u žien a pod 1,0 mmol/l u mužov.

Definícia metabolického syndrómu podľa EASD (European Association for the Study of Diabetes) a IDF (International Diabetes Federation) (2005) [1]:

Obvod pásu + minimálne 1 z ostatných zložiek metabolického syndrómu (arteriálna hypertenzia, dyslipoproteinémia, diabetes alebo porušená tolerancia glukózy): *tabulka 1.*

Prevalencia metabolického syndrómu v SR podľa NCEP-ATPIII kritérií (2007)[2]: tabuľka 2.

Prevalencia metabolického syndrómu v SR podľa veku (2007)[2]: tabuľka 3.

Vitamín D

Pod pojmom vitamín D rozumieme dve chemické zlúčeniny (ergokalciferol a cholekalciferol), ktoré sa líšia len zložením vedľajšieho reťazca. Požiadavky na vitamín D sú u ľudí splnené príjmom v potrave a tvorbou v koži účinkom slnečného žiarenia (k saturácii ľudského organizmu stačí niekoľkohodinové ožiarenie). Biologicky aktívny je kalcitriol (vitamín D₃ alebo 1,25(OH)₂D) – vitamín D hydroxylovaný v prvom kroku v pečeni a v druhom kroku v obličkách [3].

Kľúčovým regulátorom hladiny cirkulujúceho kalcitriolu, ktorého normálna koncentrácia v plazme je 20–60 pg/ml, nie je kalcium, ale parathormón (PTH). Kalcium stimuluje hydroxyláciu v obličke nepriamo prostredníctvom PTH a hypokalcémia je výrazným podnetom pre jeho sekreciu. Z dlhodobého hľadiska na aktiváciu vitamínu D pôsobí rastový hormón, prolaktín a pohlavné hormóny [3].

Najdôležitejšie funkcie vitamínu D:

- regulácia hladiny Ca a P v krvi prostredníctvom vplyvu na črevo a obličky,
- dôležitý prvok v kostnom metabolizme,
- inhibícia sekrecie PTH,
- imunomodulačný a antitumorózný vplyv.

Podľa posledných záverov (10th Recommended Dietary Allowances) je odporúčaný denný príjem kalcia 800 mg/deň u dospelých osôb nad 25 rokov, u žien vo veku nad 50 rokov

je to až 1 200 mg/deň, v prípade vitamínu D (jedná sa o cholekalciferol, pretože účinnosť ergokalciferolu je nízka) je to u dospelých do 50 rokov viac ako 400 IU/deň a pre vekovú skupinu nad 50 rokov minimálne 700 IU/deň za podmienok pravidelného monitorovania kalcémie a kalcúrie [4]. Sérové koncentrácie 25(OH)D sú do značnej miery determinované environmentálnymi faktormi, najmä príjmom vitamínu D v potrave a expozíciou slnečnému žiareniu, vypovedajú o celkovej zásobe vitamínu D. Jeho normálne hodnoty sa pohybujú v rozmedzí 40–60 ng/ml. Rizikové skupiny populácie, ktoré najčastejšie trpia nedostatkom vitamínu D, sú najmä dojčatá, tehotné ženy a starší ľudia. Deficit vitamínu D sa ukazuje byť rizikový faktor rozvoja hypertenzie, diabetes mellitus 2. typu, niektorých onkologických ochorení, ale aj niektorých autoimunitných ochorení [5]. Väčšina tkanív má nielen receptory pre vitamín D, ale tiež hydroxylázu, enzým, ktorý je zodpovedný za premenu 25(OH)D na aktívnu formu, 1,25-dihydroxyvitamín D. Práve z tohto dôvodu môže vitamín D ovplyvňovať aj tkanivá, ktoré nie sú zapojené do udržiavania homeostázy kalcia a kostného metabolizmu. Hypovitaminóza D je už dlhšiu dobu pokladaná za rizikový faktor vývoja glukózovej intolerancie [6]. Pri bližšom skúmaní sa spozorovalo, že koncentrácie 25(OH)D boli nižšie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu ako u nediabetikov. Zároveň sa dokázali nižšie hladiny 25(OH)D u pacientov označených ako rizikový pre rozvoj diabetes mellitus 2. typu, než u pacientov bez tohto rizika. Podobný vzťah je nielen na úrovni citlivosti periférnych tkanív na inzulín [6], ale aj vlastnej inzulínovej sekrecie, preto sa oprávnené predpokladá, že vitamín D môže hrať dôležitú úlohu v patogenéze diabetes mellitus 2. typu práve pôsobením na citlivosť na inzulín, funkciu beta buniek pankreasu alebo oboma mechanizmami [7,8].

Vzťah medzi metabolickým syndrómom a vitamínom D

Predpokladá sa, že vzťah medzi hladinou vitamínu D a metabolickým syndrómom je sprostredkovaný jeho vplyvom na jednotlivé zložky metabolického syndrómu a zároveň celkovým životným štýlom. Pravdepodobne sa jedná o jeho účinky prostredníctvom kalcia, prípadne ovplyvnenie sekrecie jednotlivých kalcitropných hormónov, hlavne PTH. Z posledných štúdií vyplýva jasný vzťah medzi sérovými koncentraciami vitamínu D a prevalenciou metabolického syndrómu [6]. V tejto súvislosti sa predpokladá, že sa jedná najmä o účinok na telesnú hmotnosť, citlivosť periférnych tkanív na inzulín a inzulínovú sekreciu, hladinu krvných lipidov a krvný tlak [4].

Centrálna obezita

Vzájomný vzťah medzi rôznymi antropometrickými znakmi a príjmom vitamínu D, prípadne hladinami cirkulujúceho vitamínu D [9,10] bol jasne doložený, a keďže obezita je hlavnou zložkou metabolického syndrómu, ukazuje sa ako významný prvok práve spojenie koncentrácie vitamínu D a telesnej hmotnosti. S najväčšou pravdepodobnosťou sa jedná o priamy účinok na metabolizmus adipocytov v zmysle inhibície lipogenézy a stimulácie lipolýzy [11]. Počet obeznych pacientov najmä v rozvinutých krajinách neustále narastá, v súčasnosti sa dá hovoriť o epidémii obez-

Tabuľka 1

Normálne hodnoty obvodu pásu:	Muži	Ženy
Európa a USA	do 94 cm	do 80 cm
Južná Ázia a Čína	do 90 cm	do 80 cm
Japonsko	do 85 cm	do 90 cm

Tabuľka 2

Prevalencia (%)	Celkovo	Muži	Ženy
MS – ATPIII	20,1	15,9	23,9
Hyperglykémia	10,4	10,3	10,6
Centrálna obezita	29,7	22,0	36,8
HyperTG	25,4	30,1	21,2
Nízke HDL	55,7	44,6	65,9
Zvýšený TK	43,8	48,2	39,9

TG – triglyceridémia, TK – tlak krvi,
HDL – lipoproteíny s vysokou hustotou

ity [12]. Prevalencia dramaticky narastá najmä v USA, posledné údaje hovoria o tom, že nadváha alebo obezita postihujú viac ako 60 % dospeléj populácie vo veku medzi 20 a 74 rokov, podobne aj u detí je pozorovaný neustály nárast, pričom nadváha a obezita u detí jednoznačne súvisia s neskoršou nadváhou a obezitou v dospelom veku [13]. Jedným z faktorov, ktoré sa podieľajú na tomto trende môže byť práve nedostatočný príjem kalcia a vitamínu D [14]. Z posledných skúmaní vyplýva, že u populácie s vyšším príjmom kalcia v potrave je nižší výskyt nadváhy, obezity a inzulínovej rezistencie [15]. Viaceré štúdie potvrdili, že kalcium ovplyvňuje metabolizmus adipocytov. Vyšší príjem kalcia zároveň znižuje hladiny PTH a 1,25-hydroxy vitamínu D [15]. Tento pokles vo výraznej miere ovplyvňuje intracelulárny metabolizmus kalcia s výsledným obrazom inhibície lipogenézy a stimulácie lipolýzy [11,16]. Spojitosti medzi prevalenciou obezity a príjmom kalcia sa venovali viaceré epidemiologické štúdie [15]. Zemel a kol. opätovne analyzovali štúdiu NHANES III (The National Health and Nutrition Examination Study III) [17,18,11,14,16] a zistili, že po znížení denného kalorického príjmu a zvýšení telesnej aktivity bolo percento telesného tuku nižšie u osôb s vyšším denným príjmom kalcia a zároveň došlo k redukcii rizika vývoja obezity, individuálne v niektorých prípadoch až o 85 %. Heaney a kol. reanalyzovali dáta z dvoch štúdií, z rokov 1984 až 1985 a 1995 až 1997. Štúdií sa zúčastnilo 348 žien a predmetom prieskumu bol príjem kalcia a kostná denzita. V skupine s nedostatočným príjmom kalcia bola prevalencia nadváhy 15 %, v skupine s dostatočným príjmom kalcia to boli len 4 %. Heaney a kol. tiež reanalyzovali 6 observačných štúdií, kde bol sledovaný vzájomný vzťah príjmu kalcia, kostnej denzity a krvného tlaku. Jednoznačne sa dokázal účinok zvýšeného príjmu kalcia na redukcii telesného tuku a pokles alebo aspoň zastavenie nárastu telesnej hmotnosti. Zvýšenie denného príjmu kalcia o 300 mg bolo asociované s úbytkom 2,5–3 kg telesného tuku. Davies a kol. analyzovali 5 klinických štúdií týkajúcich sa príjmu kalcia a kostnej denzity. V týchto štúdiách boli zahrnuté ženy vo vekovom rozmedzí 30–80 rokov. Dokázala sa významná spojitosť medzi denným príjmom kalcia a telesnou hmotnosťou. Ženy, ktoré mali jeho príjem dostatočný, spozorovali evidentný pokles telesnej hmotnosti v priebehu 4 rokov v porovnaní s druhou skupinou, kde bol tento príjem nedostatočný. Autori predpokladajú, že rozdiel 1 000 mg v príjme kalcia je asociovaný s rozdielom 8 kg telesnej hmotnosti,

a teda obsah kalcia v potrave môže vysvetliť približne 3 % v zmenách telesnej hmotnosti. Skinner a kol. potvrdili významný vzťah medzi denným príjmom kalcia a množstvom telesného tuku u detí vo veku 8 rokov. Autori prišli k záveru, že jeden pohár mlieka alebo jeden nízkotučný jogurt denne (navyše v porovnaní s predchádzajúcim príjmom), dokáže redukovať množstvo telesného tuku o 0,4 %. Prospektívna štúdia CARDIA [17,19] sledovala konzumáciu mliečnych výrobkov a výskyt jednotlivých zložiek metabolického syndrómu vrátane obezity a dokázala ich jednoznačný vzťah. Štúdia QFS informovala, že dostatočný príjem kalcia v mliečnych produktoch je schopný navodiť zmeny v telesnej konštitúcii, jedná sa najmä o redukcii obvodu pásu. Ďalšia dlhotrvajúca prospektívna štúdia HERITAGE [6] dokázala jednoznačný vzťah medzi príjmom kalcia a celkovou adipozitou. Zemel a kol. skúmali 32 obéznych dospelých, ktorí začali s redukčnou diétou, pričom boli rozdelení do troch skupín – bežná redukčná diéta, redukčná diéta suplementovaná kalcium a redukčná diéta so zvýšeným príjmom mliečnych výrobkov. Dobrovoľníci, zúčastnení tejto štúdie, stratili 6,4 % svojej telesnej hmotnosti v skupine s redukčnou diétou suplementovanou kalcium, 8,6 % v skupine so štandardnou redukčnou diétou a 10,9 % v skupine so zvýšeným príjmom mliečnych výrobkov. Je zaujímavé, že najvýraznejší bol pokles práve abdominálneho tuku. Predpokladá sa, že vplyv príjmu kalcia na množstvo telesného tuku a telesnú hmotnosť by sa dal vysvetliť dvomi možnými mechanizmami. Prvá možnosť je účinok kalcia v potrave na hladiny intracelulárneho kalcia v adipocytoch a druhá je jeho vplyv na absorpciu tukov z gastrointestinálneho traktu [20]. Prvá teória sa týka účinku kalcia v potrave na adipocyty. 99 % kalcia v ľudskom organizme je uskladnených v extracelulárnom priestore, väčšina extracelulárneho kalcia je skladovaná v kostiach a zuboch. Intracelulárne cytozolové kalcium zasahuje do rôznych procesov, a to aj takých ako sú agregácia trombocytov alebo inzulínová rezistencia. Vyšší príjem kalcia v potrave zvyšuje koncentrácie PTH a 1,25-hydroxyvitamínu D, čo v konečnom dôsledku znižuje hladinu intracelulárneho kalcia v adipocytoch s následnou stimuláciou lipolýzy a inhibíciou lipogenézy. Druhý možný mechanizmus, akým kalcium môže ovplyvňovať telesnú hmotnosť je inhibícia absorpcie tukov prijímaných potravou. Welberg a kol. zdokumentovali, že suplementácia kalcia (v ich štúdiu to bolo 2–4 g) zvyšuje percento nevstrebávaného tuku. Denke a kol. suplementovali

Tabulka 3

Vek (r.)	18–29	30–39	40–49	50–59	nad 60
MS – ATPIII	4,3	10,4	17,5	34,7	39,9
Hyperglykémia	1,8	3,9	8,0	16,4	25,0
Centrálne obezita	6,0	17,4	30,2	49,7	54,6
HyperTG	13,3	25,0	26,1	30,2	37,1
Nízke HDL	66,4	51,1	50,6	50,9	54,5
Zvýšený TK	18,1	27,4	47,4	62,3	73,8

TG – triglyceridémia, TK – tlak krvi, HDL – lipoproteíny s vysokou hustotou

u 13 mužov kalcium v množstve 2 g denne a percento vylúčeného tuku vzrástlo zo 6 % na 13 % [21]. Spoločnosť Nestle suplementovala čokoládu 900 mg kalcia a následne sa sledovalo množstvo vylúčeného tuku u 10 mužov, kalcium suplementovaná čokoláda spôsobila zvýšenie množstva nevstrebateľného tuku zo 4,4 g na 8,4 g za deň [13]. Tieto štúdie jasne dokazujú účinok kalcia na absorpciu tuku v tráviacom trakte, čo síce nevysvetľuje v celkovej miere antiadipózne účinky kalcia, ale určite k nemu prispieva. Z posledných zistení teda vyplýva, že kalcium a prostredníctvom neho aj vitamín D, prispievajú k poklesu telesnej hmotnosti, pričom ale samozrejme nestačí len viac konzumovať mliečne výrobky, ale tiež redukovať celkový energetický príjem a zvýšiť energetický výdaj.

