

Monitorování změn kostní denzity pomocí matematického modelu resorpce a novotvorby kosti

I. ŽOFKOVÁ, M. HILL

Endokrinologický ústav, Praha

SOUHRN

Žofková I., Hill M.: **Monitorování změn kostní denzity pomocí matematického modelu resorpce a novotvorby kosti.**

Autoři navrhuji způsob vyhodnocování vlivu faktorů vnitřního a zevního prostředí a jejich kombinací a vlivu léčby na kostní denzitu a predikci rizika vzniku osteoporózy pomocí matematického modelu resorpce a novotvorby kosti. Navrhují také sestavení počítačových programů, které by na základě provedených vyhodnocení a z nich vyplývajících poznatků určovaly optimální způsob prevence a léčby každého individuálního jedince.

Klíčová slova: resorpce kosti – novotvorba kosti – matematický model remodelace – genetika – hormonální homeostáza – zevní prostředí – osteoporóza.

SUMMARY

Žofková I., Hill M.: **Monitoring changes in bone density using a mathematical model of bone resorption and remodelling.**

The authors suggest a method to assess the impact of factors of the inner and external environment and their combinations and the effect of treatment on bone density, as also to predict the risk of osteoporosis using a mathematical model of bone resorption and remodelling. They also suggest the elaboration of software, which on the basis of evaluation and its findings would propose the best possible prevention and treatment for each individual patient.

Keywords: bone resorption – bone neoformation – mathematical model of remodelling – genetics – hormonal homeostasis – external environment – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2003;(2):44–46

Adresa: doc. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, e-mail: izofko@endo.cz

Došlo do redakce: 28. 4. 2003

Osteoporóza patří do skupiny chorob, které nejen že svými důsledky velmi významně zhoršují kvalitu života naší populace, zejména v jejím pokročilejším věku, ale svými náklady na léčbu a odstraňování jejích důsledků náleží do skupiny nejzávažnějších chorob. Přitom procento populace postižené osteoporózou neustále narůstá. Proto je prevenci osteoporózy třeba věnovat výrazně více pozornosti než dosud.

V současné době je již k dispozici velké množství studií, z jejichž závěrů lze čerpat mnohé poznatky a zkušenosti, využitelné v účinné prevenci a léčbě osteoporózy. Je však třeba také konstatovat, že dosud chybí ucelenější a systematictější poznatky, do jaké míry ty které faktory a zejména pak jejich vzájemné interakce ovlivňují resorpci a novotvorbu kosti. Jde o poznatky, z nichž by bylo možno pro každého konkrétního jedince fundovaně stanovit optimální způsob prevence a případné léčby osteoporózy.

Předkládaný článek je návrhem postupu, který by přispěl ke komplexnějšímu chápání patogeneze osteoporózy a tedy i k její prevenci a léčbě. Jednou z možností je kvantifikace stavu kostní denzity a jejích změn v čase pomocí matematického modelu resorpce a novotvorby kosti.

Návrh matematického modelu závislosti BMD = f (A)

Normální (standardizovaná) závislost kostní denzity na věku BMD = f (A) (obrázek 1), kde BMD (bone mineral density) v g/cm² značí hustotu sledované lokality kosti a A (age) – věk v letech, byla odvozena z hodnot velkého počtu jedinců zdravé populace vyšetřené v Osteocentru Vojenské nemocnice ve Střešovicích. Je běžně užívána k vyhledávání osob s nízkou hodnotou kostní hmoty. Závislost je určena pomocí grafu, jehož nevýhodou je poměrně

malá přesnost výsledku. Zásadně by bylo možno použít i tabulky, z níž by pro určitý věk bylo možno nalézt příslušnou hodnotu BMD. Nevýhodou odečtu z tabulky je rovněž určitá nepřesnost a náročnost způsobená potřebou interpolace hodnot BMD pro netabulované hodnoty A.

Další možností je využití analytického výrazu pro libovolné hodnoty A s libovolnou požadovanou přesností (například s použitím počítače), a to zavedením matematického modelu závislosti BMD = f (A), např. ve tvaru

$$BMD = K1 \cdot (1 - e^{-(A + 0,75)/K2}) - K3 \cdot (A + 0,75)^2.$$

Význam konstant K1, K2, K3 v námi zavedeném modelu je též patrný z obrázku 1 a je následující: K1 je hodnota parametru BMD charakterizující novotvorbu kosti, K2 je časová konstanta novotvorby kosti, K3 je konstanta, charakterizující rychlost resorpce kosti, probíhající současně s její novotvorbou, $e = 2,71828$ je iracionální, tzv. Eulerovo přirozené číslo, které je základem přirozených logaritmů a je užíváno u matematických modelů většiny dynamických procesů z oblasti biologie i techniky.

