

Ze světové literatury

Med Hypotheses. 2011 Jan;76(1):94–96.

Leptin: The link between overweight and primary hyperparathyroidism?

Cheng SP, Doherty GM, Chang YC, Liu CL.

Primární hyperparatyreóza je jednou z nejčastějších příčin hyperkalcémie. Ve většině případů jde o sporadický benigní monoklonální adenom nebo hyperplázii. Nemocní s primární hyperparatyreózou mívají zvýšenou tělesnou hmotnost. Bylo prokázáno, že množství tuku v těle předurčuje sérové koncentrace parathormonu nezávisle na saturaci organismu vitamínem D. Leptin, hormon s mitogenní aktivitou, pocházející z adipocytů, reguluje energetickou homeostázu a uplatňuje se v minerálním metabolismu. Jeho plazmatické koncentrace stoupají paralelně s nárůstem tukových zásob v těle. Lze také pozorovat pozitivní vztah mezi koncentracemi leptinu a parathormonu. Nemocní s primární hyperparatyreózou mají vyšší sérové koncentrace leptinu než zdraví jedinci. Na pokusech se zvířaty (myši) bylo zjištěno, že podání leptinu zvyšuje koncentrace cirkulujícího parathormonu. Na základě výše uvedeného autoři předpokládají, že se leptin uplatňuje v patogenezi primární hyperparatyreózy a představuje tak vazbu mezi hyperparatyreózou a zvýšenou tělesnou hmotností.

J Clin Psychopharmacol. 2011 Feb;31(1):56–60.

Risk of low bone mineral density associated with psychotropic medications and mental disorders in postmenopausal women.

Bolton JM, Targownik LE, Leung S, Sareen J, Leslie WD.

Nezávislá pozorování napovídají, že různé medikace psychotropních látek a psychiatrická onemocnění bývají spojeny se změnami denzity kostního minerálu (BMD). Cílem této studie bylo objasnění vlivů různých duševních chorob a psychotropních medikací na BMD u postmenopauzálních žen.

Metodika: Byla využita databáze všech počátečních vyšetření BMD metodou DXA u žen ve věku padesát let a starších v provincii Manitoba v Kanadě. Záznamy byly porovnány s databázemi poskytujícími podrobné informace o sociodemografických faktorech, diagnózách duševních i tělesných onemocnění a o předepsané léčbě. K případům s osteoporózou ($n = 6\,820$) autoři přiřadili trojnásobný počet kontrolních subjektů s normální BMD ($n = 20\,247$), shodných podle věku, pohlaví a etnické skupiny. Statistickými metodami pak posoudili porotické a kontrolní jedince ve vztahu k diagnostikovanému duševnímu onemocnění a užívání psychotropních látek.

Výsledky: S vyšším rizikem osteoporózy bylo spojeno užívání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (upravený poměr šancí – odds ratios 1,46; 95% interval pravděpodobnosti -CI 1,25–1,69), atypických antipsychotik (OR 1,55; 95% CI 1,06–2,28) i benzodiazepinů (OR 1,17; 95% CI 1,06–1,29). Tricyklická antidepresiva měla nižší OR (0,57; 95% CI 0,49–0,65). Tyto účinky léků ne-

byly závislé na typu duševní choroby včetně deprese (OR 0,86; 95% CI 0,75–0,98) a schizofrenie (OR 1,98; 95% CI 1,04–3,77).

Závěr: Léčba některými psychofarmaky je spojena se zvýšeným rizikem nálezů osteoporotických hodnot BMD, zatímco užívání tricyklických antidepresiv může mít na skelet účinky protektivní. Tento vliv nezávisí na typu diagnózy duševního onemocnění. Klinik, předepisující psychofarmaka postmenopauzálním ženám, by měl jejich možné účinky na skelet vzít v úvahu.

Osteoporos Int. 2011 Feb;22(2):529–539.

Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment.

Bianchi ML, Morandi L, Andreucci E, Vai S, Frasniewicz J, Cottafava R.