Sekrécia inzulínu a citlivosť periférnych tkanív na inzulín

Pri pokusoch na zvieratách sa zistilo, že suplementácia vitamínu D stimuluje sekréciu inzulínu a zvyšuje citlivosť periférnych tkanív na inzulín. Dokázal sa jasný vzťah medzi deficitom vitamínu D a dysfunkciou beta buniek pankreasu [7]. Viaceré štúdie potvrdili asociáciu medzi nízkymi hladinami cirkulujúceho vitamínu D a prevalenciou diabetes mellitus, resp. porušenej tolerancie glukózy [22]. Pacienti s porušenou toleranciou glukózy alebo diabetes mellitus 2. typu mali nižšie hladiny 25-hydroxyvitamínu D v porovnaní s osobami s neporušenou glukózovou toleranciou. Pacienti s hypovitaminózou D mali 3x väčšiu pravdepodobnosť mať metabolický syndróm v porovnaní s tými, ktorých hladiny boli v norme. Pozoroval sa aj význam vitamínu D u tehotných žien, pričom sa zistilo, že jeho prípadný deficit môže viesť k nesprávnemu fetálnemu programovaniu pankreatických beta buniek a následnému rozvoju inzulínovej rezistencie v mladom veku. Borissova (2003) u diabetičiek 2. typu dokázala nízku hladinu kalcidiolu (meranie bolo realizované na jar) u 70 % pacientiek. Po mesačnom podávaní 1 330 IU cholekalciferolu sa u nich súbežne s normalizáciou hladiny znížila inzulínová rezistencia v priemere o 21 % a pri i.v.GTT došlo k vzostupu prvej fázy inzulínovej sekrécie o 34 % [23].

Lipidémia

Koncentrácie HDL-cholesterolu sú nižšie a koncentrácie triglyceridov sú vyššie v skupine s deficitom 25-hydroxyvitamínu D v porovnaní so skupinou s normálnymi hladinami. Vitamín D je dôležitý pre zachovanie adekvátnych hladín apolipoproteínu A-I, hlavnej zložky HDL cholesterolu. Okrem účinku na hladinu krvných lipidov sa v poslednom období objavujú aj údaje o možnosti ovplyvnenia rozvoja cievnych kalcifikácií [24]. Jedným zo základných prejavov aterosklerózy sú práve kalcifikácie arteriálnej steny, ktoré sa vyskytujú u viac ako 90 % angiograficky dokázaných lézií. Na základe poznatkov z posledných štúdií sa dá predpokladať, že rozvoj kalcifikácií je podobný procesu osteogenézy, preto sa aj v prípade takýchto zmien cievnej steny môžu uplatňovať jednotlivé faktory, ktoré majú úlohu aj v osteoregulácii. Z týchto dôvodov sa AHA (American Heart Association) začala venovať aj tejto oblasti. Watson a kol. [21] skúmali 173 pacientov so stredným až vysokým rizikom rozvoja ischemickej choroby srdca, a zamerali sa na sledo-

vanie vzťahu medzi cievnyimi kalcifikáciami a sérovými hladinami osteoregulačných faktorov ako sú osteokalcín, PTH a 1,25-dihydroxyvitamín D, pričom prišli ku záveru, že hladiny 1,25-dihydroxyvitamínu D sú v signifikantnom vzťahu k rozvoju cievnych kalcifikácií. V prípade osteokalcínu a PTH sa žiaden vzťah nedokázal. Výsledky tejto štúdie naznačujú možnú významnú úlohu vitamínu D v patogenéze cievnych kalcifikácií. A keďže vitamín D je už dávno známy ako dôležitý článok v kostnej mineralizácii, mohol by byť zároveň aj faktorom, ktorý môže vysvetliť asociáciu medzi osteoporózou a cievnyimi kalcifikáciami. Táto štúdia prišla s pomerne prekvapivým záverom, že vyššie hladiny 1,25-dihydroxyvitamínu D sú asociované s nižším výskytom kalcifikácií, čo naznačuje možnú úlohu endogénneho 1,25 – vitamínu D v inhibícii vzniku cievnych kalcifikácií. V štúdiu boli skúmané dve skupiny pacientov. Jednou bola skupina so stredným kardiálnym rizikom, kde boli zahrnutí asymptomatickí pacienti vo veku nad 45 rokov s 5% rizikom rozvoja ICHS v najbližších 4 rokoch (na základe kritérií Framinghamskej štúdie), pričom vylúčení boli všetci pacienti s malignitou, renálnou insuficienciou alebo hyperparatyreózou. Druhú skupinu tvorili pacienti so symptomatickou ICHS alebo s dokumentovanými zmenami na cievach pomocou angiografie. Výsledky boli skutočne prekvapivé. Dokázal sa jednoznačný vzťah medzi hladinami 1,25-dihydroxyvitamínu D a stupňom rozvoja cievnych zmien. Záverom tejto štúdie je teda poznatok, že nižšie koncentrácie sérového 1,25-dihydroxyvitamínu D sú spojené s vyšším rizikom vzniku cievnych kalcifikácií, čo sa jednoznačne dokázalo v oboch sledovaných skupinách [21]. V ňom osteoporózy a aterosklerózy sa zaoberala aj Žofková, ktorá vo svojej práci poukázala na spoločný prvok v patogenéze oboch ochorení – ligand pre receptorový aktivátor nukleárneho faktora kappaB (RANKL) a osteoprotegerin. RANKL je základný cytokín regulujúci remodeláciu kosti a osteoprotegerin je jeho hlavným protiregulačným faktorom. V patogenéze aterosklerózy sa tieto dva faktory uplatňujú v prípade prevahy účinku RANKL [25].

Arteriálna hypertenzia

Spoločný výskyt arteriálnej hypertenzie a diabetes mellitus je u nás u 5–7 % dospeljej populácie [26]. Už dlhšiu dobu sa objavujú názory, že výrazný vplyv na krvný tlak môže mať práve vitamín D, čo potvrdzujú aj viaceré výskumy na zvieratách, kde sa 1,25-dihydroxyvitamín D prejavil ako inhibítor sekrécie renínu v juxtaglomerulárnom aparáte a zároveň ako inhibítor proliferácie hladkých svalových buniek cievnej steny [27,28]. Suplementácia vitamínu D dokázateľne znižuje tlak u hypertenzných potkanov. U ľudí bola dokázaná asociácia medzi nedostatočným príjmom vitamínu D (< 400 IU/deň) a zvýšeným krvným tlakom. Zároveň sa zistilo, že suplementácia kalcia a vitamínu D u starších žien s hypovitaminózou D mala výrazne vyšší účinok ako suplementácia samotného kalcia. Napriek všetkým týmto zisteniam zatiaľ ešte nie sú žiadne spoľahlivé dáta, ktoré by definitívne potvrdili, že vyšší príjem vitamínu D znižuje riziko arteriálnej hypertenzie. Týmto vzájomným vzťahom sa zaoberali 3 veľké prospektívne štúdie: HPFS (The Health Professionals' Follow-up Study) a 2 Nurses' Health Studies, ktoré analyzovali dáta získané od viac ako 200 000 zúčast-

nených [29]. Nurses' Health Study I [NHS I] zahŕňala 121 700 žien (ošetrovatelky, zdravotné sestry) vo veku 30 až 55 rokov, ktoré boli sledované dotazníkovou metódou. Druhá štúdia (NHS II) zahŕňala 116 671 žien vo veku od 25 do 42 rokov. Neskôr sa do štúdie zapojili aj muži (tiež zdravotníci) v počte 51 529 vo vekovom rozmedzí od 40 do 75 rokov, všetci vyplňali dotazník (HPFS). Tieto dotazníky boli zúčastneným rozosielené každé dva roky na doplnenie informácií o zdravotnom stave. Ďalší dotazník bol zostavený špeciálne na stravovanie, tento bol aktualizovaný každé štyri roky. Celková dĺžka trvania jednotlivých štúdií bola: 18 rokov v prípade NHS I, 8 rokov v prípade NHS II, a 16 rokov pri HPFS. Dotazník týkajúci sa stravovania sa zaujímal o zvyčajné porcie rôznych potravín, frekvenciu stravovania a pod. Prepočítavali sa príjmy jednotlivých zložiek potravy, vrátane príjmu vitamínu D, pričom sem bola zahrnutá aj jeho suplementácia. Súčasne s aktualizáciou informácií ohľadom vitamínu D boli aktualizované aj informácie iného charakteru: vek, BMI, fajčenie, abúzus alkoholu, príjem viacerých vitamínov a minerálov a fyzická aktivita. Zároveň sa získavali informácie o rodinnej anamnéze arteriálnej hypertenzie a liekovej anamnéze, vrátane užívania orálnych kontraceptív. Jednotliví zúčastnení zaznamenali na začiatku svoj systolický a diastolický tlak krvi, pričom tieto hodnoty sa považovali za východzie. Hodnoty krvného tlaku sa aktualizovali každé dva roky. Výsledok nebol celkom jednoznačný, pretože nie u všetkých sledovaných v skupine s vyšším príjmom vitamínu D riziko rozvoja arteriálnej hypertenzie pokleslo, čo mohlo byť spôsobené výraznými rozdielmi v celkovom životnom štýle. Tieto 3 štúdie boli prvé, ktoré skúmali vzájomný vzťah vyššieho príjmu vitamínu D a rizika arteriálnej hypertenzie. Ďalšia štúdia sa zamerala na vplyv krátkodobej suplementácie vitamínu D spolu s kalciumom na krvný tlak [30], a to najmä na účinok na hladké svalstvo cievnej steny a tiež na úlohu kalcitropných hormónov v patogenéze arteriálnej hypertenzie [31]. V porovnaní so samotným kalciumom, kombinovaná suplementácia kalcia s vitamínom D₃ viedla ku významnej redukcii systolického tlaku. Pokles diastolického tlaku nebol zaznamenaný. V skupine vitamín D₃ – kalcium došlo u 81 % pacientov k poklesu systolického krvného tlaku o viac ako 5 mmHg, zatiaľ čo v skupine pacientov, u ktorých bolo suplementované samotné kalcium, bol pozorovaný tento pokles len u 47 %. Počas kombinovanej liečby vitamín D₃ – kalcium došlo k poklesu srdcovej frekvencie o viac ako 5 úderov/min. u 51 % pacientov, v skupine so samotným kalciumom to bolo len u 18 %. Okrem týchto poznatkov priniesla štúdia aj informácie týkajúce sa účinku vitamínu D₃ na činnosť prístítnych teliesok, a tým na zmeny sérových koncentrácií PTH. Je známe, že hyperparatyreóza vedie k arteriálnej hypertenzii stimuláciou vstupu kalcia do buniek, pričom zároveň nastávajú aj zmeny na úrovni hladkých svalových buniek cievnej steny. Dokázal sa pozitívny vzťah medzi izolovanou suplementáciou kalcia, ale aj kombinovanou s vitamínom D₃ a zmenami systolického tlaku. Tieto výsledky korelujú s výsledkami štúdie Brickmana a kol., ktorí demonštrovali podobnú pozitívnu koreláciu medzi PTH a systolickým tlakom v skupine 91 normotenzných pacientov, na základe čoho sa dá predpokladať, že medzi PTH a arteriálnou hypertenziou je vzájomný vzťah [30].

Vo viacerých epidemiologických štúdiách mali hypertenzní pacienti dokázateľne nižší príjem kalcia potravou (z mlieka a iných mliečnych výrobkov) než pacienti normotenzní [31]. V súvislosti s týmto zistením sa zdá byť suplementácia kalcia vhodná ako súčasť liečby arteriálnej hypertenzie, to znamená, že dostatočný príjem kalcia sa dá považovať za faktor, ktorý znižuje riziko nielen osteoporózy, ale aj hypertenzie. Cuttler a Brittain [32] tiež spozorovali súvislosť medzi príjmom kalcia a vitamínu D₃ a hodnotami krvného tlaku, podľa Cappuccia a kol. [32] je tento vzájomný vzťah minimálny, na druhej strane Osborne a kol. [32] prišli k záveru, že obsah kalcia v potrave hrá významnú úlohu v udržiavaní normálneho krvného tlaku, a teda jeho adekvátny príjem dokáže znížiť riziko rozvoja arteriálnej hypertenzie. Podľa Ackleyho a kol. [32] účinok suplementácie bol zrejme len u mužov, zatiaľčo Ascherio a kol. [32] spozorovali tento účinok len u chudých mužov. U žien bol príjem kalcia spojený so zmenami tlaku, ale nie až v takej miere, že by jeho zvýšenie dokázalo významne ovplyvniť prítomnú arteriálnu hypertenziu. Iso a kol. dokázali vplyv len na systolický tlak, zatiaľčo Kesteloot a Joossens [32] prišli s úplne opačným záverom. Podobne v metaanalýze Buchera a kol. [32], ktorí spojili výsledky 33 štúdií s celkovým počtom 2412 pacientov, bola dokázaná významná redukcia systolického tlaku o 1,27 mm Hg a nesignifikantná redukcia diastolického tlaku o 0,24 mm Hg u pacientov so zvýšeným príjmom kalcia. V niektorých ďalších štúdiách, ako napr. v štúdiu Buonopana a kol. bol tento efekt výraznejší – vyšší príjem nízko-tučného mlieka dokázal redukovať krvný tlak o približne 3–7 % [33].

Skúmal sa aj vplyv mliečnych výrobkov v strave u pacientov s metabolickým syndrómom [16]. Prostredníctvom dotazníkov vybraní pacienti odpovedali na otázky, ako často a v akých množstvách konzumovali mliečne výrobky v priebehu posledného roka. Jednotlivé mliečne výrobky boli rozdelené do troch skupín: produkty s nízkym obsahom tuku (nízko-tučné mlieko alebo jogurty, cottage cheese a iné nízko-tučné syry), produkty s vysokým obsahom tuku (plnotučné mlieko, smotana, rôzne vysokotučné syry) a iné produkty, ktoré sa nedali zahrnúť ani do jednej skupiny. Ďalšou dôležitou otázkou bolo užívanie individuálnych a multivitaminových potravinových doplnkov. Celkový príjem kalcia a vitamínu D vznikol spojením mliečnych produktov a potravinových doplnkov. Zistilo sa, že pacienti s vyšším príjmom kalcia a vitamínu D mali skôr tendenciu menej fajčiť, menej piť alkohol, viac cvičiť a užívať multivitaminové doplnky. Príjem kalcia bol tiež asociovaný s príjmom bielkovín, vlákniny a v negatívnom zmysle s príjmom tuku a cholesterolu v potrave. Podobné asociácie sa zistili v súvislosti s príjmom vitamínu D, v prípade ktorého tento vzťah vyzerá byť sprostredkovaný práve prostredníctvom kalcia. Keď sa bližšie preskúmali jednotlivé typy potravín, nezistil sa žiaden rozdiel medzi konzumáciou produktov s nízkym obsahom tuku a produktov s vysokým obsahom tuku vo vzťahu k prevalencii metabolického syndrómu [19]. Zistilo sa tiež, že asociácia medzi 25 (OH) vitamínom D a metabolickým syndrómom sa neodlišuje medzi mužmi a ženami [32], a žiaden rozdiel sa nezistil ani medzi jednotlivými etnickými skupinami.

