

Vplyv Transfer faktoru na biochemické ukazovatele kostného obratu a kostnú minerálnu densitu u ovariektomovaných potkaníc

J. ROVENSKÝ, K. ŠVÍK, R. IŠTOK, M. STANČÍKOVÁ

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany, Slovenská republika

SÚHRN

Rovenský J., Švík K., Ištók R., Stančíková M.: **Vplyv Transfer faktoru na biochemické ukazovatele kostného obratu a kostnú minerálnu densitu u ovariektomovaných potkaníc**

Transfer faktor (TF) je dialyzát homogenátu ľudských leukocytov získavaných od zdravých darcov. Obsahuje zmes nízkomolekulových, biologicky aktívnych látok s mol. hmotnosťou pod 10 kDa. Používa sa v liečbe chorobných stavov, kde bola dokázaná porucha bunečnej imunity. Na základe niektorých teoretických predpokladov, ako je zvýšenie interferónu- γ (IFN- γ) u príjemcu a určitých klinických pozorovaní, sme v tejto práci sledovali vplyv TF na biochemické ukazovatele osteoresorpcie, dusitaný/dusičnaný v sére a kostnú minerálnu densitu (BMD) na modeli postmenopauzálnnej osteoporózy u ovariektomovaných potkaníc.

Výsledky ukázali, že TF signifikantne znižuje Pyr a Dpyr v moči, výrazne zvyšuje dusitaný/dusičnaný v sére potkaníc. Pôsobí protektívne na celotelovú kostnú minerálnu densitu a mierne zvyšuje BMD femuru.

Záverom je možné konštatovať, že TF inhibuje kostnú resorpciu a znižuje pokles BMD u ovariektomovaných potkaníc.

Kľúčové slová: transfer faktor – osteoresorpcia – ovariektomované potkanice.

SUMMARY

Rovenský J., Švík K., Ištók R., Stančíková M.: **Effect of transfer factor on biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in ovariectomized rats**

Transfer factor (TF) is dialyzate of the homogenate of human leucocytes from healthy donors. It contains a mixture of low-molecule biologically active substances with molecular weight under 10 kDa. It is used in the treatment of conditions that include disorders of cell-mediated immunity. Based on some theoretical assumptions, as the increase of interferon- γ (IFN- γ) in recipients, and some clinical observations, we monitored the effect of TF on biochemical markers of osteoresorption, serum NO and bone mineral density (BMD) in the model of postmenopausal osteoporosis in ovariectomized rats.

Our results showed that TF significantly decreases Pyr and Dpyr in urine, and markedly increases NO in the serum of rats. It protects whole-body bone mineral density and slightly increases BMD of femur.

In conclusion, TF inhibited bone resorption and decreased the bone loss in ovariectomized rats.

Keywords: transfer factor – osteoresorption – ovariectomized rats.

Osteologický bulletin 2003;8(4):131–134

Adresa: Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Národný ústav reumatických chorôb, Nábřeží I. Krasku, 921 01 Piešťany, Slovenská republika, tel.: 00421 33 7623511, fax: 00421 33 7721192

Došlo do redakcie: 18. 11. 2003

Predneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteológů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Úvod

Transfer faktor (TF) je dialyzát homogenátu ľudských leukocytov získavaných od zdravých darcov (Immodin®, Sevapharma, a. s., ČR). Obsahuje zmes nízkomolekulových, biologicky aktívnych látok s mol. hmotnosťou pod 10 kDa. TF sa používa pri chorobných stavoch s poruchou bunkovej imunity. Liečba TF predstavuje príklad tzv. „informačnej terapie“, pri ktorej sa do organizmu dodáva určitý signál, ktorý je potom *in vivo* amplifikovaný a mení reaktivitu organizmu. Imunologické vyšetrenia ukazujú po aplikácii TF u príjemcov s poruchou bunkovej imunity vzostup absolútneho počtu T-lymfocytov typu CD3⁺, CD4⁺ a CD8⁺, B-lymfocytov, NK-buniek, taktiež fagocytovej a cídnej aktivity fagocytujúcich buniek, ktoré môžu navodiť imunologickú homeostázu [1]. Za najdôležitejšiu funkčnú zmenu v imunitnom systéme sa považuje stimulácia T_H1 lymfocytov, ktoré sú zodpovedné za aktiváciu „bunkami sprostredkovanej imunity“. Ich hlavnými produktmi sú cytokíny interleukín 2 (IL-2) a interferón gama (IFN- γ) [2].