Chlapci s Duchenneovou svalovou dystrofií (DMD) často mají vyšší riziko zlomeniny při sníženém množství kostní hmoty. V této prospektivní studii, provedené na 33 jedincích, dokázal kalcifediol (25-hydroxyvitamín D3) spolu s doporučeným příjmem kalcia snížit kostní resorpci, upravit deficit vitamínu D a zvýšit množství kostní hmoty přibližně ve dvou třetinách případů.

Úvod: U chlapců s DMD je nízký obsah minerálu ve skeletu (BMC) a pokles denzity kostního minerálu (BMD) poměrně častým nálezem, zejména nyní, kdy se za standardní léčbu považuje dlouhodobé podávání glukokortikoidů. Uvedená studie byla navržena ke zhodnocení vlivu léčby první volby (25-hydroxyvitamín D3 plus doporučený příjem kalcia) na kostní tkáň.

Metodika: 33 dětí s DMD na léčbě glukokortikoidy bylo sledováno po tři roky (jeden rok observace, dva roky léčby). Hlavní výstup představovaly změny BMC a BMD celotělové a v oblasti páteře. Druhotně autoři zaznamenávali změny laboratorních ukazatelů kostního obratu: C-terminální a N-terminální telopeptidy prokolagenu I. typu (CTx; NTx); osteokalcin (OC).

Výsledky: Během jednoho roku sledování došlo u všech pacientů k poklesu BMC a BMD; CTx v krvi a NTx v moči byly zvýšené, OC a parathormon na horní hranici normy; 25-hydroxyvitamín D3 významně nižší. Po dvou letech terapie kalcifediolem a dietou bohatou na vápník se BMC a BMD významně zvýšilo u více než 65 % nemocných a u většiny (78,8 %) došlo k normalizaci parametrů kostního metabolismu a ukazatelů kostního obratu. Během roku observace utrpěli frakturu čtyři pacienti, při dvou letech terapie jen dva.

Závěr: Kalcifediol s doporučeným příjmem kalcia se zdá být účinným opatřením první linie ke kontrole kostního obratu a ke korekci deficitu vitamínu D. Léčba zvyšuje BMC a BMD u většiny nemocných s DMD. Ev. neúspěch léčby je zřejmě spojen s trvale vysokým kostním obratem.

J Urol Urol. 2011 Mar;185(3):915–919.

Detection of Absorptive Hypercalciuria Type I Without the Oral Calcium Load Test.

Pak CY, Sakhae K, Pearle MS.

Autoři retrospektivně zhodnotili validitu jednoduché metody k detekci absorpční hyperkalciurie I. typu, což je běžný typ hyperkalciurie zřejmě způsobený vysokou intestinální absorpcí kalcia, který vede k tvorbě močových kamenů. Na rozdíl od zkoumání kalciurické odpovědi na perorální zátěž vápníkem je tato metoda založena na hodnocení odpadu kalcia do moči při 24hod. sběru za podmínek nahodilé nebo omezené diety.

Metodika: Studovanou skupinu představovalo 916 jedinců s diagnostikovanou idiopatickou kalciumoxalátovou urolitiázou. Aby byly eliminovány možné dietní faktory, které by mohly ovlivnit stanovení diagnózy, vyloučili autoři podskupinu 221 osob s dietními chybami, definovanými jako odpad sodíku nad 150 mmol denně a/nebo odpad sulfátu nad 35 mmol denně. Druhou podskupinu tvořilo zbylých 695 jedinců. V každé podskupině byla absorpční hyperkalciurie I. typu stanovena podle původních kritérií, vyžadujících výraznou kalciurickou reakci na podání testovací dávky vápníku per os; a podle nových kritérií, založených na 24hodinové kalciurii v množství 200 mg a více při náhodné a omezené dietě.