Záver

Záverom možno konštatovať, že vplyv vitamínu D na metabolický syndróm je jednoznačne dokázaný, ale bližšie mechanizmy efektu nie sú zatiaľ známe. Jedná sa pravdepodobne o účinok vitamínu D prostredníctvom hladiny kalcia, pričom v tejto súvislosti sa môže uplatniť aj PTH. Znížené hladiny 1,25-dihydroxyvitamínu D a PTH môžu hrať určitú úlohu v etiológii metabolického syndrómu ako spúšťacie faktory ochorenia, asi najskôr prostredníctvom ovplyvnenia inzulínovej rezistencie. Dokázala sa asociácia medzi hladinami 1,25-dihydroxyvitamínu D a hladinami glykémie, celkovou adipozitou a hodnotami krvného tlaku, čo bolo založené na pozorovanom poklese tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou, ktorí mali suplementovaný deficit vitamínu D. Ďalším nálezom bol protektívny účinok 1,25-dihydroxyvitamínu D na inzulínovú sekréciu, z čoho vyplynul poznatok, že pacienti s deficitom vitamínu D majú zvýšené riziko vývoja diabetes mellitus 2. typu. Na základe týchto zistení je v rámci prevencie rozvoja metabolického syndrómu dôležité minimálne zvýšiť informovanosť o jeho význame u pacientov, ktorí majú v rodine opakovaný výskyt hypovitaminózy D. Téma vzťahu metabolického syndrómu a vitamínu D je teda stále otvorená a na bližšie objasnenie sú potrebné ešte mnohé skúmania.

Literatúra

1. Svačina Š. Metabolický syndróm. Praha, Triton, 2006:284.
2. Galajda P, Mokáč M, Prídavková D, Tomášková V, Šutarík L, Kručínská L, Bukovská A, Rusnáková G. Prevalencia metabolického syndrómu na Slovensku. *Interná medicína* 2007;6: 325–331.
3. Broulík P. Osteoporóza. Praha, Maxdorf Jessenius, 1999:172.
4. Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005;28:2926–2932.
5. Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, Denkinger B, Sebring NG, Slaughter P, McHugh T, Remaley AT, Yanovski JA. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese black americans. *Clin Endocrinol* 2006;64:523–9.
6. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005;28:1228–1230.
7. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. 25-Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2006;79:820–825.
8. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D₃ with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008;7:4.
9. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: A population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4119–4123.
10. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:157–161.
11. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA. The Relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1196–1199.
12. Teegarden D. The influence of dairy product consumption on body composition. *J Nutr* 2005;135:2749–52.
13. Schragger S. Dietary calcium intake and obesity. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:205–10.
14. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;14:1132–8.
15. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index, the 5th Tromso study. *Eur J Endocrinol* 2004;151:167–172.
16. Parikh SJ, Yanovski JA. Calcium intake and adiposity. *Am J Clin Nutr* 2003;77:281–7.
17. Heaney RP. Low calcium intake among african americans: effects on bones and body weight. *J Nutr* 2006;136:1095–8.
18. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2003;27:2813–2818.
19. Liu S, Choi HK, Ford E, Song Y, Klevak A, Buring JE, Manson JE. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:1579–84.
20. Zemel MB. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *J Nutr* 2003;133:252–256.
21. Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr* 1993;123:1047–53.
22. Reis JP, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007;30:1549–55.
23. Kalvachová B. Nové pohľady na vitamín D a jeho význam pro organizmus. In: Stárka L. Pokroky v endokrinológii. Praha, Maxdorf Jessenius, 2007:113–128.
24. Linhartová K, Veselka J, Sterbáková G, Racek J, Topolcan O, Čerbák R. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ J* 2008;3:1483.
25. Žofková I. Osteoporóza a ateroskleróza – je medzi nimi patogenetická súvislosť? *Čas. Lék. čes.* 2007;146:246–250.
26. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755–60.
27. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229–38.
28. Sigmund CD. Regulation of renin expression and blood pressure by vitamin D₃. *J Clin Invest* 2002;110:155–6.
29. Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Stampfer MJ, Curhan GC. Vitamin D intake and risk of incident hypertension, results from three large prospective cohort studies. *Hypertension* 2005;46:676–82.
30. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D₃ and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633–1637.
31. Zemel MB. Calcium modulation of hypertension and obesity: Mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr* 2001;20:428–435.
32. Jorde R, Bonna KH. Calcium from dairy products, vitamin D intake, and blood pressure: the Tromso study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1530–5.
33. Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Bonna KH. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. *Hypertension* 2000;35:1154–1159.

Kostní denzita a vybrané parametry kostního obratu u nemocných se systémovým lupus erytematodes

M. ŽUREK¹, P. HORÁK¹, J. LUKEŠ², K. LANGOVÁ³, V. ŠČUDLA¹

¹III. interní klinika FN a LF UP Olomouc, ²Oddělení klinické biochemie FN a LF UP Olomouc

³Katedra Biofyziky, LF UP Olomouc

SOUHRN

Žurek M., Horák P., Lukeš J., Langová K., Ščudla V.: **Kostní denzita a vybrané parametry kostního obratu u nemocných se systémovým lupus erytematodes**

Úvod: Systémový lupus erytematodes (SLE) je závažné onemocnění se širokým dopadem na zdravotní stav a kvalitu života pacienta. Současné komplexní léčebné postupy výrazným způsobem zlepšily prognózu nemocných se SLE, a tak se do popředí zájmu dostávají chronické komplikace onemocnění, jako jsou akcelerovaná ateroskleróza, kognitivní dysfunkce, chronický únavový syndrom, avaskulární osteonekróza a v neposlední řadě sekundární osteoporóza. Patogeneze osteoporózy u SLE je multifaktoriální a podílí se na ní jak aktivita vlastního onemocnění, tak nežádoucí účinky užívaných léků, především podávání glukokortikoidů.

Metody a soubor nemocných: Práce se zabývá hodnocením denzity kostního minerálu (BMD), markerů kostní remodelace a rizikových faktorů osteoporózy u 39 žen (průměrný věk $42,5 \pm 15,1$ let) se SLE, z nichž bylo 20 premenopauzálních (průměrný věk $30,9 \pm 7,0$ let) a 19 postmenopauzálních (průměrný věk $54,8 \pm 10,9$ let). Denzita kostního minerálu byla měřena přístrojem Lunar Prodigy v oblasti páteře L2–L4, krčku stehenní kosti a u distálního předloktí. Byly také stanoveny markery kostní remodelace DPD (deoxypyridinolin), ICTP (C terminální telopeptid kolagenu I), PINP (N terminální propeptid kolagenu I) a osteocalcin. Výsledky byly hodnoceny standardními statistickými metodami.

Výsledky: Osteoporóza byla zjištěna v oblasti L páteře v 15,4 %, proximálního femuru v 7,7 % a u distálního předloktí u 12,8 % pacientů. Osteopenické hodnoty BMD byly přítomny v 30,8 % měření L páteře, 30,7 % proximálního femuru a v 38,5 % u distálního předloktí. Hodnoty BMD postmenopauzálních žen byly v oblasti L – páteře, krčku stehenní kosti a distálního předloktí nižší než hodnoty BMD u žen premenopauzálních. Nemocné se sníženými hladinami markerů kostní novotvorby PINP a osteocalcinu měly signifikantně nižší hodnoty BMD v oblasti L páteře i v oblasti proximálního femuru oproti nemocným s normálními hodnotami PINP a osteocalcinu. Naproti tomu hodnoty BMD u nemocných se zvýšenými hladinami markerů kostní resorpce se významně nelišily od hodnot BMD nemocných s normálními hladinami markerů kostní resorpce. Nemocné s vyšší aktivitou onemocnění hodnocené systémem SLEDAI měly signifikantně vyšší hladiny ICTP, podobný vztah byl naznačen u DPD. Hodnoty markerů kostní novotvorby se signifikantně nelišily u skupin nemocných s nízkou a vysokou aktivitou onemocnění.

Závěr: Osteoporóza je významnou komplikací nemocných se systémovým lupus erytematodes. Její etiologie je multifaktoriální s významným podílem glukokortikoidy indukované osteoporózy a zaslouží si diagnostickou a zejména léčebnou pozornost. Stanovení hodnot markerů kostní remodelace je pomocnou diagnostickou metodou u nemocných se SLE. Praktický význam stanovení markerů kostní remodelace spočívá zejména v monitorování léčby osteoporózy.

Klíčová slova: systémový lupus erytematodes, osteoporóza, kostní denzita, markery kostní remodelace, glukokortikoidy indukovaná osteoporóza

SUMMARY

Žurek M., Horák P., Lukeš J., Langová K., Ščudla V.: **Bone mineral density and selected parameters of bone turnover in patients with systemic lupus erythematosus**

Background: Systemic lupus erythematosus is a serious condition with a broad impact on patients' health status and quality of life. As the current complex therapeutic procedures have markedly improved the prognosis of SLE patients, more attention is paid to chronic complications of the disease, such as accelerated atherosclerosis, cognitive dysfunction, chronic fatigue syndrome, osteonecrosis and, last but not least, secondary osteoporosis. The pathogenesis of osteoporosis in SLE is multifactorial, contributed to by both activity of the disease itself and the adverse effects of administered drugs, in particular glucocorticoids.

Methods and Patients: Bone mineral density (BMD), bone remodelling markers and risk factors for osteoporosis were assessed in 39 female SLE patients (average age 42.5 ± 15.1 years), of which 20 were premenopausal (average age 30.9 ± 7.0) and 19 postmenopausal (average age 54.8 ± 10.9 years). Bone mineral density was measured with the Lunar Prodigy system in the lumbar spine (L2–L4), femoral neck and distal forearm regions. Also determined were bone remodelling factors – DPD (deoxypyridinoline), ICTP (carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen), PINP (procollagen I N-terminal propeptide) and osteocalcin. The results were evaluated by standard statistical methods.

Results: Osteoporosis was found in the lumbar spine in 15.4 %, in the proximal femur in 7.7 % and in the distal forearm in 12.8 % of patients. Osteopenic values of BMD were present in 30.8 % of measurements in the lumbar spine, in 30.7 % in the proximal femur and in 38.5 % in the distal forearm. In postmenopausal women, the BMD values in the lumbar spine, femoral neck and distal forearm regions were lower than those in premenopausal ones. Patients with decreased levels of new bone formation markers PINP and osteocalcin had significantly lower BMD values in the lumbar spine and proximal femur regions when compared with those with normal PINP and osteocalcin levels. By contrast, BMD values in patients with higher levels of bone resorption markers did not significantly differ from those in patients with normal levels of bone resorption markers. Patients with higher activity of the disease, according to the SLEDAI index, had significantly higher levels of ICTP; a similar relation was suggested in DPD. New bone formation markers were not significantly different in the groups of patients with either low or high activity of the disease.

Conclusions: Osteoporosis is an important complication in patients with systemic lupus erythematosus. Its aetiology is multifactorial, with a significant contribution of glucocorticoid-induced osteoporosis. It deserves diagnostic and especially therapeutic attention.

Determination of bone remodelling markers is a complementary diagnostic method used in SLE patients. The practical impact of assessing bone remodelling markers is especially in monitoring osteoporosis treatment.

Keywords: systemic lupus erythematosus, osteoporosis, bone mineral density, bone remodelling markers, glucocorticoid-induced osteoporosis

Osteologický bulletin 2008; 13(2):65–70

Adresa: MUDr. Martin Žurek, III. interní klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: m-zurek@seznam.cz

Došlo do redakce: 1. 4. 2008

Přijato k tisku: 21. 5. 2008

Úvod

Systémový lupus erythematosus (SLE) je závažné autoimunitní onemocnění s bohatým klinickým obrazem, jehož etiologie je dosud neznámá. V patogenezi onemocnění se mimo jiné uplatňuje dysfunkce T a B lymfocytů, která vede k produkci orgánově nespecifických autoprotilátek. Podle starších epidemiologických studií byl systémový lupus (SLE) před zavedením léčby glukokortikoidy spojený až s 50% mortalitou během prvních 5ti let [1].

Současné komplexní léčebné postupy a kvalita péče výrazným způsobem zlepšily prognózu nemocných se SLE, a tak se do popředí zájmu dostávají chronické komplikace onemocnění, jako jsou akcelerovaná ateroskleróza, kognitivní dysfunkce, chronický únavový syndrom, avaskulární osteonekróza a v neposlední řadě sekundární osteoporóza.

V případech SLE nejsou výsledky studií zabývajících se výskytem osteoporózy zcela jednoznačné. Většina studií však popisuje snížené hodnoty denzity kostního minerálu nemocných (BMD) ve srovnání se zdravými kontrolami [2–4].

Sledováním kostních markerů u systémového lupus eryte-

matodes se zabývalo několik prací. Redlich a spol. se zabývali výskytem osteoporózy u premenopauzálních žen se SLE a stanovením markerů kostní remodelace. Výskyt osteoporózy a osteopenie byl v této práci poměrně vysoký, z markerů kostní remodelace byly nalezeny pouze signifikantně nižší hladiny osteokalcinu u pacientek se SLE. Ostatní laboratorní parametry kalcium, fosfor, PTH, hladina 25-OH vitamínu D, kostní izoenzym alkalické fosfatázy, PINP, ICTP, index DPD/kreatinin se významně nelišily od skupiny zdravých kontrol [7].

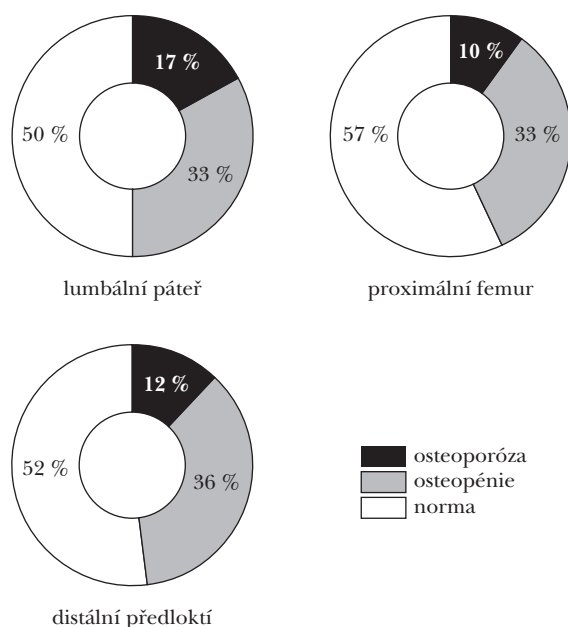
Ve studii dánských autorů zabývajících se problematikou kostního metabolismu u SLE bylo vyšetřeno 36 pacientek denzitometricky a byly stanoveny markery kostní remodelace, kostní izoenzym alkalické fosfatázy, PICP, ICTP, index DPD/kreatinin. Denzita kostního minerálu byla signifikantně snížena v oblasti krčku stehenní kosti, ne však již u L páteře a v oblasti distálního předloktí. Hodnoty ICTP byly zvýšeny u většiny pacientů, ale ostatní markery kostní remodelace nevybočovaly z normálního rozmezí. Markery kostní remodelace nekorelovaly s indexem aktivity SLEDAI, hladinou anti ds-DNA a ani s podáváním glukokortikoidů [6].