Transfer faktor bol úspešne použitý ako imunomodulátor „normalizátor“ pri rôznych infekčných ochoreniach, pri chronickej my-

elitíde [3], superinfikovanej fistulujúcej kostnej tuberkulóze [4], chronickej uveitíde, chronickej uroinfekcii, chronickej kožnej bakteriálnej a mykotickej infekcii, ťažkých stavoch alergického pôvodu [1] a pri autoimunitných ochoreniach v rámci imunomodulačnej terapie [5]. Pomáha pri rôznych vírusových ochoreniach ako sú rôzne herpetické infekcie [6]. Dobré skúsenosti s TF ako imunomodulátorom boli popísané v rámci komplexnej terapie pri obličkových nádoroch a metastáz skeletu [7], ale tiež pri kostných nádoroch [8].

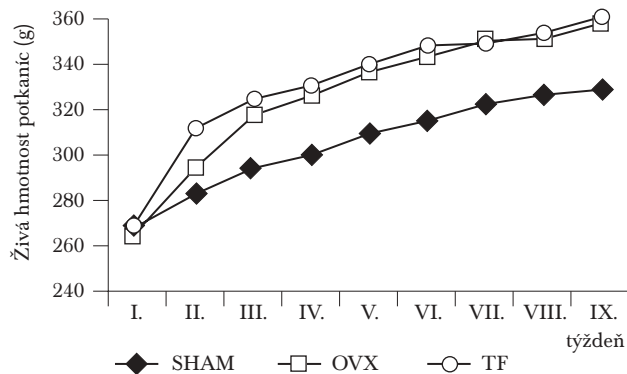
V súvislosti s tvorbou kostnej hmoty stojí za pozornosť skutočnosť, že TF vyvoláva zvýšenú tvorbu IFN- γ . Exaktná úloha interferónov v kosti doteraz nie je celkom objasnená, ukazuje sa však, že IFN- γ inhibuje kostnú resorpciu a má antiproliferačné účinky na kostné bunky [9,10]. Cieľom tejto pilotnej štúdie bolo zistiť účinkov TF na kosť na modeli postmenopauzálnnej osteoporózy u ovariektomovaných potkaníc.

Materiál a metódy

Samice potkanov outbredného kmeňa CD (Sprague Dawley) v počte 30 ks (živá hmotnosť 270–280 g) od firmy Charles River

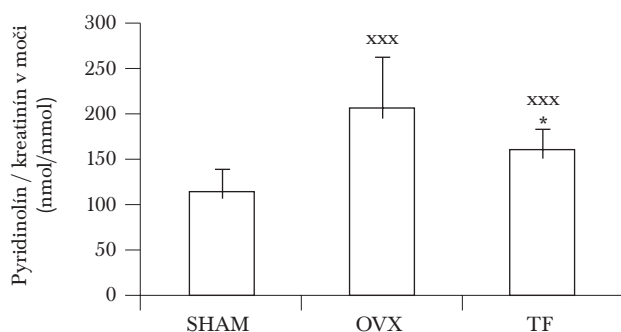
Obr. 1

Nárast živej hmotnosti potkaníc simulovane operovaných (SHAM), neliečených ovariektomovaných (OVX) a liečených s Transfer faktorom (TF) počas štúdie. Od 3. týždňa nárast hmotnosti liečených aj neliečených ovariektomovaných potkaníc v porovnaní so SHAM kontrolami bol signifikantný ($p < 0,001$)



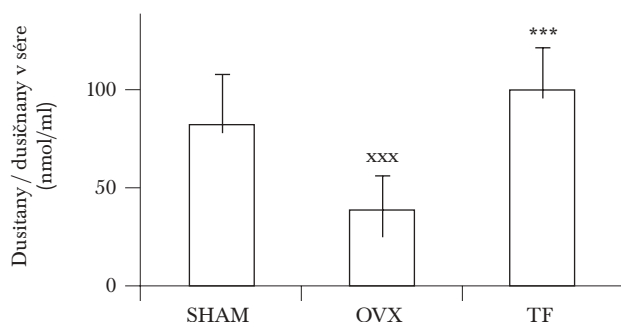
Obr. 2

Vplyv Transfer faktoru (TF) na koncentráciu Pyr v moči u ovariektomovaných potkaníc. Hodnoty predstavujú priemer $\pm$ SD u 10 potkaníc. Pyr v moči bol na 28. deň u ovariektomovaných potkaníc (OVX) signifikantne zvýšený v porovnaní so SHAM kontrolou ($^{xxx}p < 0,001$). TF Pyr v moči u OVX potkaníc signifikantne znižoval ($*p < 0,05$)