Výsledky: Pokud byla původní diagnostická kritéria brána jako „zlatý standard“, pak pro nová kritéria činí pozitivní a negativní prediktivní hodnota, senzitivita a specifita 80,1%; 95,9%; 90,8% a 90,5%, co se každého týče. A když je z hodnocení vyřazena podskupina nemocných s dietními excesy, dosahují tytéž hodnoty 85,9%; 97,2%; 92,4%; 94,5%, podle pořadí.

Závěr: Absorptivní hyperkalciurie I. typu může být věrohodně detekovatelná jednoduchým stanovením 24hodinového odpadu kalcia do moči při nahodilé a omezené dietě, zejména po vyloučení nemocných s průkazem chyby při omezené dietě.

Blood 2011 Jan;117(3):1053–1060.

Transplantation of human fetal blood stem cells in the osteogenesis imperfecta mouse leads to improvement in multi-scale tissue properties.

Vanleene M, Saldanha Z, Cloyd KL, Jell G, Bou-Gharios G, Bassett JH, Williams GR, Fisk NM, Oyen ML, Stevens MM, Guillot PV, Shefelbine SJ.

Osteogenesis imperfecta (OI) je onemocnění pojivové tkáně, způsobené mutacemi genů pro kolagen. Autoři již dříve prokázali, že intrauterinní transplantace fetálních krevních kmenových a stromálních buněk u geneticky upravených myši s OI vedla k významnému poklesu počtu zlomenin. Tato práce zkoumá buněčné děje a změny mechanických vlastností kostní tkáně, jež jsou podkladem takového léčebného účinku. Obzvláště byl předmětem zájmu přímý vliv exprese kolagenu dárce buňkou na vlastnosti příjemcovy kosti jako materiálu. U transplantovaných myši došlo ke snížení počtu zlomenin femuru o 84 %. Fetální kmenové buňky vcestovaly do kostí a diferencovaly se zde na zralé osteoblasty tvořící osteokalcin a COL1 a 2 protein, což genetické myši s OI nedovedou. Přítomnost normálního kolagenu snížila v kostech obsah hydroxyproli-

nu, změnila strukturu krystalů hydroxyapatitu, zvýšila pevnost kostní matrix a omezila lomivost kostí. Závěrem lze říci, že přítomnost normálního kolagenu, pocházejícího ze zralých dárce osteoblastů významně snížila lomivost kostí příjemce zlepšením mechanické integrity kosti na molekulární, tkáňové a orgánové úrovni.

J Clin Endocrinol Metab. 2011 Apr;96(4):972–980.

Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass.

Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Graze L, San Martin J, Gallagher JC.

Léčba denosumabem po dobu 24 měsíců u postmenopauzálních žen zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) a vede k poklesu laboratorních ukazatelů kostního obratu (BTMs). Cílem práce bylo zjistit, co se děje po ukončení dvouleté terapie denosumabem či placebem.

Design studie: Autoři zorganizovali prodloužení randomizované, dvojité zaslepené studie ve fázi 3 s paralelními skupinami, při němž se již nepodávala léčba. Zúčastnilo se jí 256 postmenopauzálních žen průměrného věku 59 let, které v době randomizace měly průměrné T-skóre v oblasti bederní páteře –1,61. Tyto ženy dostávaly placebo nebo 60 mg denosumabu každých šest měsíců po celkovou dobu dvou let, po nichž následovalo dalších 24 měsíců sledování již bez terapie. Hlavním výstupem studie byly změny BMD a BTMs vyjádřené v procentech a hodnocení bezpečnosti.

Výsledky: Z 256 zařazených žen studii dokončilo 87 %. Během dvou let léčby došlo v aktivní skupině (denosumab) v porovnání s placebem k vzestupu BMD (v bederní páteři o 6,4 %; v kyčli o 3,6 %; ve třetině radia o 1,4 %) a poklesu BTMs (sérový C-terminální telopeptid kolagenu I. typu o 63 %; N-terminální propeptid kolagenu I. typu o 47 %). Po ukončení terapie BMD pokleslo, ale skupina dříve léčená denosumabem si podržela vyšší hodnoty než skupina placebová ($p \leq 0,05$). BMD na konci studie – po 48 měsících – významně korelovala s počáteční BMD. Po ukončení terapie denosumabem koncentrace BTMs stoupaly během tří (sérový C-terminální telopeptid kolagenu I. typu) nebo šesti (N-terminální propeptid kolagenu I. typu) měsíců a do 48. měsíce se vrátily na výchozí hodnoty. V záznamech nežádoucích účinků se skupiny během poléčebné fáze nijak nelišily.