Práce německých autorů se snažila objasnit vliv metabolismu vitamínu D na denzitu kostního minerálu (BMD) a na kostní metabolismus u pacientů se SLE. Bylo studováno 57 pacientů, 44 žen a 13 mužů průměrného věku 33,9 let. BMD bylo měřeno DXA metodou v oblasti L páteře a krčku stehenní kosti. Biochemické vyšetření kostního metabolismu zahrnovalo měření metabolitů vitamínu D, intaktního parathormonu (PTH), sérové hladiny osteokalcinu, močové exkrece pyridinolinových crosslinků. 25 pacientů mělo hodnoty 25-OH vitamínu D sníženo pod normu. Snížená hladina 25-OH byla statisticky signifikantně asociována s vyšší aktivitou onemocnění. Průměrné hladiny 1,25 OH vitamínu D, PTH, osteokalcinu a močové crosslinky byly v normálním rozmezí. Normální hodnoty BMD mělo 36 pacientů a pouze u 5 pacientů byly hodnoty BMD v pásmu osteoporózy. Nebyla nalezena korelace mezi markery kostní remodelace a hodnotami BMD [9].

Cílem naší práce bylo zhodnocení nálezů DXA (dvouenergieové denzitometrie) u nemocných žen se systémovým lupus erythematosus doplněné o stanovení vybraných laboratorních ukazatelů kostního obratu. Byl sledován vztah denzitometrického nálezu a markerů kostního obratu k délce trvání choroby, užívání kortikoidů, hmotnosti, výšce a věku nemocných, jakož i k aktivitě autoimunitního onemocnění.

Graf 1

Výskyt osteopenie a osteoporózy ve skupině nemocných se SLE



Soubor a metodika

Bylo vyšetřeno celkem 39 žen (průměrný věk $42,5 \pm 15,1$ let) s diagnózou SLE splňující kritéria ACR pro SLE [10], z nichž bylo 20 premenopauzálních (průměrný věk $30,9 \pm 7,0$ let) a 19 postmenopauzálních (průměrný věk $54,8 \pm 10,9$ let). Pacientky s jinou známou sekundární příčinou osteoporózy než základní revmatologické onemocnění a léčba glukokortikoidy, byly z našeho souboru vyloučeny. Výskyt zlomenin od doby diagnózy SLE byl zjišťován dotazníkovou metodou.

Základní charakteristiky souboru nemocných jsou uvedeny v přehledné tabulce 1.

Denzita kostního minerálu byla měřena přístrojem Lunar Prodigy 2003 v oblasti páteře L2–L4, oblasti krčku stehenní kosti a u distálního předloktí. Hodnoty BMD byly vyjádřeny v g/cm^2 a pomocí T skóre. Pro diagnózu osteoporózy byla použita všeobecně akceptovaná kritéria WHO z roku 1994 [11].

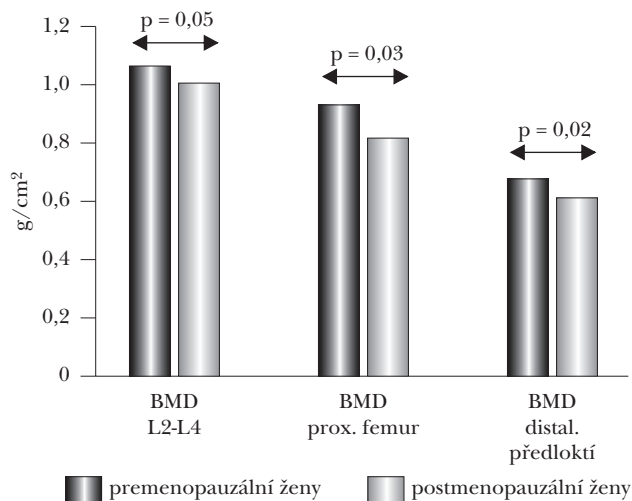
Byly stanoveny markery kostní remodelace DPD – deoxyrydinolin LIA (Siemens Medical, DPC – Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, USA), C terminální telopeptid kolagenu I-ICTP ELISA (Orion Diagnostics, Turku, Finsko), amino-terminalní propeptid prokolagenu typu I-PINP ECLIA (Roche Diagnostics, Mannheim, SRN), osteocalcin ECLIA (Roche Diagnostics, Mannheim, SRN), jejichž normální referenční rozmezí včetně měrných jednotek je uvedeno v tabulce 2.

Statistická analýza získaných dat byla provedena pomocí programu MS EXCELL 2000 s využitím deskriptivní statistiky, analýzy ANOVA a regresní analýzy.

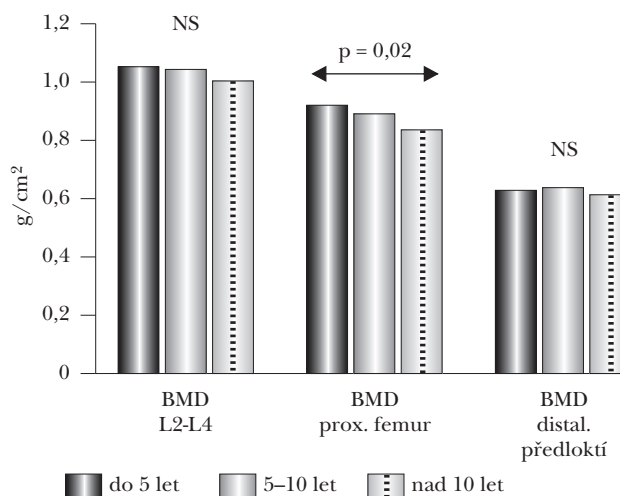
Výsledky

V souboru 39 pacientek se systémovým lupus erythematosides jsme zjistili poměrně výrazný výskyt osteoporózy a osteopenie. V oblasti L2–L4 páteře byla nalezena osteoporóza u 17 % ($n = 7$), osteopenie u 33 % ($n = 14$) nemocných, v oblasti krčku femuru jsme prokázali osteoporózu u 10 % ($n = 4$) nemocných, osteopenii v 33 % ($n = 14$) případů. V oblasti distálního předloktí byla diagnóza osteoporózy stanovena v 12 % ($n = 5$), osteopenie v 36 % ($n = 15$) (viz graf 1). Pokud jsme hodnotili odděleně skupiny premenopauzálních a postmenopauzálních byl výskyt osteoporózy

Graf 2
Porovnání BMD v jednotlivých oblastech u premenopauzálních a postmenopauzálních žen



Graf 3
Porovnání skupin nemocných podle délky trvání onemocnění



Tabulka 1
Základní charakteristiky souboru žen se SLE

Parametr	Celkem	Premenopauzální ženy	Postmenopauzální ženy
Počet	$n = 39$	$n = 20$	$n = 19$
Věk	$42,5 \pm 15,1$	$30,9 \pm 7,0^*$	$54,8 \pm 10,9^*$
Trvání choroby	$7,61 \pm 5,9$	$7,2 \pm 4,9$	$8,2 \pm 6,2$
BMI (kg/m^2)	$24,9 \pm 5,2$	$23,4 \pm 5,2^*$	$26,5 \pm 4,7^*$
SLEDAI	$7,5 \pm 6,0$	$9,8 \pm 6,2^*$	$5,2 \pm 4,8^*$
Užívání glukokortikoidů	$n = 38$ (90 %)	$n = 21$ (95 %)	$n = 17$ (85 %)
Užívání bisfosfonátů	$n = 11$ (26 %)	$n = 3$ (14 %)	$n = 8$ (40 %)
Fraktura v anamneze	$n = 10$ (24 %)	$n = 3$ (14 %)	$n = 7$ (35 %)

* statisticky významný rozdíl mezi hodnotami

u L páteře 9 % (n = 2), resp. 25 % (n = 5), osteopenie 31 % (n = 7), resp. 35 % (n = 8), v oblasti krčku femuru byla nalezena osteoporóza u 4 % (n = 1), resp. 15 % (n = 3), osteopenie 45 % (n = 10), resp. 20 % (n = 4), v oblasti distálního předloktí odpovídal nález osteoporózy 9 % (n = 2), resp. 15 % (n = 3), osteopenie 14 % (n = 3), resp. 60 % (n = 12).

Hodnoty BMD byly ve skupině postmenopauzálních žen statisticky významně nižší v oblasti L páteře ($p = 0,05$), krčku stehenní kosti ($p = 0,03$) a distálního předloktí ($p = 0,03$) než ve skupině žen premenopauzálních (viz graf 2). Pokud jsme nemocné rozdělili do skupin podle délky trvání onemocnění (do 5 let, 5–10 let a více jak 10 let), našli jsme statisticky významné rozdíly BMD jednotlivých skupin pouze v oblasti proximálního konce stehenní kosti ($p = 0,02$) (viz graf 3). Při rozdělení nemocných do skupin podle aktivity choroby (nízká aktivita SLEDAI < 8

a vysoká aktivita SLEDAI ≥ 8) nebyl zjištěn rozdíl v BMD mezi skupinami nemocných s nízkou a vysokou aktivitou onemocnění. Rozdělení nemocných podle anamnestického údaje prodělané zlomeniny v minulosti také nebylo spojeno se statisticky významným rozdílem v BMD v proměřených oblastech. Mezi skupinou nemocných užívajících kortikoidy pět nebo méně let a skupinou užívajících kortikoidy šest nebo více let nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v denzitě kostního minerálu v žádné z proměřených oblastí.

Z markerů osteogeneze byly nalezeny nízké hodnoty osteokalcinu u 31 %, PINP u 14 % nemocných, hodnoty markerů osteoresorpce – DPD/kreatinin byly zvýšeny u 22 %, hladiny ICTP u 29 % nemocných. Skupina žen se sníženými markery osteogeneze měla významně nižší hodnoty BMD v oblasti L páteře: při nízkých hladinách osteokalcinu byl rozdíl v BMD oproti ženám s normálními hodnotami markerů kostní novotvorby signifikantní na 5%, při sníženém PINP na 1% hladině významnosti. Vztah nízkých hodnot markerů osteogeneze a nízké BMD byl potvrzen rovněž v případě denzity proximálního femuru, rozdíl v hodnotách denzity kostního minerálu byl statisticky významný v případě obou osteomarkerů ($p < 0,01$) (graf 4). V případě osteoresorpčních ukazatelů tento vztah nalezen nebyl.

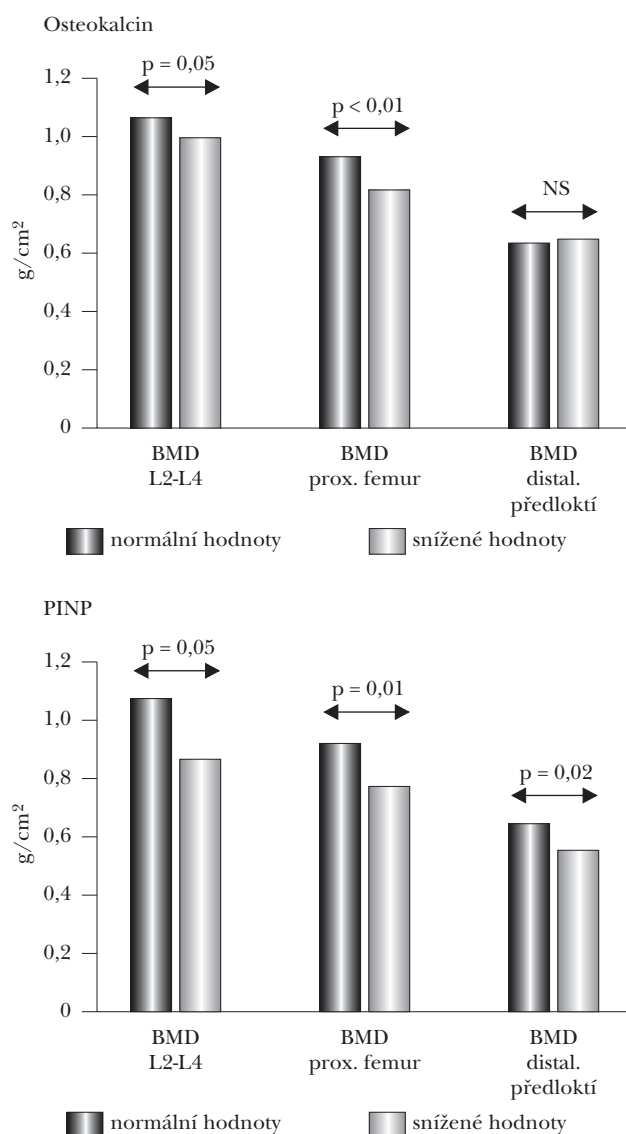
Při rozdělení nemocných do skupin podle aktivity onemocnění dle indexu SLEDAI byl nalezen statisticky významný rozdíl v hladinách ICTP mezi skupinami s nízkou a vysokou aktivitou onemocnění. Hodnoty ostatních markerů kostní remodelace se nelišily při srovnání skupin s vysokou a nízkou aktivitou onemocnění.

Ze stanovených markerů kostní remodelace byla nalezena pozitivní korelace hladiny osteokalcinu s hodnotami BMD v oblasti páteře a krčku stehenní kosti. Ostatní ukazatele kostní remodelace ani hladiny kalcia, fosforu a parathormonu nekorelovaly s hodnotami BMD v žádné z denzitometricky měřených oblastí.

Denzita kostního minerálu ani markery kostní remodelace nevykazovaly statisticky významné korelace s hladinami autoprotilátek anti-dsDNA, C3 či C4 složkou komplementu, sedimentací erytrocytů či s CRP, které byly měřeny jako sérologické parametry aktivity SLE.

Graf 4

Porovnání BMD skupin se sníženými a normálními hodnotami markerů osteogeneze. [osa y BMD (g/cm^2)]



Diskuze

Patogeneze osteoporózy u SLE je multifaktoriální. Podílí se na ni jistou měrou samotná choroba spojená často s významnou systémovou zánětlivou odpovědí a s aktivací působků cytokinové sítě (IL-1, IL-6, TNF alfa), které působí na kost buď přímo či prostřednictvím systému osteoprotegerin/RANKL [12].

Kostní metabolismus je dále negativně ovlivněn přítomností orgánového postižení, zejména postižením funkce ledvin v rámci lupusové nefropatie [13].

Systémové choroby pojiva jsou spojeny často s postižením pohybového systému nemocných se sníženou pohyblivostí a možností fyziologické zátěže či cvičení, tento faktor však u systémového lupus erythematoses není tak významně vyjádřen jako v případě onemocnění postihujících především muskuloskeletální systém (revmatoidní artritida) [14].

Bezesporu jedním z nejvýznamnějších faktorů ztráty kostní hmoty u těchto stavů jsou změny kostního metaboliz-

mu související s léčbou. Glukokortikoidy představují u většiny nemocných terapii první volby, která je podávána dlouhodobě, často doživotně a někdy i ve velmi vysokých dávkách. Rovněž imunosupresivní léky se mohou podílet na manifestaci kostní choroby zejména navozením předčasné menopauzy. Negativní kostní bilanci může dále zhoršovat nutnost dlouhodobé antikoagulační léčby (heparin, warfarin) [15,16] u nemocných se sekundárním antifosfolipidovým syndromem charakterizovaným sklonem k trombózám, arteriálním trombotickým uzávěrům či ke spontánním potratům.