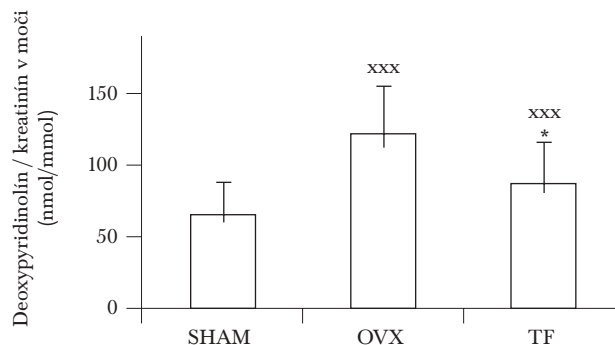
Obr. 4

Vplyv Transfer faktoru (TF) na koncentráciu dusitanov/dusičnanov v sére u ovariektomovaných potkaníc. Hodnoty predstavujú priemer $\pm$ SD u 10 potkaníc. Dusitany/dusičnany v sére boli na 28. deň u ovariektomovaných potkaníc (OVX) signifikantne znížené v porovnaní so SHAM kontrolou ($^{xxx}p < 0,001$). TF dusitany/dusičnany v sére u OVX potkaníc signifikantne zvyšoval ($^{***}p < 0,001$).



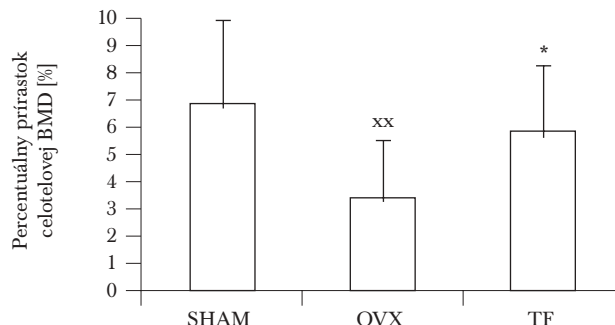
Obr. 3

Vplyv Transfer faktoru (TF) na koncentráciu Dpyr v moči u ovariektomovaných potkaníc. Hodnoty predstavujú priemer $\pm$ SD u 10 potkaníc. Dpyr v moči bol na 28. deň u ovariektomovaných potkaníc (OVX) signifikantne zvýšený v porovnaní so SHAM kontrolou ($^{xxx}p < 0,001$). TF Dpyr v moči u OVX potkaníc signifikantne znižoval ($*p < 0,05$)



Obr. 5

Vplyv Transfer faktoru (TF) na percentuálny nárast celotelovej kostnej minerálnej denzity (BMD) u ovariektomovaných potkaníc. Hodnoty predstavujú priemer $\pm$ SD u 10 potkaníc. Celotelová BMD bola na 8. týždeň u ovariektomovaných potkaníc (OVX) signifikantne nižšia v porovnaní so SHAM kontrolou ($^{*}p < 0,01$). TF nárast celotelovej BMD u OVX potkaníc signifikantne zvyšoval ($*p < 0,05$).



Wiga GmbH, Sulzfeld, Nemecko, boli chované v konvenčnom chove laboratória s experimentálnymi zvieratami Národného ústavu reumatických chorôb Piešťany. Zvieratá boli ustajnené v plastových vaniach v počte 2 na plochu 780 cm² pri dennom svetelnom režime 12 h svetlo/12 h tma. Potkanice boli kŕmené kŕmnou zmesou MP (TOP DOVO Dobrá Voda) obsahujúcou 7,5 g Ca/kg, 6,5 g P/kg a 600 m.j. vitamínu D₃/kg zmesi. Skupiny zvierat dostali vypočítanú a naváženú kŕmnu dávku podľa priemernej dennej potreby (10g kŕmnej zmesi na 1 potkanicu o hmotnosti 100 g) a destilovaná voda bola k dispozícii ad libitum. Experimentálna štúdia a všetky postupy prác so zvieratami boli schválené Štátnou veterinárnou a potravinovou správou a etickou komisiou pre štúdie na zvieraciach modeloch Národného ústavu reumatických chorôb.

