

30th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Palais des congrès de Montréal, Montréal, Québec, Canada; 12.–16. 9. 2008

The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) je váženou odbornou společností. Počet jejích členů již přesáhl číslo 4 000. Přibližně polovina z nich pochází z USA, druhou polovinu tvoří výzkumníci z celého světa. Ke svému jubilejnímu, již třicátému výročímu setkání si organizátoři vybrali kanadský Montréal.

Montréal je vlastně ostrovní město. Na severu ho lemuje Préríjní řeka, z jihu je omýván řekou sv. Vavřince. Oblast od nepaměti obývali Irokézové. V roce 1535 sem poprvé zavítal běloch. Byl to cestovatel a objevitel Jacques Cartier, který navštívil irokézskou vesnici zvanou Hochelaga (Bobří místo). Na západ odtud pak v roce 1608 Samuel de Champlain položil základy města Québec. Trvalé osídlení Francouzi na území dnešního Montréalu se datuje od roku 1642, kdy zde Paul de Chomedey de Maisonneuve prosadil navzdory tvrdé nevoli Irokézů založení misie. Ačkoli původně bylo hlavní náplní práce obyvatel misie obracet domorodce na křesťanskou víru, rozrůstající se městečko se brzy stalo centrem obchodu s kožešinami. Hlavním městem tehdejší francouzské kolonie byl prohlášen Québec a montréalští trappeři založili v provincii síť středisek, v nichž obchod s kožešinami nabyl velkých rozměrů. Roku 1760 Montréal dobyli Britové a americká armáda se ho zmocnila během revoluce v letech 1763–1783. Ale francouzskou část Kanady se jedněm ani druhým natrvalo podrobit nepodařilo. Dnes město spolu s předměstími čítá přes 3,5 milionu obyvatel. K významným událostem jeho nedávné historie patří například světová výstava Expo 67, kterou navštívilo přes padesát milionů lidí, nebo XXI. olympijské hry v roce 1976. S nimi související dluhy se Montréalu podařilo definitivně splatit až v roce 2007.

Letošní konferenci ASBMR předcházely dva pracovní dny International Society for Clinical Densitometry (10. až 11. 9.), na něž ovšem bylo třeba mít zvláštní registraci. V pátek 12. září pak odstartoval hlavní program. A bylo z čeho vybírat: během kongresu zaznělo v jednotlivých blocích 300 přednášek; v průběhu sympozií, kulatých stolů a panelových diskusí bylo předneseno dalších 53 sdělení; konalo se 42 setkání s profesory a 11 jednání pracovních skupin. Během akce autoři podle pečlivého harmonogramu postupně vystavili 1583 posterů. Nebylo možné postihnout vše, řada vystoupení probíhala paralelně v několika sálech. Mně osobně z pátečního programu utkvěla v paměti přednáška CH.S.Kovacze o fetálním a neonatálním minerálním metabolismu. Hyperkalcémie u plodu hraje významnou úlohu při podpoře mineralizace skeletu; existují i úvahy o roli PTHrP (parathormonu podobného proteinu) v ženském mléce – nejspíš u novorozence zlepšuje absorpci kalcia střevní sliznicí.

Týž den se konala první z velmi navštěvovaných veřejných debat. Organizátoři zvolili téma „Vyplatí se monitorování léčby osteoporózy?“ Obhájce tvrzení představoval John

Bilezikian. Vypočítal výhody monitorování ve vztahu ke sledování compliance nemocného či pozorování účinnosti použitého farmaka (laboratorní markery reagují mnohem rychleji než proběhne měřitelná změna denzity kostního minerálu). Míra kostního obratu a hodnota denzity kostního minerálu jsou nezávislá měřítka rizika fraktury. A v neposlední řadě pacient potřebuje zpětnou vazbu. Role odpůrců se mistrně zhostila Juliet Compston. Aby taková činnost jako monitorování léčby osteoporózy měla nějaký smysl, musí dojít k věrohodné změně příslušného parametru v čase (pro tzv. LSC – least significant change, nejmenší již významnou změnu denzitometrických parametrů – to znamená více než tři roky terapie. V praxi jí někdy není dosaženo vůbec). Navíc změny denzity kostního minerálu vždy nekorelují s incidencí fraktur – viz řada studií s raloxifenem. Laboratorní ukazatele kostního obratu zase mají velkou variabilitu. Sledování léčby je tedy dosti nespolehlivé. Pokud se něco testuje, měl by výsledek předurčit rozhodování lékaře – zde někdy není rozdíl ani při dvojnásobné výši dávek příslušného preparátu. Navíc přistupuje možnost chyby a variability nálezu způsobené technikou odběru a zpracováním vzorku. V současné době tedy vědecký podklad pro monitorování terapie chybí. Posluchači diskuze se nechali ovlivnit. Podle hlasovacího zařízení při jejím zahájení věřilo ve smysl sledování léčby osteoporózy 83 % přítomných, jen 17 % bylo proti. Na konci debaty klesl počet příznivců monitorování na 56 % a množství odpůrců dosáhlo 44 %.