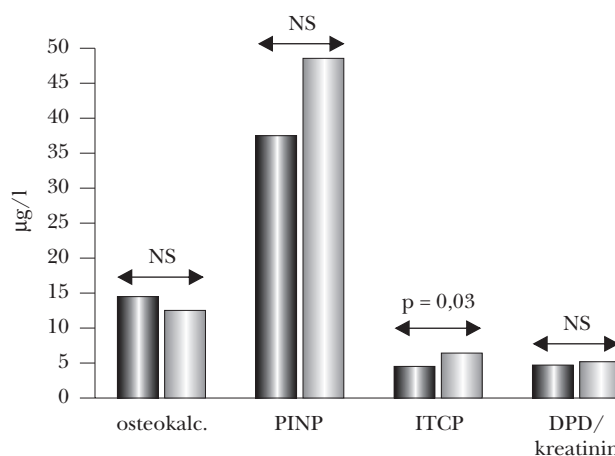
Vysoký výskyt denzitometricky prokázané osteoporózy či osteopenie byl potvrzen rovněž předloženými daty, přičemž nejnižší hodnoty BMD byly zjištěny dle očekávání ve skupině postmenopauzálních žen. Vliv menopauzy je tedy i zde rozhodujícím rizikovým faktorem manifestace osteoporózy. Skutečností, že postmenopauzální ženy vykazovaly vyšší hodnoty BMI (body mass index), jejich autoimunitní choroba byla diagnostikována v pozdějším věku, a konečně i to, že premenopauzální ženy měly významně vyšší aktivitu SLE, se ve sledovaném souboru z hlediska BMD neprojevíly. Doba od diagnózy SLE do denzitometrického vyšetření nebyla statisticky významně odlišná mezi oběma skupinami podle menopauzy. Současným imperativem je provedení kostní denzitometrie bezprostředně pro diagnózu SLE před nasazením glukokortikoidů.

Vztah mezi trváním SLE a poklesem BMD byl významný v oblasti proximálního konce stehenní kosti a samotného krčku stehenní kosti. BMD L páteře a distálního předloktí s délkou trvání onemocnění významně nekorelovaly, což nelze zřejmě zevšeobecnit vzhledem k poměrně nízkým počtům sledovaných nemocných. Pacientky s delším trváním onemocnění jsou vystaveny delší expozici negativních faktorů ze strany onemocnění i z hlediska expozice glukokortikoidům. O převažujícím negativním vlivu podávaných léků na skelet svědčí také absence vztahu mezi aktivitou choroby stanovenou indexem SLEDAI či ECLAM jakož i sérovými ukazateli aktivity SLE a BMD v měřených oblastech. K podobným závěrům dospěli i jiní autoři [3,17].

Hodnoty markerů kostní remodelace jsou průřezovým ukazatelem, který vypovídá o stavu skeletu v časovém okamžiku jejich stanovení. Jejich laboratorní měření je zatíženo mnoha vlivy. Na rozdíl od zjištění Hansena a spol. [8] v předložené studii vykazovalo značné procento pacientek abnormální hodnoty markerů kostní remodelace. Výsledky rovněž poukazují na význam snížených hodnot markerů osteogeneze (osteokalcin a PINP) na predikci nízkých hodnot BMD. Snížení markerů osteogeneze, a s nimi korespondující osteopenie či osteoporóza, může souviset s větší expozicí těchto pacientek glukokortikoidům, které uplatňují svůj nepříznivý vliv na skelet především negativním ovlivněním kostní novotvorby. Současně je třeba zmínit fakt, že ve studovaném souboru nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly ve stanovených hodnotách markerů kostní remodelace mezi skupinami žen léčených a neléčených bisfosfonáty, což lze vysvětlit vlivem bisfosfonátů na kostní resorpci i no-

Graf 5

Porovnání hodnot markerů kostní remodelace u skupin s nízkou (SLEDAI < 8) a s vysokou (SLEDAI ≥ 8) aktivitou SLE podle indexu SLEDAI (osa y hodnoty markerů kostní remodelace µg/l)



Tabulka 2
Markery kostní remodelace

Parametr	Celkem	Premenopauzální ženy	Postmenopauzální ženy	jednotky
Osteokalcin	13,3 ± 7,0	13,2 ± 6,8	13,3 ± 7,5	µg/l
Prokolagen typu I N-terminální peptid [PINP]	43,3 ± 30,1	47,5 ± 34,8	38,8 ± 24,2	µg/l
Telopeptid kolagenu typu I [ICTP]	5,4 ± 2,9	5,7 ± 3,5	5,1 ± 2,0	µg/l
Index DPD/KREA [DPDi]	4,9 ± 2,0	4,9 ± 1,9	4,9 ± 2,2	–

Parametr	normální rozmezí hodnot	jednotky
Osteokalcin	14–42	µg/l
Prokolagen typu I N-terminální peptid [PINP]	15,1–30,1	µg/l
Telopeptid kolagenu typu I [ICTP]	0,3 ± 6	µg/l
Index DPD/KREA [DPDi]	3 ± 7,4	–

votvorbu a rovněž ze statistického hlediska omezenou velikostí souboru.

Ačkoliv, jak už bylo zmíněno, nemocné s vyšší aktivitou onemocnění nevykazovaly významně častěji osteopenii či osteoporózu, byly u nich významně vyšší hodnoty markerů kostní resorpce ICTP. Aktivita onemocnění je spojena s vyššími hladinami prozánětlivých mediátorů, které uplatňují svůj vliv na skelet cestou systému osteoprotegerin-RANKL, tedy cestou vystupňované osteoresorpce [12]. Výše zmíněný náleze je možným důsledkem těchto mechanismů.

Autoři jsou si vědomi limitace předložené práce, ze které nelze dělat závěry z hlediska proporcionálního vlivu jednotlivých faktorů na nízkou BMD u nemocných se systémovými chorobami pojiva vzhledem k relativně menšímu souboru nemocných a vlivu mnoha faktorů na hodnoty markerů kostní remodelace a jejich velkou intraindividuální a interindividuální variabilitu. Nicméně i tak lze za hlavní rizikový faktor označit terapii glukokortikoidy na terénu premorbidně nižší kostní hmoty a časný nástup menopauzy.

Problém osteoporózy chronických zánětlivých neinfekčních chorob léčených glukokortikoidy je velmi závažný, zejména z hlediska značného počtu těchto nemocných, kdy zjištěné případy osteoporózy stále představují bohužel pouze „špičku ledovce“.

V případě nemocných se systémovým lupusem je frekvence zlomenin při srovnání s obecnou populací vysoká a riziko zlomeniny je 4,7x zvýšeno [18]. V současné době již jsou k dispozici léky schopné snížit riziko zlomenin u těchto nemocných, nutné je však na tuto komplikaci zánětlivých onemocnění a jejich léčby myslet, včas osteoporózu diagnostikovat a léčit. Společnost pro metabolická onemocnění skeletu spolu s Českou revmatologickou společností publikovaly v roce 2004 doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy [9], která představují určitý diagnostický a léčebný návod v našich podmínkách. Nicméně v dnešní době se již tato doporučení vyžadují určitou modifikaci z hlediska nových poznatků o patogenezi, stanovení rizika zlomenin u glukokortikoidy indukované osteoporózy, jakož i nových dat ohledně možností její léčby.

Zkratky:

BMD	–	denzita kostního minerálu,
BMI	–	body mass index,
DXA	–	dvoufotonová kostní denzitometrie, „double energy X-ray absorptiometry“,
IL-1	–	interleukin – 1,

IL-6	–	interleukin – 6,
RANKL	–	ligand receptoru aktivatoru nukleárního faktoru kappa B,
SLE	–	systémový lupus erytematoses,
TNF α	–	tumor nekrotizující faktor,
LIA	–	Luminescence immunoassay
ELISA	–	Enzyme-linked immunosorbent assay,
ECLIA	–	Electrochemiluminescence immuno assay.

Literatura

1. Merrel M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955;1:12–32.
2. Forniga F, Moga I, Nolla JM, et al. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995;54:274–276.
3. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, et al. Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2002;21:135–141.
4. Sinigaglia L, Varena M, Binelli L, et al. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol* 1999;26:1280–1284.
5. Rhew EY, Lee C, Eksarko P, et al. Homocysteine, bone mineral density, and fracture risk over 2 years of followup in women with and without systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35(2):230–6. Epub 2008 Jan 15.
6. Kashef S, Saki F, Karamizadeh Z, et al. Bone mineral density in children with systemic lupus erythematosus and juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Saudi Med*. 2007;27(6):427–31.
7. Redlich K, Ziegler S, Kiener HP, et al. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:308–10.
8. Hansen M, Halberg P, Kollerup G, et al. Bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of disease activity and glucocorticoid treatment. *Scand J Rheumatol* 1998;27:197–206.
9. Becker A, Fischer R, Schneider M. Bone density and 25-OH vitamin D serum level in patients with systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol*. 2001;60:352–8.
10. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
11. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137–1141.
12. NE Lane, Q Rehman. Osteoporosis in the rheumatic disease patient. *Lupus* 2002;11:675–679.
13. Di Munno O, Mazzantini M, Delle Sedie A, et al. Risk factors for osteoporosis in female patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(9):724–30.
14. Norimatsu H, Mori S, Kawanishi J, Kaji Y, Li J. Immobilization as the pathogenesis of osteoporosis: experimental and clinical studies. *Osteoporos Int* 1997;7, Suppl 3:S57–62.
15. Carballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med* 1999;159:1750–1756.
16. Shefras J, Farquharson RG. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:171–4.
17. Bhattoa HP, Kiss E, Bettembuk P, Balogh A. Bone mineral density, biochemical markers of bone turnover, and hormonal status in men with SLE. *Rheumatol Intentiona* 2001;21:97–102.
18. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum* 1999;42:882–90.
19. Růžičková O, Bayer M, Pavelka K, Palička V. Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP, Česká revmatologická společnost ČLS JEP. Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatickým onemocněním (Společné stanovisko České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu) *Čes. Revmatol* 2004;12:163–74.

Osteomalácie jako první projev Sjögrenova syndromu

H. CIFERSKÁ¹, P. HORÁK¹, M. SKÁCELOVÁ¹, A. SMRŽOVÁ¹, J. ZADRAŽIL¹

¹III. Interní klinika FN a LF UP Olomouc

SOUHRN

Ciferská H., Horák P., Skácelová M., Smržová A., Zadražil J.: **Osteomalácie jako první projev Sjögrenova syndromu**

Na revmatologickém oddělení byla vyšetřovaná 44letá nemocná s dlouholetou anamnézou muskuloskeletárních bolestí a významným úbytkem kostní denzity. V laboratorním nálezu byla zjištěna vyšší hladina kostní frakce alkalické fosfatázy s normálními hladinami vápníku. Kostní histomorfometrie prokázala přítomnost osteomalácie. U nemocné byla následně zjištěna tubulární acidóza, zvýšené renální ztráty bikarbonátů, glykosurie a aminoacidurie. S jistým časovým odstupem byla stanovena diagnóza primárního Sjögrenova syndromu (Ss) s plně vyjádřenými klinickými a imunologickými nálezy. Sekundární osteomalácie zjištěná u nemocné patřila k vzácné manifestaci Fanconiho syndromu (Fs). Fs patří k méně obvyklým projevům Ss, ale v ojedinělých případech přechází typické glandulární manifestaci Ss. Ss je autoimunitní onemocnění postihující převážně žlázy s exokrinní sekrecí, často bývá asociován s jinými autoimunitními onemocněními. Tíže projevů kolísá od izolovaného sicca syndromu až k těžkým systémovým projevům ve formě vasculitidy, plicního a ledvinového postižení. Latentní nebo manifestní renální tubulární acidóza způsobená autoimunitní tubulointerstiální nefritidou patří k méně častým extraglandulárním projevům choroby. U nemocných se Ss je třeba na tento projev pomýšlet a včasným terapeutickým zásahem zabránit rozvoji osteomalácie či akcelerované osteoporózy.

Klíčová slova: Fanconiho syndrom, Sjögrenův syndrom, osteomalácie, osteoporóza

SUMMARY

Ciferská H., Horák P., Skácelová M., Smržová A., Zadražil J.: **Osteomalacia as the first sign of Sjögren's syndrome**

At the department of rheumatology, a 44-year-old female was examined with a long history of musculoskeletal pain and significant loss of bone mineral density. The laboratory findings showed higher levels of the bone fraction of alkaline phosphatase and normal calcium levels. Bone histomorphometry revealed the presence of osteomalacia. Subsequently, the patient was found to have renal tubular acidosis, increased renal bicarbonate loss, glycosuria and aminoaciduria. Some time later, the diagnosis of primary Sjögren's syndrome (SS) was made, with fully manifested clinical and immunological findings. Secondary osteomalacia diagnosed in the patient was a rare manifestation of Fanconi syndrome. The syndrome is a less common manifestation of SS but occasionally it precedes the typical glandular manifestation of SS. Sjögren's syndrome is an autoimmune disease, mostly affecting exocrine glands and often associated with other autoimmune diseases. Its manifestations vary in severity, from isolated sicca syndrome to severe systemic manifestations in the form of vasculitis and pulmonary and renal involvement. Renal tubular acidosis, either latent or manifested, caused by autoimmune tubulointerstitial nephritis is one of the less frequent extraglandular manifestations of the disease. In Sjögren's syndrome patients, this manifestation should be considered to prevent development of osteomalacia or accelerated osteoporosis by early treatment.

Keywords: Fanconi syndrome, Sjögren's syndrome, osteomalacia, osteoporosis

Osteologický bulletin 2008; 13(2):71-75

Adresa: MUDr. Hana Ciferská, PhD., III. interní klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: hana.ciferska@volny.cz

Došlo do redakce: 1. 4. 2008

Přijato k tisku: 20. 5. 2008

Kazuistika

44letá premenopauzální nemocná s pětiletou anamnézou narůstajících bolestí bederní a hrudní páteře, žeberních chrupavek, pánve a dlouhých kostí dolních končetin, s desetikilogramovým váhovým úbytkem a s výrazně bolestivou chůzí byla přijata k došetření těchto obtíží. Dosud se s ničím dlouhodobě neléčila. Pravidelnou medikací neužívala, nebrala ani hormonální antikoncepci. Výška nemocné byla 164 cm a hmotnost byla 68 kg. Fyzikální vyšetření nepřineslo pozoruhodné nálezy s výjimkou výrazně algické a kolébové chůze („kachní chůze“). V laboratorních nálezech byla zvýšená aktivita alkalické fosfatázy (ALP) s významným zastoupením kostní frakce (ALP 5,29 μ kat/l, kostní- ALP 2,52 μ kat/l, jaterní-ALP 2,0 μ kat/l, střevní ALP 0,56 μ kat/l).

Hladina vápníku (Ca), fosforu (P), celková bílkovina a albuminu byla v normě. Parathormon byl při horní hranici normy dané laboratoří. Hladiny sodíku, draslíku, chlóru byly v normě. Byla prokázána alterace ledvinových funkcí s hodnotou urey 15 mmol/l a kreatininem 182 μ mol/l. Sedimentace erytrocytů byla 55/hodinu při normální hladině CRP. V krevním obraze byla přítomná lehká normocytární anémie (Ery 3,85 $\cdot 10^{12}$ l; Hb 115 g/l; HtK 0,36; MCV 99,1 f/l.)