Indukcia osteoporózy

Osteoporotické zmeny podobné osteoporóze postmenopauzálnych žien boli vyvolané vyblokováním pohlavných hormónov vaječníkov obojstrannou ovariektómiou samíc potkanov. Ako kontrola bola simulovane operovaná skupina potkaníc. Operácie boli robené cestou linea alba pod celkovou (ketamín 100 mg/kg a xylozín 16 mg/kg) a lokálnou (mezokaín 1 %) anestéziou.

Zvieratá boli rozdelené do 3 skupín po 10 potkaníc nasledovne: zdravá kontrola (simulované operované, SHAM), neliečené ovariektomované zvieratá (OVX) a ovariektomované potkanice liečené TF v dávke 250 µl/zviera (dialyzát z 25 miliónov leukocytov), subkutánne 3x za týždeň (TF). Štúdia trvala 2 mesiace.

Hodnotené parametre

Živá hmotnosť potkaníc sa zisťovala od 1. dňa štúdie každý týždeň rovnaký deň. Na stanovenie markerov osteoresorpcie, pyridinolu (Pyr) a deoxypyridinolu (Dpyr), sa moč potkaníc zbieral v metabolických klietkach 24 h. Pyr a Dpyr boli merané vo vzorkách moču hydrolyzovaných 16 h pri 110 °C v 6 mol/l HCl. Pyr a Dpyr izolované z hydrolyzátov na celulóзовých kolónkach boli analyzované metódou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie s fluorescenčnou detekciou podľa metódy Lichý a spol. [11]. Pyr a Dpyr sa prepočítavali na množstvo kreatinínu stanoveného firmným kitom BIO-LA-TEST®.

Dusitany/dusičnany sa stanovovali v sére potkaníc. Krv bola odobratá na 4. týždeň z očného retroorbitálneho sínusu, scentrifugovaná a sérum sa skladovalo až po dobu analýzy pri -75 °C. Dusitany/dusičnany sa analyzovali v deproteinizovanom sére [12]. Dusičnany sa zredukovali na dusitany pomocou kadmiových granúl obalených medou. Dusitany spolu so zredukovanými dusičnanmi sa potom stanovovali Griessovým činidlom pri vlnovej dĺžke 545 nm pri izbovej teplote.

Denzita kostného minerálu (BMD) celého tela sa merala po 1. a 8. týždni štúdie na denzitometrickom prístroji HOLOGIC QDR®-4 500 (Waldham, HA, USA) s príslušenstvom pre laboratórne zvieratá. Po ukončení štúdie sa merala aj BMD vypreparovanej stehnovej kosti.

Výsledky sa štatisticky analyzovali jednofaktorovou analýzou rozptylu ANOVA.

Výsledky

Ovariektomované zvieratá liečené i neliečené mali výrazne zvýšenú hmotnosť oproti SHAM potkaniciam už od 3. týždňa štúdie ($p < 0,001$). Medzi liečenými s TF a neliečenými OVX potkanicami nebol pozorovaný signifikantný rozdiel (*obr. 1*).

Ukazovatele osteoresorpcie v moči Pyr a Dpyr po 4. týždni štúdie boli u ovariektomovaných potkaníc signifikantne vyššie v porovnaní so SHAM kontrolou ($p < 0,001$). TF hodnoty Pyr aj Dpyr signifikantne znižoval ($p < 0,05$) (*obr. 2,3*).

Dusitany/dusičnany v sére boli na 4. týždeň u neliečených OVX potkaníc v porovnaní so SHAM kontrolami výrazne nižšie ($p < 0,001$), hodnoty dosahovali približne polovicu SHAM kontrol (*obr. 4*). TF koncentráciu dusitanov/dusičnanov v sére výrazne zvyšoval, hodnoty boli ešte vyššie ako u SHAM kontrol.

V 1. týždni sa hodnoty BMD celého tela medzi skupinami štatisticky významne nelíšili. Na 8. týždeň bol prírastok BMD celého tela u OVX potkaníc signifikantne nižší v porovnaní so SHAM kontrolami ($p < 0,01$) (*obr. 5*). Percentuálny prírastok celotelovej BMD bol u liečených zvierat oproti neliečeným potkaniciam signifikantne vyšší ($p < 0,05$) (*obr. 5*). Medzi skupinou SHAM kontrol a TF sa prírastky BMD celého tela na 8. týždeň štatisticky významne nelíšili. Hodnoty BMD femuru na 8. týždeň boli signifikantne vyššie u SHAM kontrol oproti OVX ($p < 0,01$). Stredná hodnota BMD femuru bola u skupiny TF vyššia ako u OVX, rozdiel však nebol štatisticky významný.