Průběhy závislosti BMD = f (A) jsou různé nejen pro jednotlivé kostní lokality, například pro bederní páteř nebo kyčel, ale i pro muže, ženy a jedince z různých geografických prostředí nebo různých ras. Proto při užívání konstant K1, K2, K3 našeho matematického modelu musíme vždy uvádět nejen pro jaké pohlaví, jakou lokalitu kosti, jakou rasu a jaké geografické prostředí uváděné konstanty platí, ale také, zda se jedná o závislost standardizovanou, zobecněnou z průměrných naměřených hodnot u vybraného vzorku populace, nebo o závislost individuální, platnou výhradně pro konkrétního jedince.

Standardizovaná závislost pro středoevropskou populaci je obecně známa a lze ji uvádět buď formou grafu nebo tabulky a nyní tře-

ba i výše uvedeným analytickým výrazem. Například pro bederní páteř žen středoevropské populace v modelu $BMDS = f(A)$ platí následující hodnoty konstant: $K1 = K1S = 1,108$, $K2 = K2S = 7,474$, $K3 = K3S = 0,0000488$. Vzhledem k tomu, že náš model má 3 konstanty $K1$, $K2$, $K3$, musíme pro stanovení jejich hodnot pro individuální závislost konkrétního jedince mít k dispozici tři naměřené hodnoty $M2$, $M1$, $M0$ BMD, například: pro $A2 = 40,926$ let $M2 = 1,021$ g/cm², pro $A1 = 42,793$ let $M1 = 1,010$ g/cm² a pro $A0 = 44,548$ let $M0 = 0,999$ g/cm². Z těchto hodnot můžeme pro daného jedince stanovit hodnoty konstant matematického modelu jeho individuální závislosti $BMDI = f(A)$: $K1 = K1I = 1,154$, $K2 = K2I = 7,264$, $K3 = K3I = 0,0000745$.

Pomocí tohoto modelu můžeme pro danou osobu ze tří naměřených hodnot BMD stanovit pravděpodobný průběh jeho individuální závislosti $BMDI = f(A)$, včetně odhadovaných hodnot pro jeho libovolný budoucí věk. Pro prve uvedený případ lze například pro AF (forecast) = 46,000 let předpovídat $BMDI = 0,989$ g/cm².

Samozřejmě, že odhadované hodnoty lze pak užívat jen s výhradami, neboť nemohou respektovat pozdější vstup nejruznějších faktorů, jako jsou změna životních podmínek, životosprávy a způsobu života nebo přidružených chorob.

Diagnostika osteoporózy

S využitím zavedeného matematického modelu závislosti $BMD = f(A)$ můžeme každý okamžitý stav pacienta z hlediska rizika osteoporózy poměrně velmi přesně a s velkou rozlišovací schopností kvantifikovat, a to pomocí následujících parametrů:

BMS – bone mass status značí stav kostní masy při posledním měření BMD,

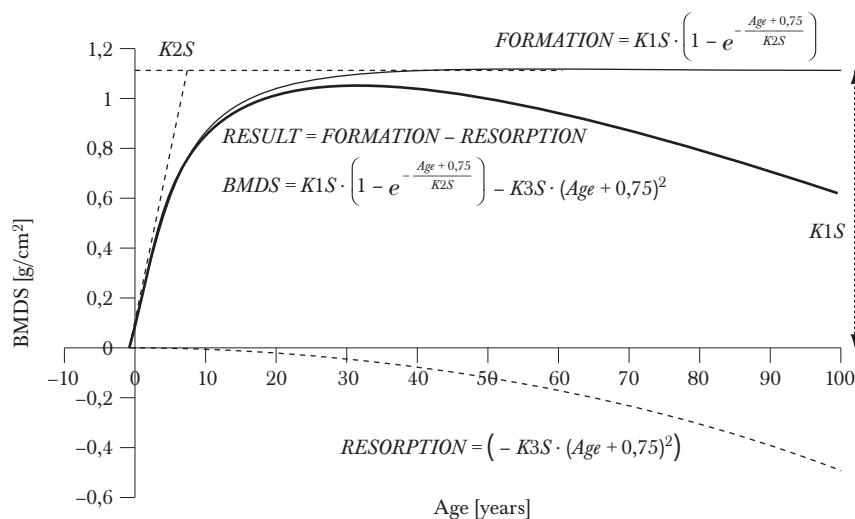
BMT – bone mass trend vývojový trend kostní masy stanovený pomocí dvou opakovaných posledních měření BMD, provedených v rozmezí 18–30 měsíců,