Dalším zajímavým nálezem byla zjištěná porucha acidobazické rovnováhy s obrazem metabolické acidózy (arteriální astrup: pH 7,26, standardní bikarbonát 12,4 mmol/l, base excess -12 mmol/l, pCO₂ 4,16 kPa pO₂ 12,0 kPa, saturace O₂ 98 %). Neselektivní proteinurie byla 2,64 g/24hodin, odpad Ca byl 3,28 mmol/24 hodin, P 14,4 mmol/24 hod,

chlóru 61 mmol/24 hod. Glomerulární filtrace byla snížena na 48 % a byla prokázána těžší porucha tubulární resorpce (95,6 %).

V moči byla zachycena glykosurie 28 % při opakovaných normoglykemiích a negativním orálním glukozotolerančním testu. V moči nebyla zachycena ketonurie a pH moči bylo 6,5, specifická hmotnost 1 024. V moči byla rovněž nalezena vysoká koncentrace aminokyselin (threoninu, serinu, asparginu, glutaminu, glycinu, citrulinu, valinu, cystinu, leucinu, tyrosinu, histidinu, 3-metyl histidinu, ornitinu). Byla zjištěna přítomnost aktivního močového sedimentu bez průkazu močové infekce.

Na radiogramech hrudníku, páteře, pánve a bérů byla patrná celková poróza skeletu bez patrných Looserových zón přestavby. Nález na nitrohrudních orgánech byl v normě. Kostní denzitometrie nachází demineralizaci skeletu s hodnotou BMD u L1-4 páteře 0,847 g/cm² a T skóre - 2,8, BMD u krčku femuru 0,842 g/cm² s T skóre -1,2, u předloktí T skóre - 1,1 s BMD 0,618 g/cm² (obr. 1). Na scintigrafickém vyšetření skeletu byly nalezeny drobné léze po infrakci V. žebra vlevo a VI. žebra vpravo, jinak bez průkazu eventuálního metastatického procesu. Sonografické vy-

šetření příštítných tělísek bylo v normě. Byla provedena trepanobiopsie s histologickým vyšetřením neodvápňného vzorku kostní tkáně s nálezem osteomalácie středního stupně, bez průkazu depozit aluminia, či známek osteodystrofie při hyperparatyroidizmu. Sonografické vyšetření břicha prokázalo pouze jaterní steatózu, jinak byl nález na nitrobřišních orgánech v normě. Vzhledem k proteinurii, aminoacidurii a glykosurii bylo doplněno bioptické vyšetření ledvin. Zde byla prokázána tubulointerstiální nefritida.

V této fázi byl stav diagnosticky uzavřen jako Fanconioho syndrom při tubulointerstiální nefritidě ve fázi chronické renální nedostatečnosti s rozvojem závažné osteopatie charakteru osteomalácie. Byla zahájena alkalizační terapie perorálními bikarbonáty v dávce 3 g/denně, dále substituce calcium carbonicum a aktivními metabolity vitamínu D. I přes absenci odpovídajících anamnestických údajů či klinických nálezů bylo diferenciatně diagnosticky pátráno po příčině nefropatie. Rozřešení přinesly až výsledky imunologických testů, které prokázaly zvýšená hladiny cirkulujících imunokomplexů a deficit C3 složky komplementu (C3 0,81 g/l), ale zejména silně pozitivní antinukleární protilátky (ANA) a protilátky ENA se silnou pozitivitou anti-Ro

Tabulka 1

Klasifikace Sjögrenova syndromu Americko-evropská revidovaná kritéria
Evropské epidemiologické skupiny

Klasifikační kritéria Sjögrenova syndromu

1. Oční symptomy – pacient musí odpovědět ano aspoň na jednu z následujících otázek

- Měl/a jste denně, trvale nepříjemně suché oči denně více než 3 měsíce?
- Máte přetrvávající pocit písku v očích
- Používáte náhražky slz více než 3x denně

2. Dutina ústní – pacient musí odpovědět ano aspoň na jednu z následujících otázek

- Máte denně pocit suchosti v ústech denně více než 3 měsíce?
- Měl jste nebo míváte opakovaně otoky slinných žláz v dospělosti?
- Zapíjíte často suchá jídla?

3. Oční příznaky – pacient musí mít pozitivní aspoň 1 ze 2 testů

- Schirmerův test pod 5 mm/5 min
- Skóre s bengálskou červení (nad 4 dle skórovacího systému van Bijstervelda)

4. Histopatologie

Fokusové skóre ≥ 1 v materiálu drobné slinné žlázy (fokus je definován jako shluk 50 a více shluků mononukleárních buněk, fokusové skóre definované jako počet fokusů ve 4 mm² glandulární tkáně)

5. Postižení slinných žláz

- Scintigrafie slinných žláz
- Sialografie velké slinné žlázy
- Nestimulovaná sialometrie ($\leq 1,5$ mg/15 min)

6. Protilátky

Protilátky proti SS A (Ro), nebo SS B (La)

Pro diagnózu Sjögrenova syndromu je nezbytné splnění alespoň 4 kritérií, z nichž 1 musí být buď pozitivní biopsie nebo pozitivní protilátky.

Vylučující kritéria – preexistující lymfom, získaný syndrom imunodeficiency (AIDS), sarkoidóza, stav po radioterapii krku a hlavy, graft-versus host reakce, anticholinergní léky.

a anti-La protilátek. Ačkoliv nemocná popírala pocit suchých sliznic, byly provedeny Schirmerův a Škachův test s pozitivním výsledkem (s průkazem nedostatečné sekrece slz i slin). Následná excise bukální sliznice potvrdila histologicky diagnózu Sjögrenova syndromu.

Stávající terapie byla doplněna o prednison v dávce 20 mg denně a azathioprin (100 mg denně). Po této terapii došlo během několika týdnů k normalizaci parametrů acidobazické rovnováhy a poklesu hladin ALP k normálním hodnotám. Snížila se také retence dusíkatých metabolitů, i když laboratorní obraz chronické renální nedostatečnosti přetrvává. Po dvou měsících léčby se výrazným způsobem zmírnily také bolestivost v oblasti dlouhých kostí, pánve, páteře a žeberních chrupavek. Kontrolní denzitometrické vyšetření provedené po 12 měsících prokázalo nárůst kostní hmoty o 5,6 % u bederní páteře a 2,5 % u proximálního femuru.

Diskuze a závěr

Uvedená kazuistika představuje nemocnou s primárním Sjögrenovým syndromem s rozvojem autoimunní intersticiální nefritidy s Fanconio tubulopatií s výraznou renální tubulární acidózou a s negativním dopadem na kostní metabolismus se vznikem osteoporózy a osteomalacie. Ačkoliv kauzální souvislosti vzniku poruchy vycházejí od systémové choroby pojiva až po její konečný důsledek, který představuje v našem případě osteomalacie, je to právě kostní choroba, která je prvním zjištěným klinickým nálezem a kvůli které byl zahájen diagnostický proces.

Sjögrenův syndrom (Ss) je zánětlivě autoimunitní onemocnění postihující především exokrinní žlázy. Dochází k infiltraci žláz lymfocyty a destrukci vlastního parenchymu se snížením exokrinní sekrece. Nejčastěji a nejvíce bývají postiženy slzné a slinné žlázy, ale mohou být postiženy i potní a poševní žlázy, pankreas, hlenové žlázy střev a bronchů. Charakteristickým imunologickým rysem choroby je přítomnost autoprotilátek ANA, anti-Ro (anti-SS-A) a anti-La (anti-SS-B) či revmatoidních faktorů [1,2,3]. (Tabulka 1) Onemocnění se vyskytuje ve dvou formách, a to primární a sekundární. Sekundární Sjögrenův syndrom je spojený s jiným autoimunitním onemocněním například se systémovým lupus erythematoses (SLE) či revmatoidní artritidou (RA) i dalšími jednotkami [4,5,6].

Oční manifestace jsou popisovány jako pocity řezání či cizího tělesa v očích hlavně navečer. Klesá produkce slz a tvoří se hustý vazký sekret ve vnitřním koutku. Absolutní nedostatek slz s neschopností pláče je vzácný. K potvrzení očního nálezu, průkazu snížené slzné sekrece se používá nejčastěji Schirmerův test. Proužek papíru o velikosti 35 x 5 mm se zasune do spojivkového vaku do hloubky 5 mm a sleduje se výška zvlhčení za 5 minut. Pozitivita testu je vlhkost \leq 5mm. Porucha sekrece slin je vnímána jako suchost v ústech často přecházející na hltan a jícen s neschopností příjmu tuhé a suché potravy bez hojného zapíjení. Základnějším vyšetřením je přímá a nepřímá sialometrie (Škachův test), hodnotí se produkce slin za 15 minut, nejprve bez podnětu, poté nemocný žvýká 15 minut parafín a opět se hodnotí objem slin. Nejpřesnější zhodnocení postižení slinných žláz však přináší biopsie bukální sliznice [7]. Nemocní s Ss mají rovněž vyšší riziko vzniku non-Hodgkinských lymfomů, zvláště těch, které vycházejí z B

buněčné linie [8]. Tyto lymfomy jsou většinou neagresivní a z extranodálních lokalizací jsou nejčastěji infiltrovány slinné žlázy, dále pak gastrointestinální trakt, plíce a štítná žláza [9]. Častější je výskyt monoklonální gamapatie nejistého významu a primární makroglobulinemie (m.Waldenström) s průvodní purpurou na dolních končetinách a nebezpečím vzniku hyperviskózního syndromu. Je třeba důsledně sledovat každé náhlé vzniklé zduření slinných žláz, obzvláště pokud je doprovázeno splenomegalií a vymizením specifických protilátek anti-SS A a anti-SS B a zvýšením hodnot monoklonálního imunoglobulinu v séru [10]. Všechny tyto znaky jsou varovným znamením rozvoje zhoubného lymfomu a musí být včas detekovány a zahájena adekvátní chemoterapie.

Renální postižení se vyskytuje zhruba u 5–10 % nemocných, i v tomto případě hraje roli poškození tkáně lymfocytární infiltrace s histologickým obrazem intersticiální nefritidy. Klinicky se může tato porucha projevit jako renální tubulární acidóza, případně jako komplexnější tubulární

Tabulka 2

Systémové manifestace primárního Sjögrenova syndromu

Systémové manifestace primárního Sjögrenova syndromu

Muskuloskeletární projevy

- Artralgie, neerozivní artritida
- Myalgie 60–70 %

Kožní projevy

- Suchá kůže
- Vaskulitida
- Hypergamaglobulinemická purpura 5–10 %

Plicní postižení

- Xerotrachea
- RTG či funkční známky plicního postižení 10–20 %

Gastrointestinální projevy

- Porucha motility jícnu
- Pankreatitida
- Hepatitida 25–60 %

Renální projevy

- Renální tubulární acidosa
- Intersticiální nefritida 5–10 %

Neurologické a psychiatrické projevy

- Periferní neuropatie
- Centrální neuropatie (zvláště V. nervu)
- Postižení CNS
- Deprese, anxieta 22–76 %

Hematologické projevy

- Anémie
- Leukopenie
- Trombocytopenie 6–33 %

Autoimunitní tyreoiditida 35–40 %

Zvětšení lymfatických uzlin, sleziny 15–20 %

Lymfom 5–8 %

syndromy. Může rovněž vést k alteraci ledvinných funkcí a rozvoji chronické renální nedostatečnosti [3]. (Tabulka 2)

Péče o nemocné s Ss vyžaduje multidisciplinární spolupráci, na které se podílí revmatolog, internista, gastroenterolog, oftalmolog a další medicínské obory. Jednou z podmínek úspěšné terapie je důsledná edukace nemocného. Nutná je řádná substituční terapie, zvláště u postižení slzných žláz, kdy je ohrožena integritida oka. Nemocní se Ss mají vyšší riziko vzniku neoplastických stavů, zvláště pak lymfomů [11]. Podpůrné operační zákroky a antibiotická

a antimykotická léčba se používá k léčbě komplikací onemocnění. Systémová manifestace vyžaduje včasný a aktivní přístup dle charakteru a tíže příznaků. Při neviscerálních extraglandulárních projevech, jako jsou artralgie, myalgie, bolesti hlavy a celková slabost se doporučují nesteroidní antirevmatika, salicyláty a nízké dávky glukokortikoidů či antimalarik. U viscerálního postižení (ledviny, plíce, CNS a další) a u doprovázející vaskulitidy je třeba razantnější imunosupresivní terapii. Lékem volby jsou glukokortikoidy. Pro velmi závažná viscerální postižení je s dobrým efektem využíván cyklofosamid, avšak jeho použití je třeba pečlivě zvážit u nemocných s podezřením na lymfom, jelikož by mohl zpozdít řádnou diagnostiku. Využití cyklosporinu A i přes dobrý terapeutický efekt je u nemocných se Ss limitováno nežádoucími účinky ve smyslu zvýšeného rizika renální acidózy a intersticiální nefritidy [12]. Methotrexat (MTX) a azathioprin jsou využívány s dobrým efektem ke stabilizaci stavu a snížení dávky steroidů [4]. (Tabulka 3)

Renální tubulární acidóza se obvykle rozděluje do tří hlavních typů. Proximální tubulární acidóza je spojená s defektní resorpcí bikarbonátů v proximálním tubulu, kdežto distální tubulární acidóza se vyznačuje porušením vylučování vodíkových iontů v distálním tubulu. Třetí typ je pak spjatý s primárním nebo sekundárním hypoalderosteronizmem [13]. Klinickým projevem u obou je metabolická acidóza s nedostatečnou acidifikací moče a kolísající hypokalemíí, která může vést až paralýze [14,15]. Obě formy se vyskytují samostatně a zřídka se mohou vzájemně kombinovat. Fanconiho syndrom je globální funkční porucha proximálního tubulu, která vede k nadměrné exkreci glukózy, aminokyselin, fosfátů, bikarbonátů a dalších látek. Vrozené a získané příčiny Fanconiho syndromu pak shrnuje tabulka 4. [16,17]. Klinické projevy kolísají dle stupně postižení tubulů od metabolické acidózy, iontové dysbalance až k renální insuficienci. Laboratorní vyšetření prokazují aminoacidurii a glykosurii (často při normoglykemii), častým klinickým projevem je i hypofosfatémie podmíněná poruchou resorpce fosfátů, která ve spojení se zvýšenými hladinami parathormonu a sníženými hladinami vitamínu D vede k rozvoji metabolického postižení skeletu [18]. To se projevuje rozvojem osteomalacie, častými frakturami, poruchou

Tabulka 3
Terapie Sjögrenova syndromu

Terapie Sjögrenova syndromu – glandulární projevy

Léčba suché keratokonjunktivitidy

1. Všeobecná opatření a substituční léčba
2. Lokální stimulanty sekrece slz
3. Protektivní bikarbonátové pufovací roztoky
4. Podpůrné operační zákroky (tarzografie, korneální transplantace)

Léčba xerostomie a prevence zubního kazu

1. Hygiena dutiny ústní
2. Léčba sooru
3. Systémová stimulace sekrece slin
4. Substituční terapie umělými slinami

Stimulace sekrece slin

1. Žvýkačky bez cukru
2. Pilokarpin
3. Cervimelin hydrochlorid hydrát
4. Bromhexin p.o.