Diskusia

Štúdia na zvieratách potvrdila teoretický predpoklad, že aplikácia TF môže inhibovať vývoj osteoporózy u OVX potkaníc. Interpretácia výsledkov je však veľmi ťažká, pretože čo sa týka vplyvu TF na metabolizmus kostí, sú klinické pozorovania skôr sporadické a na zvieratách práce s týmto zameraním neboli robené.

Ovariektómia u zvierat sa vždy prejaví zvýšeným nárastomlivej hmotnosti následkom väčšieho ukladania tukov v organizme po vyblokovaní estrogénov produkovaných vaječníkmi.

Veľmi zaujímavé je zistenie výrazného nárastu dusitanov/dusičnanov v sére po aplikácii TF. NO₂/NO₃ v sére sú stabilným produktom nestáleho voľného radikálu dusíka, oxidu dusnatého NO. Ako sa ukázalo, NO je dôležitým regulátorom kostného metabolizmu, moduluje účinok prozápalových cytokínov [13], estrogénov [14], aj vplyv mechanickej námahy na kosť [15]. Metabolity NO klesajú u ovariektomovaných potkaníc, takisto ako u žien v menopauze a zvyšujú sa pri hormonálnej substitúcii [16]. NO donory (ako napr. nitroglycerín) pôsobia preventívne pri kostných stratách vyvolaných ovariektómiou a prednizónom u potkaníc [17,18]. U oofarektomovaných žien je nitroglycerín tak účinný ako estrogény [19]. Znižuje osteoklastmi riadenú resorpciu (močové N-telopeptidy), zvyšuje aktivitu osteoblastov (alkalickú fosfatázu i osteokalcín) a protektívne pôsobí na kostnú denzitu.

Z našich výsledkov sa dá len nepriamo usúdiť, že jeden z možných mechanizmov protektívneho účinku TF na kosť by mohla byť zvýšená produkcia NO. Z predchádzajúcich prác je známe, že TF zvyšuje produkciu IFN-γ. Tento cytokín môže znižovať kostnú resorpciu a je silným induktorom NO syntázy (NOS), enzýmu, ktorý syntetizuje NO z L-arginínu. Komplexná úloha NO v regulácii kostného metabolizmu je stále predmetom intenzívneho výskumu [20]. TF u ovariektomovaných potkaníc signifikantne znižoval markery osteoresorpcie pyridinolín a deoxypyridinolín v moči. Nárast celotelovej BMD bol u ovariektomovaných potkaníc liečených TF signifikantne vyšší v porovnaní s neliečenými OVX potkanicami.

Výsledky tejto práce môžu byť impulzom pre ďalšiu štúdiu účinku TF na kosť. Bolo by zaujímavé odskúšať aj iné dávkovanie a okrem markerov kostného obratu a BMD sledovať aj niektoré imunologické parametre ako napr. hladiny IFN-γ. Určite by stálo za pozornosť aj sledovanie markerov kostného obratu a BMD u postmenopauzálnych žien, ktoré TF dlhodobejšie užívajú napr. pri recidivujúcich infektoch spojených so sekundárnou imunodeficienciou alebo chorobných stavoch spojených s poruchami bunkami sprostredkovanej imunity.