Sobotní program zaujal další řadou přednášek. T. Chevalley informoval přítomné o pozorování negativního vlivu pozdní puberty na „peak bone mass“. Kostní deficit je však u těchto nemocných přítomen již dlouho před prvými známkami pubertálního zrání. Českou republiku mezi řečníky reprezentoval prof. J. Štěpán. Jeho sdělení o histomorfometrických změnách kostní hmoty vlivem teriparatidu u žen s osteoporózou, předlčených alendronátem, vzbudilo zaslouženou pozornost. Některé přednášky i postery se zabývaly významem sclerostinu pro vyvíjející se skelet. Jeho přítomnost v chondrocytech a osteoblastech růstové ploténky, v epiteliálních tkáních (S. Sommer a spol.) a průkaz vzestupu formace kosti při použití specifické monoklonální protilátky proti tomuto proteinu (W. S. S. Jee a spol.) k němu obrací zájem badatelů. Další zajímavou látkou je periostin, protein extracelulární matrix, pocházející z nezralých osteoblastů na periostálních povrchích. Z přednášky R. K. Fuchse vyplývá, že periostin se prostřednictvím ovlivnění periostální apozice podílí na regulaci růstu kosti, což by v budoucnosti mohlo být využito k léčbě.

Možnost diskuzí s profesory jsem využil k setkání s Anne Klibanski nad problematikou mentální anorexie a ztráty kostní hmoty. I ve Spojených státech věk nemocných dívek klesá. Kostní hmoty při mentální anorexii ubývá rychleji

než při prosté hypotalamické anorexii, neboť zde je ve hře více faktorů. Postižena je hlavně trabekulární kost. Pokles denzity kostního minerálu může být tentýž u dívek s amenorrhoeou i při zachování menses. Více záleží na tukové tkáni, na produkci leptinu. Vlivem podvýživy klesá hladina gonadálních steroidů, IGF-I, je nedostatečný příjem stopových prvků. Úbytek hmotnosti znamená i snížení mechanické stimulace kostních buněk. Pokles IGF-I vede zpětnou vazbou ke vzestupu sekrece růstového hormonu, na nějž však stoupá v periférii rezistence. Nadbytek kortikosteroidů způsobí pokles formace kosti a vzestup její resorpce. Nemocné ale nejsou cushingoidní, neboť chybí substrát. Po podání estrogenů kostní hmota nestoupá. Možná by pomohla substituce IGF-I. Při opětovném zvýšení hmotnosti denzita kostního minerálu narůstá, ale oproti normálním hodnotám bývá snížena ještě dlouho (třetina pacientek se začátkem mentální anorexie v adolescenci má T skóre i po „úzdравě“ pod $-2,0$). U dospělých s dlouhodobým průběhem choroby se zkoušela terapie bisfosfonáty i parathormonem, ale ani jeden z těchto postupů zatím není v dané indikaci oficiálně uznán.

V neděli vyslechl plný sál kromě jiného i blok přednášek o technologiích jedenadvacátého století. Jedním z převratných oborů budoucnosti je nanomedicina. Emulze nanopartikulí perfluorokarbonu, jež se váží na fibrin, pomůže ke zlepšení zobrazovacích metod, v diagnostice i terapii. Použití paramagnetické nanoemulze umožní mapování angiogeneze při růstu již malého tumoru nebo záchyt časných stadií aterosklerózy metodou magnetické rezonance. Pomocí přenašečů-nanopartikulí se farmaka mohou dostat přímo k určitým buňkám, například nádorovým. Kromě onkologie lze metodu aplikovat u autoimunitních chorob nebo alergických reakcí. D. P. Kiel nám předložil výhody GWA (Genome-wide Association) skenu, metody hledání genetických determinant, která dosud umožnila nález dříve neidentifikovaných genů pro čtyřicet chorob.

Pondělní dopoledne přineslo zajímavé sdělení J. Ringeho,

ukazující, že generický alendronát zvyšuje denzitu kostního minerálu dvakrát méně než originální látka. Největším magnetem však byla další veřejná debata, tentokrát na téma „Má se výpočet FRAX použít u nemocných s nízkou kostní hmotou?“ Platí, že k většině zlomenin dojde u žen s T skóre nad $-2,5$. Má tedy FRAX smysl? Zastáncem metodiky byl Robert Lindsay. Ve svém elegantním přehledu zhodnotil všechny přednosti FRAX: určení absolutního rizika fraktury na základě analýzy 250 000 paciento-roků; zohlednění nezávislých faktorů rizika zlomenin v čase; kvantifikace jednotlivých rizikových faktorů užívaných po řadu let kvalitativně. V populaci s malým rizikem fraktury (mírně snížená denzita kostního minerálu) lze pomocí FRAX nalézt osoby s rizikem vysokým. Možnost určení pravděpodobnosti zlomeniny v brzké budoucnosti je u daného nemocného výhodná, alespoň do doby, než budou vyvinuty přesnější vyšetřovací metody. FRAX je nástrojem jednoduchým, rychlým a pro pacienty pochopitelným. Jako protivník vystoupil Steve Cummings. Předložil fundovaný rozbor řady studií, v nichž prospěch z léčby s absolutním rizikem zlomeniny nijak nekoreloval. U žen s osteopenií je důležitější počet fraktur obratlů. Zobrazení metodou VFA (Vertebral Fracture Assessment) má pro předchozí zlomeniny obratlů 75–80% senzitivitu a 90% specificitu. Pozitivní nález znamená také pravděpodobnost mnohem vyšší účinnosti terapie. Proto Cummings doporučuje: počítejte klidně rizika, ale vždy vyšetřete VFA. Pokud nemocná již utrpěla frakturu obratle, má se léčit. Jestli ne, je nutno uvážit, zda terapie něco přinese.

Výroční schůze ASBMR opět prokázala, jak je problematika diagnostiky a terapie osteoporózy složitá. Najít racionální a správná řešení bude vyžadovat zohlednění celé řady možných vlivů. Výměna názorů a osobní setkání předních světových odborníků k tomu jednoznačně přispívají.

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.
Dětská klinika LF a FN v Hradci Králové