BMR – bone mass reverse zvrát vývoje kostní masy stanovený pomocí tří opakovaných měření BMD postupně v rozmezí 18–30 měsíců mezi dvěma měřeními a

ACP – age critical point věkový kritický bod, stanovený opět ze tří postupně opakovaných měření BMD.

Význam uvedených parametrů je vysvětlen na obrázku 2, kde jsou znázorněny průběhy standardizované závislosti $BMDS = f(A)$ a individuální závislosti $BMDI = f(A)$, odvozené z měření BMD na páteři vybraného pacienta. Hodnota $A0$ znamená věk pacienta, ve kterém bylo provedeno poslední aktuální měření BMD. Hodnoty $A1$, $A2$ atd. je věk vyšetřované osoby, v němž byla provedena předchozí měření BMD proti toku času s naměřenými hodnotami $M0$,

Obr. 1
Standardizovaný průběh závislosti $BMDS = f(A)$ v oblasti bederní páteře u žen středoevropské populace



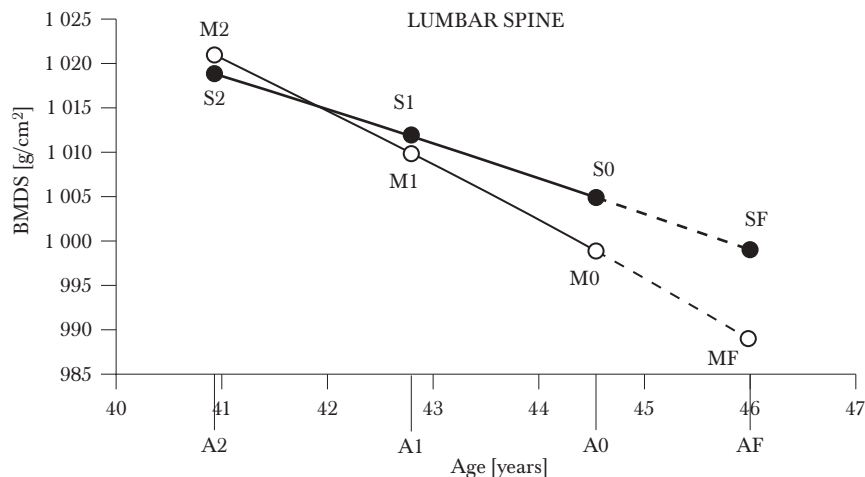
A: věk v letech

K1S: hodnota BMD charakterizující novotvorbu kosti v g/cm²

K2S: časová konstanta novotvorby kosti v letech

K3S: konstanta charakterizující rychlost úbytku kosti v g/cm²

Obr. 2
Porovnání standardního a individuálního průběhu závislosti $BMD = f(A)$



BMD: hodnota kostní denzity v g/cm²

A: věk v letech

A0: věk v letech při posledním měření BMD

A1: věk v letech při předposledním měření BMD

A2: věk v letech při předpředposledním měření BMD

S0: standardizovaná hodnota BMD pro věk $A0$ v g/cm²

S1: standardizovaná hodnota BMD pro věk $A1$ v g/cm²

S2: standardizovaná hodnota pro věk $A2$ v g/cm²

M0: hodnota BMD naměřená ve věku $A0$ v g/cm²

M1: hodnota BMD naměřená ve věku $A1$ v g/cm²

M2: hodnota BMD naměřená ve věku $A2$ v g/cm²

AF: věk v letech, pro nějž je předpovídána hodnota BMD

SF: standardizovaná hodnota BMD pro věk AF v g/cm²

MF: předpovídaná hodnota BMD pro věk AF v g/cm²

M1, M2 atd. Hodnoty S0, S1, S2 atd. značí příslušné standardizované hodnoty BMD opět k příslušnému věku A0, A1 a A2.