Literatúra

1. Pekárek J, Čech K, Barnett K. Deset let používání imunomodulačního přípravku Immodin, dříve transfer factor Sevac v terapii. Sevapharma, a.s., Praha 1997:5–14.
2. Alvarez-Thull L, Kirkpatrick CH. Profiles of cytokine production in recipients of transfer factors. Biotherapy 1996;9:55–9.
3. Hanshaw JB, Dudgeon JA. Prevention, treatment, and antiviral therapy. Major Probl Clin Pediatr 1978;17:27–47.
4. Zielinski CC, Savoini E, Ciotti M, et al. Dialyzable leukocyte extract (transfer factor) in the treatment of superinfected fistulating tuberculosis of the bone. Cell Immunol 1984;84:200–5.
5. Rovenský J, Pekárek J, Rauová L, et al. Imunomodulační léčebné postupy při zápalových reumatických chorobách pomocou dialyzovaného homogenátu leukocytov. Sevapharma, a. s., Praha 1997;30:18–24.
6. Estrada-Parra S, Nagaya A, Serrano E, et al. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. Int J Immunopharmacol 1998;20:521–35.
7. Mrázová A, Baša J, Navrátil P, et al. Immodin v dlouhodobé imunomodulaci nemocných s nádorovým onemocněním ledvin. Immodin v léčbě diseminovaných forem renálního adenokarcinomu. Sevapharma, a. s., Praha 1997;30:5–14.
8. Franchi F, Russo V, Luzi G, et al. Clinico-immunological studies of 32 cases of bone tumors. Minerva Med 1980;71:1815–22.
9. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma: Nature 2000;408:600–5.
10. Koide M, Maeda H, Rocisana JL, et al. Cytokine Regulation and the signaling mechanism of osteoclast inhibitory peptide-1 (OIP-1/hSca) to inhibit osteoclast formation. J Bone Miner Res 2003;18:458–65.
11. Lichý A, Macek J, Adam M. Determination of hydroxypyridinoline in tissues and urine by high performance liquid chromatography. J Chromatogr 1991;563:153–7.
12. Cortas NK, Waking NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. Clin Chem 1990;36:1440–3.
13. Lowik CW, Nibbering PH, van de Ruit M, et al. Inducible production of nitric oxide in osteoblast-like cells and in fetal mouse bone explants is associated with

- suppression of osteoclastic bone resorption. *J Clin Invest* 1994;93:1465–72.
14. Ralston SH, Todd D, Helfrich M, et al. Human osteoblast-like cells produce nitric oxide and express inducible nitric oxide synthase. *Endocrinology* 1994;135:330–6.
 15. O'Shaughnessy MC, Polak JM, Afzal F, et al. Nitric oxide mediates 17-(estradiol-stimulated human and rodent osteoblast proliferation and differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;277:604–10.
 16. Zamani G, Pitsillides AA, Rawlinson SC, et al. Mechanical strain stimulates nitric oxide production by rapid activation of endothelial nitric oxide synthase in osteocytes. *J Bone Miner Res* 1999;14:1123–31.
 17. Hukkanen M, Platts LAM, Lawes T, et al. Effect of nitric oxide donor nitroglycer-

- rin on bone mineral density in a rat model of estrogen deficiency-induced osteopenia. *Bone* 2003;32:142–49.
18. Wimalawansa SJ, ChapaMT, Yallampalli C, et al. Prevention of corticosteroid-induced bone loss with nitric oxide donor nitroglycerin in male rats. *Bone*, 1997; 21:275–80.
 19. Wimalawansa SJ. Nitroglycerin therapy is as efficacious as standard estrogen replacement therapy (Premarin) in prevention of oophorectomy-induced bone loss: a human pilot clinical study. *J Bone Miner Res* 2000;15:2240–4.
 20. Fan X, Roy E, Zhu L, et al. Nitric oxide regulates RANKL and OPG expression in bone marrow stromal cells. *Endocrinology* 2003;10.1210/en.2003–0726

ZPRÁVA

Ze světové literatury

Daragon A, Pouplin S.

Potential benefits of intermittent bisphosphonate therapy in osteoporosis. Editorial. *Joint Bone Spine* 2004;71:Epub ahead of print, e-mail: alain.daragon@chu-rouen.fr

Bisfosfonáty představují hlavní léčebnou skupinu při terapii osteoporózy, neboť snižují riziko fraktur. V léčbě osteoporózy jsou používány perorálně podávané bisfosfonáty (alendronát, risedronát), zatímco intravenózně aplikované bisfosfonáty jsou vyhrazeny pro léčbu m. Paget a komplikací u onkologických pacientů (hyperkalcémie u malignit, kostní metastázy, myelom). Editorial se zabývá možností intravenózní aplikace bisfosfonátů (pamidronát, ibandronát, zoledronát) pacientům s osteoporózou, zejména těm, kteří špatně tolerují perorální bisfosfonáty. Výhodou se jeví intermitentní podávání. Za nejčastější nežádoucí účinek lze považovat zvýšení teploty (flu-like syndrome) po i.v. aplikaci. V současnosti jsou nutné klinické studie, které by objektivně zhodnotily vliv i.v. bisfosfonátů na denzitu kostního minerálu a riziko fraktury.