Závěry: U postmenopauzálních žen s nízkou denzitou kostního minerálu je vliv podávání 60 mg denosumabu po dobu 24 měsíců na denzitu kosti a markery kostního obratu po vysazení terapie reverzibilní. To vychází z biologického mechanismu účinku daného preparátu. Nicméně konečné hodnoty denzity kostního minerálu zůstávají vyšší než u žen, které dostávaly placebo.

Calcif Tissue Int. 2011 Mar;88(3):238–245.

Increased fracture risk in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels: a 16-year follow-up study.

Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L.

Vysoké plazmatické koncentrace parathormonu (PTH) zvyšují kostní obrat a vedou k poklesu denzity kostního mi-

nerálu (BMD). Nízká plazmatická koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25OHD) způsobuje sekundární hyperparatyreózu, ale doposud se neví, jakou měrou snížení 25OHD a vzestup PTH zvyšuje riziko zlomenin. Autoři v kohortě žen ($n = 2.016$), které se zúčastnily studie DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study), studovali riziko fraktury ve vztahu ke koncentraci PTH. Analyzovali vliv vyšších plazmatických koncentrací PTH (nad $4,5 \text{ pmol/l}$) na riziko náhodných zlomenin při různých plazmatických koncentracích 25OHD během šestnáctiletého sledování. Fraktury byly evidovány pomocí celonárodního registru pacientů propouštěných z nemocniční péče. Vliv vyšší plazmatické koncentrace PTH na BMD a vznik zlomenin obratlů byl navíc hodnocen pomocí DXA skenu a rtg vyšetření páteře po deseti letech sledování. Vyšší plazmatické koncentrace PTH měly vztah k poklesu body mass indexu, korigované BMD a ke vzestupu rizika jakékoli zlomeniny ($\text{HR}=1,41$; 95% interval spolehlivosti CI 1,11–1,79), stejně jako ke zvýšenému riziku osteoporotické fraktury ($\text{HR}= 1,59$; 95% CI 1,20–2,10). Plazmatické koncentrace 25OHD samy o sobě riziko zlomeniny neovlivňovaly, ale vyšší koncentrace PTH vedly k vyššímu riziku fraktur jen při současné koncentraci $25\text{OHD} < 50 \text{ nmol/l}$ a v rozmezí $50\text{--}80 \text{ nmol/l}$. Při koncentraci 25OHD nad 80 nmol/l zvýšení PTH riziko zlomeniny neovlivnilo.

Závěr: Plazmatické koncentrace PTH při horní hranici normy nebo nad ní zvyšují riziko fraktury při současně snížené plazmatické koncentraci 25OHD.

Horm Metab Res. 2011 Mar;43(3):223–225.

Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men.

Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, Wehr E, Zittermann A.