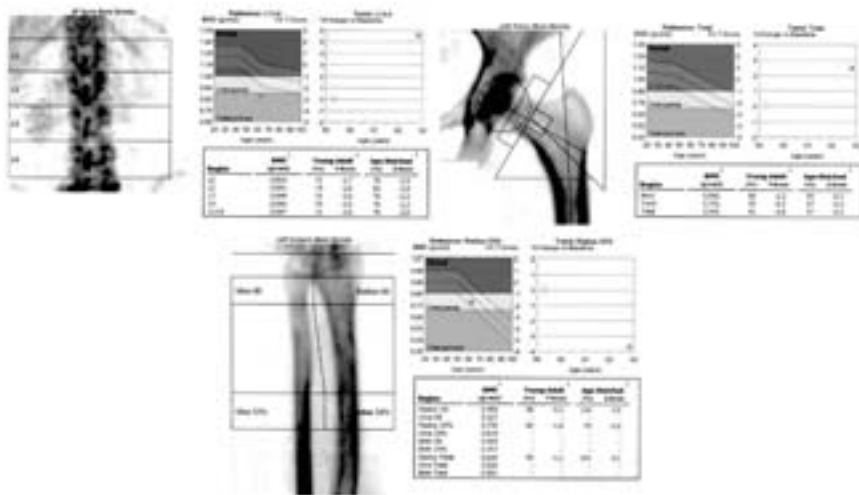
Terapie Sjögrenova syndromu – extraglandulární projevy

1. Nesteroidní antirevmatika
2. Glukokortikoidy 0,5–1 mg/kg
3. MTX 2–10 mg/týdně i.m., p.o., Azathioprin 1–3 mg/kg/den, Hydroxychlorochin 200 mg/den
4. Cyklofosamid p.o 0,5–2 mg/kg, nebo pulsy 8–10 mg/kg i.v.

Tabulka 4
Vrozené a získané příčiny Fanconiho syndromu

Vrozené příčiny	Získané příčiny
Cystinóza	Otrava těžkými kovy: olovo, kadmium
Galaktosemie	Léky cisplatina, gentamicin, azathioprin a další
Vrozená intolerance fruktózy	Sjögrenův syndrom
Tyrozemie typu I.	Dysproteinemie (mnohočetný myelom, nemoc lehkých depozit, amyloidóza a další)
Wilsonova choroba	Nefrotický syndrom
Loweho choroba	Stav po transplantaci ledviny
Glykogenóza typu I.	Mezenchymální tumory
Mitochondriální choroby	
Idiopatická příčina	

Obr. 1
Úvodní denzitometrické vyšetření nemocné



růstu u dětí a akcelerovanou osteoporózou u dospělých. Často jsou přítomny rovněž těžké bolesti skeletu, které bývají často prvním projevem nepoznané sekundární osteomalacie u dospělých. Postižení skeletu často předchází zhoršení ledvinných funkcí a v případě Sjögrenova syndromu (primárního nebo sekundárního) mohou projevy renální tubulární acidózy být prvním projevem tohoto onemocnění před rozvinutím jeho ostatních příznaků. Postižení skeletu projevující se muskuloskeletálními bolestmi pak často bývá jediným subjektivním steskem nemocného, které mohou upozornit na komplexnější příčinu postižení skeletu, jak tomu bylo

nakonec i v prezentované kazuistice [19]. Právě včasná diagnostika s léčbou primární příčiny vede ve většině případů k ústupu subjektivních obtíží a úpravě kostního metabolismu s nárůstem kostní hmoty [11].

Literatura

1. Pavelka K. a kolektiv autorů Farmakoterapie revmatických onemocnění. Grada 2005;291–3.
2. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobson LT et al. Incidence of physician diagnose primary Sjögren's syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:593–6.
3. Vitali C, Bombardiere S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum* 2002;61:554–8.
4. Pavelka K, Rovenský J et al. *Klinická revmatologie Galén* 2003;303–9.

5. Tengner P, Halse AK, Haga HJ et al. Detection of anti-Ro/SSA and anti-LA/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1998;41:2238–48.
6. Talal N Recent developments in the immunology of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheum* 1986;61:76–82.
7. Haga HJ, Hulten B, Bolstad AL et al. Reliability and sensitivity of the diagnostic tests for primary Sjögren's syndrome. *J Rheum* 1999;26:604–8.
8. Zulman J, Jaffe R, Tatal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *New Eng. Med.* 1978;299: 1215–1220.
9. Janin A, Morel P, Quiquandon I, et al: Non-Hodgkin's lymphoma and Sjögren's syndrome: An immunopathological study of 113 patients. *Clin. Exp. Rheum.* 1992;10:565–570.
10. Skopouli F.N, Dafni U, Ioannidis J.P. et al.: Clinical evolution and morbidity and mortality in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;29: 296–304.
11. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:252–61.
12. Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS et al. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: double blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45:732–5.
13. Bagga A, Sinha A Evaluation of renal tubular acidosis. *Indian J Pediatr* 2007;74:679–86.
14. Comer DM, Droogan AG, Young IS Hypokalaemic paralysis precipitated by distal renal tubular acidosis secondary to Sjögren's syndrome. *Ann Clin Biochem* 2008;45:221–5.
15. Kawashima M, Amano T, Morita Y et al. Hypokalaemic paralysis and osteomalacia secondary to renal tubular acidosis in a case with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2006;16:48–51.
16. Barbier O, Jacquillet G, Tauc M et al. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiol* 2005;99:105–10.
17. Teplan V et al. *Praktická nefrologie. 2 zcela přepracované a doplněné vydání Grada.* 2006;314.
18. Kobayashi T, Muto S, Nemoto J et al. Fanconi's syndrome and distal (type 1) renal tubular acidosis in a patient with primary Sjögren's syndrome with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Nephrol* 2006;65:427–32.
19. Yang YS, Peng CH, Sia SK et al. Acquired hypophosphatemia osteomalacia associated with Fanconi's syndrome in Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2007;27:593–7.

Zpráva

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v rámci své snahy o prohloubení osvěty připravil pro zdravotnické pracovníky nový informační zpravodaj „Nežádoucí účinky léčiv“.

Zpravodaj má sloužit k předávání důležitých informací z farmakovigilančního systému, tedy informací o nežádoucích účincích léčiv po jejich uvedení do klinické praxe. Díky rozvoji mezinárodní spolupráce na poli soustavného hodnocení poměru přínosů a rizik léčiv se bude možné prostřednictvím zpravodaje setkávat s novinkami nejen z ČR, ale i Evropské unie a celého světa.

Zpravodaj bude vycházet 2krát až 4krát ročně podle množství aktuálních informací. K dispozici bude v elektronické podobě a to na stránkách SÚKL (www.sukl.cz)

Ze světové literatury

Lancet. 2007;370(9588):657–66.

Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis.

Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A.

Není jasné, zda suplementace kalcie ve středním a vyšším věku opravdu snižuje počty zlomenin. Autoři zhodnotili všechny randomizované studie, v nichž byl vápník samotný nebo v kombinaci s vitamínem D použit k prevenci fraktur nebo ztráty kostní hmoty. Bylo identifikováno 29 validních randomizovaných studií (n = 63 897), jež se zabývaly lidmi nad 50 let věku. Hlavním výstupem všech prací byly zlomeniny všech typů a procentuální změna denzity kostního minerálu. Data byla sjednocena podle modelu náhodného efektu. V pracích, jež měly za cíl sledovat fraktury (17 studií; n = 52 625), došlo při léčbě k poklesu rizika všech zlomenin o 12 % (RR 0,88; 95% CI: 0,83–0,95; p = 0,0004). Studie, zabývající se změnou denzity kostního minerálu (23 prací; n = 41 419), zjistily při terapii pokles ztráty v oblasti kyčle o 0,54 % (0,35–0,73; p < 0,0001) a na páteři o 1,19 % (0,76–1,61; p < 0,0001). Snížení rizika fraktur bylo jednoznačně významnější (24 %) ve studiích s vysokou compliance (p < 0,0001). Léčebný účinek vzrostl s dávkou kalcia nad 1 200 mg (v porovnání s nižšími dávkami p = 0,006) a při podávání vitamínu D v dávce 800 IU nebo více (p = 0,03).

Závěr: Nálezy podporují doporučení podávat ve věku nad 50 let preventivně kalcium a kalcium v kombinaci s vitamínem D. Nejvýhodnější je kalcium v dávce alespoň 1 200 mg a 800 IU vitamínu D.

Bone 2007 Sep;41(3):308–317.

Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy?

Seeman E.

Antiresorptiva naruší remodelační rovnováhu. Potlačí, ale nezruší vznik nových vícebuněčných jednotek (BMU – basic multicellular unit). Remodelace pak pokračuje dokončným novotvorby kostní hmoty v řadě BMU vytvořených ještě před terapií, ale nových resorpčních kavít je méně. Díky tomu klesá porozita kosti i kostní fragilita. Zlepšuje se odolnost kosti a vzniká nová remodelační rovnováha s nižším kostním obratem. Znovu dochází k resorpci kosti, ale vznikajících BMU je méně a v každé z nich je míra resorpce kostní hmoty snížena. Opět samozřejmě dochází ke ztenčení korticalis, zeslabení trabekul a ztrátě jejich konektivity, ovšem již v rámci této nově dosažené rovnováhy. U neléčených jedinců kontrolní skupiny zatím pokračuje rychlý nárůst kostní fragility. Znamená to tedy, že snížení rizika zlomeniny – incidence fraktur mezi nemocnými léčenými antiresorptivy ve vztahu k incidenci zlomenin u kontrol – je výsledkem zpomalení a pouze částečného obnovení kostní fragility. Rozvoj strukturálních abnormalit kostní tkáně je u léčených pacientů na rozdíl od kontrolní skupiny zbržděn. Ačkoli některé morfologické změny mohou být zachyceny vyšetřením denzity kostního minerálu (BMD), mnohé niko-

li. Časný vzestup BMD závisí zejména na míře kostního obratu před léčbou, zatímco pozdější a mírný nárůst BMD je odrazem stupně potlačení remodelace a sekundární mineralizace. Když je před terapií kostní obrat nízký, BMD léčbou příliš nestoupá. Nicméně míra snížení rizika zlomeniny (vůči kontrolní skupině s toutéž základní charakteristikou) se neliší od situace u nemocných s primárně vysokým kostním obratem a větším nárůstem BMD (v porovnání s jejich kontrolami). Malý vzestup BMD při terapii tedy neznamená, že léčba selhala a značný nárůst BMD není důkazem významnějšího poklesu rizika fraktury.

Osteoporos Int. 2008 Mar;19(3):257–68.

Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk – a meta-analysis.

Vestergaard P, Jorgensen NR, Schwarz P, Mosekilde L.

Fluoridy upadly do nelibosti, protože nesnižují riziko zlomenin. Nicméně v této meta-analýze se ukazuje, že nízké dávky fluoridů jsou schopny zlomeniny omezit. Fluorid je vestavěn do kostního minerálu a má na kostní tkáň anabolický vliv. Může však zhoršit biomechanické vlastnosti nově vznikající kostní tkáň. Autoři systematicky prohledali databáze PubMed, Embase a ISI web of Science, což přineslo 2 028 odkazů. Získali 25 validních studií. Denzita kostního minerálu na páteři v nich stoupla o 7,9 % (95% interval spolehlivosti CI: 5,4–10,5 %); v oblasti kyčle o 2,1 % (95% CI: 0,9–3,4 %). Další rozbor ukázal vzestup denzity kostního minerálu na páteři v souvislosti s délkou terapie (5,04 ± 2,16 % za rok léčby). Celkový vliv na riziko vertebrálních (OR = 0,8; 95% CI: 0,5–1,5) i non-vertebrálních zlomenin (OR = 0,8; 95% CI: 0,5–1,4) významný nebyl. Denní dávka > 20 mg ekvivalentu fluoridu také neměla vliv na riziko vertebrálních ani ostatních fraktur (OR = 1,3; 95% CI: 0,8–2,0; OR = 1,5; 95% CI: 0,8–2,8). Ovšem při denní dávce ≤ 20 mg ekvivalentu fluoridu (152 mg monofluorofosfátu/44 mg natriumfluoridu) se již ukázal pokles rizika zlomeniny obratle (OR = 0,3; 95% CI: 0,1–0,9) i ostatních fraktur (OR = 0,5; 95% CI: 0,3–0,8) jako statisticky významný.

Závěr: Léčba fluoridy zvyšuje denzitu kostního minerálu v oblasti páteře i kyčle v závislosti na délce terapie. Celkově nemá vliv na pokles rizika zlomenin. Avšak terapie nízkou dávkou fluoridů (≤ 20 mg/den ekvivalentu fluoridu) je spojena se statisticky významným poklesem rizika fraktury.

Climacteric. 2007 Oct;10(5):381–5.

Is osteoporosis in postmenopausal female patients related to previous pregnancies and/or miscarriages?

Sioka C, Bougias C, Papadopoulos A, Fotopoulos A.

Autoři se zabývali vlivem gravidit a/nebo potratů v osobní anamnéze na kostní zdraví postmenopauzálních žen. Studie se zúčastnilo 81 postmenopauzálních žen (40 s diagnostikovanou osteopenií či osteoporózou a 41 téhož věku bez poklesu denzity kostního minerálu). Byla zpracována jejich anamnéza s ohledem na těhotenství či potraty.

Výsledky: Mezi ženami s jedním, dvěma, třemi či více dětmi a výskytem osteopénie či osteoporózy nebyl statisticky významný rozdíl (p = 0,5363; p = 0,5782; p = 0,0763; p = 0,1931). Podobně dopadl rozbor vztahu mezi stavem

skeletu a jedním, dvěma, třemi či více potraty v osobní anamnéze.

Závěr: Gynekologická anamnéza porodů či potratů (bez ohledu na jejich počet) se u postmenopauzálních žen nejeví rizikovým faktorem pro osteopénii či osteoporózu.

J Clin Endocrinol Metab. 2007 Dec;92(12):4643–9.

Fractures and Bone Mineral Density in Adult Women with 21-Hydroxylase Deficiency.

Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K, Thorén M.

Nemocní s klasickou kongenitální adrenální hyperplázií (CAH) dostávají celoživotní léčbu glukokortikoidy, často v suprafyziologické dávce. Přitom farmakologické dávky kortikoidů již představují riziko rozvoje osteoporózy. Této průřezové studie se zúčastnilo 61 žen ve věku 18–63 let s geneticky verifikovanou diagnózou CAH pro deficit 21-hydroxylázy. 27 z nich mělo CAH se solnou poruchou, 28 prostou virilizací a 6 nemocných neklasickou formu deficitu 21-hydroxylázy. Za kontrolní skupinu posloužilo 61 zdravých žen téhož věku. Provedená vyšetření: anamnéza fraktur; měření denzity kostního minerálu (BMD-celotělová, bederní páteř a krček femoru) metodou DXA (k hodnocení byla použita kritéria WHO pro osteopénii a osteoporózu); ukazatel resorpce kosti v séru – beta C telopeptid (CTX).