McClung M, Wasnich RD, Recker R, Cauley JA, Chesnut CH, Ensrud KE, Burdeska A, Mills T.

Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:11–18, e-mail: mmclung@orost.com

Cílem multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie bylo zjistit účinnost, snášenlivost a optimální denní dávku perorálního ibandronátu při prevenci ztráty kostní hmoty u postmenopauzálních žen.

Materiál a metody: 653 postmenopauzálních žen s denzitou kostního minerálu (BMD) $> 2.5SD$ (T-skóre) v oblasti bederní páteře dostávalo denně kalcium (500 mg) spolu s placebem ($n = 162$), nebo ibandronátem 0,5 mg ($n = 162$), 1 mg ($n = 166$), nebo 2,5 mg ($n = 163$) po dobu 2 let. Primárním cílem bylo zhodnotit změny BMD.

Výsledky a závěry: dvouleté podávání ibandronátu vedlo k udržení či zvýšení BMD v oblasti bederní páteře a kyčle, v závislosti na dávce. Největší přírůstek BMD byl zaznamenán po dávce 2,5 mg ibandronátu denně v porovnání s placebem. Ibandronát byl dobře tolerován, nebyly statisticky významné rozdíly ve výskytu nežádoucích příhod ve srovnání s placebem.

Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson GC.

β -Adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong osteoporosis study. *J Bone*

Miner Res 2004;19:19–24, e-mail: juliep@barwonhealth.org.au

Dle experimentálních údajů je kostní formace pod β -adrenergní kontrolou a β -blokátory stimulují kostní formaci a inhibují kostní resorpci.

Materiál a metody: Vztah mezi užíváním β -blokátorů, BMD a rizikem fraktury byl hodnocen u obyvatelstva australského města Geelongu, kde se nachází jedna fakultní nemocnice a 2 radiologická centra, evidující výskyt fraktur v dané oblasti. Užívání β -blokátorů bylo dokumentováno u 569 žen s rentgenologicky potvrzenými frakturami a u 775 kontrol bez fraktur. Údaje o medikaci a životním stylu byly získány pomocí dotazníku.

Výsledky: Užívání β -blokátorů bylo spojeno s poklesem rizika fraktury, vyšší BMD v kyčli ($p = 0,03$) a ultradistálním předloktí ($p = 0,04$). Věk, hmotnost, ostatní medikace a životní styl neměly vliv na riziko fraktur.

Závěr: Užívání β -blokátorů je spojeno s poklesem rizika fraktury a s vyšší BMD.

Legroult-Gerot I, Catanzariti L, Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B.

Bone mineral density changes in hypercalciuric osteoporotic men treated with thiazide diuretics. *Joint Bone Spine* 2004;71: Epub ahead of print, e-mail: i-legroux@chru-lille.fr

Cílem bylo zhodnotit účinek thiazidových diuretik na kostní hmotu a močovou exkreci kalcia u mužských pacientů s hyperkalcurií a osteoporózou.

Pacienti a metody: Otevřená prospektivní studie zahrnující 14 pacientů s hyperkalcurií a osteoporózou (prům. věk $53,5 \pm 9,6$ let), léčených thiazidy a 13 pacientů s primární osteoporózou (prům. věk $48,7 \pm 8,4$ let), suplementovaných kalcie a vitamínem D. Doba léčby byla 18 měsíců. Denzita kostního minerálu (BMD) byla měřena metodou DXA v bederní páteři a v kyčli. Osteoporóza byla definována jako T-skóre pod $-2.5SD$. Hodnocené parametry před zahájením a po 18 měsících léčby: BMD, S-25OH-D3, 1,25OH-D3, PTH, osteokalcin, kostní ALP, ICTP, kalcieurie.

Výsledky: V obou skupinách nedošlo k signifikantním změnám BMD. Pokles kalcieurie byl signifikantní v thiazidové skupině ($p = 0,0015$), zatímco ve skupině suplementovaných pacientů byl patrný vzestup kalcieurie ($p = 0,005$).

Závěr: 18ti měsíční podávání thiazidů vedlo k poklesu kalcieurie, ale nezvýšilo BMD u pacientů s hyperkalcurií a osteoporózou ve srovnání s podáváním kalcia a vitamínu D pacientům s osteoporózou a normokalcurií.