Je prokázáno, že mužský reprodukční systém je cílovou tkání pro vitamín D a předchozí studie naznačují souvislost 25-hydroxyvitamínu D (25OHD) s koncentracemi testosteronu u mužů. Autoři se tedy rozhodli zjistit, zda suplementace vitamínem D u mužů nějak ovlivní koncentrace jejich testosteronu. U zdravých mužů s nadváhou, podstoupivších redukční kúru, kteří se zúčastnili randomizované a kontrolované studie, bylo provedeno vyšetření plazmatických koncentrací testosteronu. Účastníci dostávali po dobu jednoho roku denně 83 ug ($3\,332 \text{ IU}$) vitamínu D ($n = 31$) nebo placebo ($n = 23$). U obou skupin se počáteční koncentrace 25OHD pohybovaly v pásmu deficitu (pod 50 nmol/l) a koncentrace testosteronu byly při dolní hranici referenčního rozmezí ($9,09\text{--}55,28 \text{ nmol/l}$ pro věk $20\text{--}49$ let). V aktivně léčené skupině se plazmatické koncentrace 25OHD významně zvýšily, u placebové skupiny zůstaly víceméně konstantní. V porovnání s bazálními hodnotami došlo u aktivně léčené skupiny k významnému nárůstu celkového testosteronu ($z\ 10,7 \pm 3,9 \text{ nmol/l}$ na $13,4 \pm 4,7 \text{ nmol/l}$; $p < 0,001$), bioaktivního testosteronu ($z\ 5,21 \pm 1,87 \text{ nmol/l}$ na $6,25 \pm 2,01 \text{ nmol/l}$; $p = 0,001$), i volného testosteronu ($z\ 0,222 \pm 0,080 \text{ nmol/l}$ na $0,267 \pm 0,087 \text{ nmol/l}$; $p = 0,001$). U placebové skupiny žádná významná změna nenastala. Tyto výsledky svědčí pro tezi, že suplementace vitamínem D je schopna zvýšit koncentrace testosteronu. K potvrzení bude třeba větší kontrolovaná studie s náhodným výběrem.

Neurol Sci. 2011 Apr;32(2):337–341.

Scintigraphic, neuroradiological and clinical comparison in two patients with primary sporadic and two with secondary Fahr's disease.

Caranci G, Grillea G, Barbato F, Brunetti A, Tassinari T, Di Ruzza M, Lena F, Gandolfi B, Castellano AE, Bartolo M, Colonnese C, Modugno N, Ruggieri S, Manfredi M.

Oboustranné kalcifikace strippallidodentata, obvykle nazývané Fahrůva nemoc, mohou vést k různým klinickým manifestacím stavu, včetně hyperkinetické pohybové poruchy či hypokinetickeho parkinsonského syndromu, změnám chování a nálad, kognitivním poruchám a dokonce k projevům demence. Autoři popisují čtyři nemocné, kteří byli velmi pečlivě vyšetřeni klinicky, scintigraficky a neuroradiologicky. Dva z nich měli primární sporadický typ Fahrůvy choroby a druhí dva sekundární Fahrůvu nemoc při prokázané hypoparatyreóze. Neuroradiologické a klinické vyšetření odhalilo u všech pacientů podobné anatomické a patologické změny, ale různé a někdy nečekané klinické projevy. Oba nemocní s primární formou trpěli hypokinetickeým parkinsonským syndromem, oba pacienti se sekundární formou měli hyperkinetické pohyby. Mozková scintigrafie pomocí autotransporteru dopaminu u nich prokázala nečekané jednostranné postižení putamen, ačkoli kalcifikace byly převážně symetrické.

Bone. 2011 Apr 1;48(4):798–803.

PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide.

Tsujimoto M, Chen P, Miyauchi A, Sowa H, Kregg JH.

Při péči o nemocné s osteoporózou jsou užitečnou pomocí biochemické ukazatele kostního obratu. Tato jednoletá, multicentrická studie fáze 3, provedená na japonských pacientech s vysokým rizikem zlomeniny, měla za cíl posoudit vliv podávání teriparatidu v dávce 20 ug denně na densitu kostního minerálu (BMD), markery kostního obratu a bezpečnost. Zúčastnilo se jí 207 jedinců (93 % žen; středního věku 70 let), kteří byli náhodně přiděleni do skupin v dvojité zaslepeném režimu při poměru teriparatid : placebo = 2 : 1. Na počátku, po 1, 3, 6 a 12 měsících se vyšetřovaly markery kostního obratu – N-terminální propeptid prokollagenu I. typu (PINP), kostní specifická alkalická fosfatáza (bALP) a C-telopeptidy kolagenu I. typu (CTX). Na začátku studie, po 3, 6 a 12 měsících účastníci podstoupili měření BMD v oblasti bederní páteře, krčku femuru a celkově v kyčli.