Výsledky: Střední dávka glukokortikoidů v ekvivalentech hydrokortisonu činila 16,0 ± 0,9 mg/m². Léčené ženy měly nižší BMD oproti kontrolám na všech posuzovaných místech (p < 0,001). U nemocných CAH ve věku pod 30 let mělo osteopénii 48 % žen vůči 12 % kontrol (p < 0,009). Mezi ženami s CAH nad 30 let věku mělo osteopénii či osteoporózu 73 %, v kontrolní skupině 21 % (p < 0,001). Hodnoty BMD byly u obou klasických forem choroby podobné a nelišily se ve vztahu ke genotypu. CTx klesalo u starších žen. Nemocné měly více zlomenin než kontrolní skupina (p < 0,001). Počet zlomenin obratlů a distálního předloktí byl těsně pod hranicí statistické významnosti (p = 0,058).

Závěr: Ženy s CAH mají nízké BMD a zvýšené riziko zlomenin. Vyžadují denzitometrické monitorování, adekvátní profylaxi a případnou léčbu systémového onemocnění skeletu a optimalizaci dávek glukokortikoidů po ukončení puberty.

Bone. 2008 Jan;42(1):36–42.

Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Benhamou CL, Man Z, Eusebio RA, Beary JF, Burgio DE, Matzkin E, Boonen S.

Perorální léčba risedronátem je účinná v léčbě postmenopauzální osteoporózy při režimu denního či týdenního podávání nebo při dvou následných denních dávkách každý měsíc. V této dvojité zaslepené, multicentrické studii s náhodným výběrem byla porovnána účinnost a bezpečnost risedronátu v perorální jednorázové měsíční dávce 150 mg vůči běžné denní léčbě dávkou 5 mg. 642 náhodně vybraných žen s postmenopauzální osteoporózou užívalo 5 mg risedronátu denně a 650 žen dostávalo 150 mg risedronátu jednou měsíčně (v ostatní dny placebo). Studie probíhala po dva roky. Všechny ženy dodržovaly režim požití tablet na

lačno nejméně třicet minut před snídaní. Hodnocena byla denzita kostního minerálu, laboratorní ukazatele kostního obratu, počty zlomenin a nežádoucí účinky. Primárním výstupem byla změna denzity kostního minerálu v oblasti bederní páteře po jednom roce terapie.

Výsledky: První rok studie dokončilo 538 žen s denní terapií (83,8 %) a 556 pacientek s měsíční léčbou (85,5 %). Průměrný vzestup denzity kostního minerálu na bederní páteři byl 3,4% (95% CI: 3,03–3,82%) u denní terapie a 3,5 % (95% CI: 3,15–3,93 %) u měsíčního podávání. Rozdíl mezi skupinami činil –0,1 % (95% CI: –0,51–0,27 %). Změny denzity kostního minerálu v oblasti kyčle (celkový proximální femur, krček, trochanter) byly v obou skupinách také podobné stejně jako změny biochemických ukazatelů kostního obratu. Nelišil se ani výskyt nežádoucích účinků, vedoucích k přerušení terapie a nežádoucích účinků ve vztahu k zažívacímu traktu. Oba způsoby léčby nemocné dobře snášely, při denním podávání ukončilo terapii pro nežádoucí účinky 9,5 % sledovaných, při měsíčním režimu 8,6 %.

Závěr: Risedronát podávaný v dávce 150 mg per os jednou měsíčně je stejně účinný a bezpečný jako denní léčba dávkou 5 mg. Představuje vhodnou alternativu pro nemocné, jež preferují podávání jednou měsíčně.

Ann Rheum Dis. 2007 Dec 7 [Epub ahead of print] – zatím pouze v elektronické podobě

High bone turnover is associated with accelerated bone loss but not with increased fracture risk in men aged 50 and over – prospective MINOS study.

Szulc P, Montella A, Delmas PD.

Zatím mnoho nevíme o vztahu ukazatelů kostního obratu ke ztrátě kostní hmoty a riziku zlomenin u mužů. Není znám ani morfologický podklad takových vztahů. Vznikla tedy prospektivní 7,5letá studie, sledující 723 mužů ve věku 50–85 let. Na počátku byla všem vyšetřena plazmatická koncentrace osteokalcinu, kostního izoenzymu ALP, N-terminálního propeptidu prokolagenu I. typu, C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu (beta CTx-I) a exkrece deoxy-pyridinolinu a beta-CTx-I do moči. Každých 18 měsíců podstoupili účastníci denzitometrické vyšetření (DXA bederní páteře, oblasti kyčle, distálního předloktí a celotělová) a byly zaznamenány všechny fraktury.

Výsledky: Vzestup ukazatelů kostního obratu souvisel s rychlejší ztrátou kostní hmoty na trochanteru, v distálním předloktí a s poklesem celotělové denzity kostního minerálu. Zvýšení kostního izoenzymu ALP a beta CTx-I má vztah k rychlejšímu úbytku endostálního kostního minerálu na distálním předloktí. Hodnoty ukazatelů kostního minerálu nekorelují s periostálním nárůstem. Jsou sice významně spjaty se ztrátou kostního minerálu, ale jejich prediktivní hodnota je malá. Nelze podle nich přepovědět výskyt fraktur.

Závěry: U mužů starších padesáti let je urychlení kostního obratu spojeno s vyšší ztrátou kostního minerálu na endostu. Laboratorní ukazatele kostního obratu u nich nelze v klinické praxi použít k predikci ztrát kostní hmoty ani zlomenin.

Am J Clin Nutr. 2008 Jan;87(1):175–80.

Chocolate consumption and bone density in older women. Hodgson JM, Devine A, Burke V, Dick IM, Prince RL.

Stav výživy je jeden z důležitých faktorů vývoje a udržení struktury kosti a prevence osteoporózy s následnými zlomeninami. Význam čokolády v tomto ohledu ještě nikdo nezkoumal. Autoři náhodně vybrali ženy ve věku 70–85 let (n = 1 460), jež se posléze zúčastnily kontrolované studie rizika zlomeniny při suplementaci kalcie. Byla provedena průřezová analýza u 1 001 těchto žen. Všechny podstoupily měření denzity kostního minerálu pomocí dvouenergievé rtg absorpciometrie, periferní počítačové tomografie a kvantitativní ultrasonometrie. Data o příjmu čokolády byla pořízena dotazníkem a shrnuta do tří kategorií: < 1krát týdně, 1–6krát týdně, ≥ 1krát denně.

Výsledky: Častější požívání čokolády mělo lineární vztah k nižší denzitě kostního minerálu (p < 0,05). Denní konzumace čokolády byla v porovnání s příjmem méně než jednou týdně spojena s o 3,1 % nižší celotělovou kostní minerální denzitou. Podobně vyšly denzitometrické nálezy v oblasti kyčle, krčku femoru, tibie a patní kosti a posouzení odolnosti kosti na tibii a calcaneu (p < 0,05).

Závěr: Starší ženy, jež denně požívají čokoládu, mají zřejmě nižší kostní minerální denzitu a nižší mechanickou odolnost kosti. Pozorování bude třeba ověřit dalšími studiemi.

Am J Clin Nutr. 2008 Jan;87(1):136–41.

Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey.

Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, Wilson PW, Tangpricha V.

V USA je vysoká prevalence deficitu vitamínu D i hypertenze. Řada prací naznačuje, že nedostatek vitamínu D může se vzestupem krevního tlaku souviset. Pomocí dat z třetího National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1992) se autoři snažili nalézt vztah mezi plazmatickou koncentrací vitamínu D a výškou systolického krevního tlaku (SBP). Naměřené hodnoty krevního tlaku byly rozděleny do pěti kategorií, šestá kategorie odlišila osoby s normálním SBP (< 110 mm Hg) od jedinců s hraničním SBP (110–119 mm Hg). Pomocí metody lineární regrese byl sledován vztah mezi vitamínem D, krevním tlakem a věkem.

Výsledky: Nižší koncentrace 25/OH/D u osob kavkazské etnické skupiny souvisely s vyšší kategorií krevního tlaku (p < 0,001), ncméně po zařazení věku jako dalšího faktoru již tento vztah nebyl statisticky významný. Plazmatické koncentrace 25/OH/D nad 80 nmol/l vedly ke snížení s věkem souvisejícího vzestupu SBP o 20 % v porovnání s účastníky, kteří měli koncentrace kalcidiolu pod 50 nmol/l (p < 0,001).

Závěr: V USA mezi jedinci kavkazské etnické skupiny s normotenzí hodnota systolického krevního tlaku negativně koreluje s plazmatickou koncentrací vitamínu D. K úvaze se nabízí možnost suplementace vitamínem D jako prostředku ke snížení systolického krevního tlaku u osob s rizikem hypertenze.

Ann Pharmacother. 2008 Mar;42(3):375–86.

Clinical Risk Factors for Fracture in Postmenopausal Osteoporotic Women: A Review of the Recent Literature (March).

Lafleur J, McAdam-Marx C, Kirkness C, Brixner DI.

Autoři zhodnotili publikace z poslední doby, týkající se postmenopauzální osteoporózy, ve vztahu k věku, hmotnosti či body mass indexu (BMI), denzitě kostního minerálu (BMD), rodinné anamnéze a osobní anamnéze fraktur u zčástněných osob.

Zdroj dat: Databáze Medline (1995–30. 6. 2007), všechny publikace o rizikových faktorech zlomenin u postmenopauzální osteoporózy.

Výběr: Kohortové studie, kontrolované studie a metaanalýzy, mající za primární výstup hodnocení fraktur, pokud se zabývaly určením alespoň jednoho z pěti vybraných rizikových faktorů u postmenopauzálních žen nebo pokud riziko bylo stratifikováno podle věku a pohlaví. Ze 313 prací sledujících výskyt zlomenin 245 nehodnotilo uvedené klinické rizikové faktory a/nebo se nezabývalo postmenopauzální populací.

Zpracování údajů: V 68 zařazených studiích bylo riziko fraktury spojené s klinickými faktory vysoké a významné. Předchozí zlomeniny významně předurčují frakury následné a zvyšují jejich riziko výskytu až 18x. Každá standardní odchylka, o níž je snížena BMD pod normální referenční meze, znamená vzestup rizika zlomeniny až 4x. Osteoporotická fraktura u matky zvyšuje riziko 1,3–2,9x. Vlivem věku (stratifikace po pěti letech) stoupá riziko 1,2–2,0x; nízká hmotnost či BMI zvýší riziko zlomeniny 0,5–3,0x.

Závěry: Diagnóza osteoporózy vychází z určení nízké hodnoty BMD, avšak přítomnost klinických rizikových faktorů je pro určení rizika zlomeniny u žen s postmenopauzální osteoporózou nesmírně důležitá.

Am J Clin Nutr. 2008 Feb;87(2):455–62.**Calcium supplementation and bone mineral accretion in adolescent girls: an 18-mo randomized controlled trial with 2-y follow-up.****Lambert HL, Eastell R, Karnik K, Russell JM, Barker ME.**

V nedávné době publikované metaanalýzy poněkud zpochybnily tvrzení, že suplementace kalciumem u dětí zlepšuje denzitu kostního minerálu v oblasti páteře a kyčle. Autoři použili současně možnosti hodnocení kostní hmoty (dvouenergií rtg absorpciometrií a čtyři ukazatele kostního obratu) k posouzení, zda dívky s nízkým příjmem kalcia získají na suplementaci rozpustnou formou vápníku (kalcium citrát malát v ovocném nápoji). Studie byla organizována jako 18měsíční podávání vápníku (792 mg/den) s dvouletým následným sledováním po ukončení suplementace. Zúčastnilo se 96 náhodně vybraných dívek průměrného věku 12 let s nízkým příjmem kalcia (průměrně 636 mg/den). Hlavními sledovanými parametry byly změny

obsahu minerálu (BMC, celotělové, bederní páteř, kyčel) během suplementace a dva roky poté. Druhotnými výstupy byly změny denzity kostního minerálu (BMD) a laboratorních ukazatelů kostního obratu.

Výsledky: Léčená děvčata průměrně získala navíc 555 mg kalcia denně. Oproti kontrolní skupině byl během 18 měsíců zaznamenán významný ($p < 0,05$) vzestup BMC na sledovaných místech kromě kyčle. Nárůst BMD dosáhl statistické významnosti ($p < 0,05$) na všech měřených místech a koncentrace ukazatelů kostní resorpce a parathormonu v porovnání s kontrolní skupinou klesala ($p < 0,01$). Po 42 měsících však již zvýšení BMC a BMD ani rozdíly v laboratorních markerech nebyly patrné.

Závěry: Suplementace kalciumem podporuje nárůst kostního minerálu u pubertálních dívek, ale účinek je krátkodobý. Dodaný vápník pravděpodobně ztlumí kostní obrat, který se po vysazení suplementace vrací zpět.

Osteoporos Int. 2008 Feb 7 [Epub ahead of print] – zatím pouze v elektronické podobě

Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women.**Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van Os S, Nijland EA.**

Jak tibolon (selektivní regulátor estrogenní aktivity ve tkáni), tak raloxifen (selektivní modulátor estrogenních receptorů) je schopen zabránit postmenopauzální ztrátě kostní hmoty. Srovnávací studie účinku obou látek však dosud neproběhla. Autoři připravili dvojité zaslepenou studii s náhodným výběrem u postmenopauzálních žen s osteopenií ve věku 60–79 let. Byly porovnávány účinky denní dávky 1,25 mg tibolonu a 60 mg raloxifenu, podávaného po dva roky, a denzitu kostního minerálu (BMD). Z laboratorních ukazatelů kostního obratu organizátoři vybrali sérový osteokalcin a C-terminální telopeptid kolagenu I. typu.

Výsledky: Zúčastnilo se celkem 308 žen. Oba typy terapie vedly k významnému vzestupu BMD bederní páteře, nicméně účinky tibolonu byly v tomto ohledu daleko výraznější (po roce 2,2% versus 1,2%; $p < 0,01$; po druhém roce 3,8% versus 2,1%; $p < 0,001$). Po dvou letech léčby byl také významný rozdíl ve prospěch tibolonu v BMD kyčle ($p < 0,05$). Při obou typech terapie významně klesaly plazmatické koncentrace C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu i osteokalcinu.

Závěry: Tibolon v dáce 1,25 mg denně podávaný po dva roky brání ztrátě kostní hmoty u postmenopauzálních žen a jeho podávání vede k vyššímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře a kyčle, nežli je tomu u raloxifenu.

Pokyny pro autory

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

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

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

Zpracování rukopisu

Rukopis zasílejte redakci ve třech exemplářích. Po jeho recenzi a přijetí bude požadována jeho elektronická verze v některém ze standardních textových editorů, předaná elektronickou poštou nebo na příslušném médiu. To opatříte jménem autora (autorů) a názvem příspěvku. Při psaní rukopisu na počítači je třeba psát řádky plynule (tzv. „nekonečný řádek“), tzn. klávesu ENTER stisknout pouze na konci každého odstavce. Rozlišujte znaky I (malé I) a 1 (jedna), O (velké O) a 0 (nula).

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

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

Souhrn je v současné době důležitou součástí sdělení, je obvykle jedinou informací o obsahu práce, která se ukládá do elektronických databází. Proto je třeba, aby byl při zachování stručnosti co nejvýstižnější. Originální práce mají být členěny do následujících kapitol:

Úvod – Materiál a metodika – Výsledky – Diskuze – Závěr.

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

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

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

Příklady:

Článek v časopise:

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

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

Monografie:

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

Kapitola z monografie:

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

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

Příspěvky zasílejte na adresu redakce:

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