

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 hustoty 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 hustoty 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 dokončením 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 obrátem. 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 hustoty 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 anaboličtí 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 stoupala 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 ($5,04 \pm 2,16$ % 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 obrátle (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 studii 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 formou 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 osteopenii a osteoporózu); ukazatel resorpce kosti v séru – beta C telopeptid (CTX).

Výsledky: Střední dávka glukokortikoidů v ekvivalentech hydrokortisonu činila $16,0 \pm 0,9$ 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 týdního 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 deoxypyridinolinu 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 dvouenergiové 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, ≥ 1 krát 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 plasmatickou 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 kalcium u dětí zlepšuje denzitu kostního minerálu v oblasti páteře a kyčle. Autoři použili současně možnosti hodnocení kostní hmoty (dvouenergií rtg absorpciometrie 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, kyčle) 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 kalcium 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.