Výsledky: Nárůst PINP po prvním měsíci nejlépe koreloval se vzestupem BMD v bederní páteři po 12 měsících ($r = 0,76$; $p < 0,01$). Poměr nemocných se vzestupem PINP nad 10 ug/l v 1., 3. a 6. měsíci činil v placebové skupině 3 %, 0 % a 2 %, zatímco při léčbě teriparatidem tytéž parametry představovaly 93 %, 87 % a 83 %. Poměr pacientů se vzestupem PINP nad 10 ug/l buď po 1 nebo po 3 měsících byl na placebo 3 %, v aktivní skupině 95 % ($p < 0,001$). Významného vzestupu BMD v oblasti bederní páteře (z počáteční hodnoty o $\geq 3 \%$) ve 12. měsíci dosáhlo v placebové skupině 20 % sledovaných, při teriparatidu 94 % nemocných. Vzestupu PINP nad 10 ug/l po 1 nebo 3 měsících a současně nárůstu BMD bederní páteře o $\geq 3 \%$ po 12 měsících nedosáhl nikdo z placebové skupiny, ale 92 %

lčeny teriparatidem ($p < 0,001$). Tato data potvrzují významný vztah mezi časnou změnou PINP a následným vzestupem BMD bederní páteře při léčbě teriparatidem. Znamená to tedy, že monitorování PINP a BMD bederní páteře může spolehlivě identifikovat pozitivní reakci většiny nemocných na teriparatidu a negativní odpověď těch, kteří teriparatid nedostávají. Monitorování změn PINP je významnou pomůckou při sledování pacientů při léčbě teriparatidem.

J Am Diet Assoc. 2011 Apr;111(4):524–527.

The 2011 dietary reference intakes for calcium and vitamin D: what dietetics practitioners need to know.

Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA.

The Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D provedl rozsáhlý průzkum dostupných údajů o skeletálních a mimoskeletálních účincích kalcia a vitamínu D a dospěl k závěru, že v současné době jsou pro jedince starší jednoho roku k dispozici podklady pro určení průměrné potřeby (average requirement, EAR) a doporučené denní dávky (recommended daily allowance, RDA). Pro posouzení mimoskeletálních vlivů včetně tumorů, kardiovaskulárních chorob, diabetu, infekcí a autoimunitních chorob je nedostatek randomizovaných klinických studií, důkazy jsou rozporuplné, neprůkazné co do příčinných souvislostí a nepostačují ke stanovení doporučeného příjmu (dietary reference intake, DRI). Pro příjem kalcia u jedinců ve věku jednoho roku a starších činí EAR 500–1 100 mg, RDA 700–1 300 mg denně. Pro vitamín D (za předpokladu jen minimální expozice slunečnímu záření) představuje EAR 400 IU u jedinců starších jednoho roku a RDA je 600 IU denně (věk 1–70 let) či 800 IU denně (71 let a starší). To odpovídá plazmatické koncentraci 25-hydroxyvitamínu D (25OHD) 16 ng/ml = 40 nmol/l u EAR a 20 ng/ml = 50 nmol/l či více u RDA. Vyšší plazmatické koncentrace 25OHD už nebyly jednoznačně spojeny s benefitem a podle některých prací jsou nižší i vyšší koncentrace spojeny s riziky. Podle údajů o exkreci kalcia a tvorbě ledvinných kamenů je rozpětí tolerovatelné horní meze příjmu vápníku 1 000–3 000 mg denně; podle rizika možné hyperkalcémie po korekci na nespolehlivost dostupných dat bylo stanoveno rozpětí tolerovatelné horní meze příjmu vitamínu D na 1 000–4 000 IU denně. Velmi žádoucí by byly na důkazech založené interpretace plazmatických koncentrací 25OHD vůči stavu saturace organismu.

Clin Endocrinol (Oxf). 2011 May;74(5):547–550.