BMS je definován jako rozdíl $BMS = M0 - S0$. Je-li hodnota BMS větší než +0,2 pokládáme stav kosti za optimální, v mezích +0,2 až -0,2 za normální a pro BMS menší než -0,2 za varovný.

BMT je definován výrazem $BMT = (DM-DS)/(A0-A1) = (M0 - M1 - (S0 - S1))/(A0 - A1)$. Je-li tato hodnota kladná, hodnotíme stav jako pozitivní, resp. příznivý, v opačném případě jako negativní.

$BMR = (M0 - M1)/(A0 - A1) - (M1 - M2)/(A1 - A2)$ určuje, zda a jak se BMT s přibývajícím věkem zhoršuje (hodnoty záporné) či zlepšuje (hodnoty kladné).

ACP je věk, ve kterém hodnota BMS klesla nebo se na základě dosavadního průběhu závislosti $BMD = f(A)$ předpokládá, že klesne pod hodnotu -0,2. Hodnotu ACP proto vypočteme jako věk, ve kterém $BMDI - BMDS = -0,2$. Pro náš výše uvedený případ vychází hodnota $ACP = 97,087$, to znamená, že nebezpečí osteoporózy u tohoto jedince je zatím ještě velmi vzdálené.

Prevence a léčba osteoporózy

Abychom pro konkrétního pacienta s určitým genetickým vybavením a stavem vnitřního prostředí, obklopeném určitým zevním prostředím mohli stanovit co nejoptimálnější způsob prevence, případně i léčby osteoporózy, museli bychom velmi přesně, a to i kvantitativně, znát důsledky změn způsobovaných jednotlivými faktory ovlivňujícími kvalitu kosti a jejich kombinacemi. Po získání informací o vnitřním a zevním prostředí (hormonální homeostáza, genetická výbava, výživa, životní styl) by pak již nemělo být obtížné sestavit počítačové programy tak, aby počítač po zadání všech základních údajů o pacientovi sestavil i několik alternativních doporučení, co se týče životních podmínek a životosprávy, které by měly vést k co nejoptimálnějšímu usměrnění průběhu $BMD = f(A)$. Zatímco možnost změn v genetickém vybavení pacientů není zatím prakticky realizovatelná, nezbyvá než spoléhat na úpravu zevních faktorů a farmakologickou intervenci jako na

zatím jediné možné způsoby účinné prevence a léčby osteoporózy.

Návrh projektu řešícího otázku vlivu zevního prostředí na kostní denzitu

Při vyhodnocování BMD je možno u většího populačního celku (popřípadě ve spolupráci s několika osteologickými pracovišti) získat řadu informací, které jinak nebývají dostatečně využity. Cílem navrhovaného výzkumu by mělo být systematické a komplexní sledování závislostí parametrů BMS, BMT, BMR a ACP na jednotlivých faktorech zevního a vnitřního prostředí (výživa, životospráva, genetický kód a hormonální homeostáza) a jejich kombinacích, a to v různých věkových skupinách a u různého pohlaví, jež by byly kódovány znaky například typu XYZV, kde X by značilo pohlaví, Y měřenou lokalitu kosti, Z způsob léčby osteoporózy a V věkovou skupinu (do 21 let, 21–32 let, 32–44 let, 44–56 let, 56–68 let a nad 68 let). Výzkum by byl prováděn na základě informací získaných z formulářů, které by vyplňovali pacienti při každém měření BMD. Předpokládá se, že chyba daná subjektivním postojem k jednotlivým bodům by byla korigována vyšším počtem zpracovávaných dat.

Závěrem

Byl předložen návrh matematického modelu kostní remodelace a jeho využití při vyhledávání osob s pozdějším rizikem vzniku osteoporózy. Očekáváme, že analýza vztahů zevního a vnitřního prostředí ke kostní denzitě pomůže zodpovědět některé otázky patogeneze tohoto epidemiologicky závažného onemocnění, jeho prevence a léčby.

Poděkování: Práce byla finančně podpořena výzkumným záměrem č. 00000023761 MZ České republiky. Autoři děkují ing. Jaroslavu Feytisovi, CSc., za sestavení matematického modelu kostní remodelace.

Literatura u autorky.