Clinical Question: What is the best approach to managing glucocorticoid-induced osteoporosis?

Compston J.

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza je dobře známá komplikace, vedoucí ke zlomeninám, způsobujícím významnou morbiditu a mortalitu. Ke ztrátě kostní hmoty a vzestupu rizika zlomeniny dochází záhy po začátku léčby glukokortikoidy a jeho míra závisí na podávané dávce. Zvýšení rizika fraktury je zčásti nezávislé na denzitě kost-

ního minerálu, zřejmě v důsledku změn vlastností kosti jako materiálu a častějším pádům. Riziko zlomeniny lze i v této situaci posoudit pomocí algoritmu FRAX, ačkoli pokud nemocný užívá vyšší dávky glukokortikoidů, může výpočet rizika realitu podcenit. U významně rizikových skupin pacientů, jako jsou senioři, jedinci se zlomeninou v anamnéze a nemocní s nízkou denzitou kostního minerálu, je na místě primární prevence, protože ztráta kostní hmoty při podávání glukokortikoidů může být velmi rychlá. U většiny pacientů na glukokortikoidech mohou být v prevenci fraktury lékem první linie bisfosfonáty, lékem druhé volby teriparatid. Všichni by současně měli dostávat suplementaci kalcie a vitamínem D, pokud neexistuje důkaz, že mají dost vápníku v dietě a vitamínem D jsou řádně saturováni.

N Engl J Med 2011; 364:1678–1680

Calcitonin Administration in X-Linked Hypophosphatemia. Liu SE, Carpenter TO, Gundberg CM, Simpson CH, Insogna C.

Při hypofosfatémii vázané na X chromozom dochází ke ztrátám fosforu v důsledku zvýšených plazmatických koncentrací růstového faktoru fibroblastů 23 (FGF-23). Podávání kalcitoninu nemocným s onkogenní osteomalácií vedlo k poklesu plazmatické koncentrace FGF-23. Autoři chtěli zkusit, zda podobný účinek bude mít kalcitonin i u nemocných s X-vázanou hypofosfatémií. U sedmi neléčených pacientů s X-vázanou hypofosfatémií a šesti kontrolních osob měřili plazmatické koncentrace FGF-23 a parametry kostního metabolismu během 24 hodin po jednorázové aplikaci subkutánní injekce 200 IU lososího kalcitoninu. U nemocných s X-vázanou hypofosfatémií došlo po aplikaci kalcitoninu během čtyř hodin k poklesu plazmatických koncentrací FGF-23 ze základních hodnot (100 %) na 77 ± 19 % a tyto koncentrace zůstaly pod úrovní počáteční hodnoty po šestnáct hodin (pokles z 66 ± 12 pg/ml na 52 ± 20 pg/ml, $p < 0,001$). U kontrolních osob k významné změně nedošlo ($p = 0,16$). Vliv kalcitoninu na plazmatickou koncentraci FGF-23 byl tedy mezi skupinami významně odlišný ($P = 0,01$). Plazmatické koncentrace kalcitriolu stoupaly u obou skupin po 21 hodin podobně, pak se začaly lišit ($p = 0,008$). Změny plazmatických koncentrací kalcia a parathormonu byly u obou skupin podobné a nevýznamné. U pacientů s X-vázanou hypofosfatémií stoupala koncentrace fosfátu v krvi s maximem 129 ± 16 % počátečních hodnot za 10 hodin po injekci (post hoc analýza, $p < 0,001$). U kontrolních jedinců se hladiny fosfátu v krvi nezměnily ($p > 0,05$). Celkově se však plazmatické koncentrace fosfátu mezi skupinami významně nelišily ($p = 0,24$). Post hoc analýza neprokázala významné změny tubulárního maxima pro fosfáty korigovaného na glomerulární filtraci (T_{mp} per GFR) mezi skupinami v desáté ani jednadvacáté hodině po injekci ($p > 0,05$). Autoři tedy zaznamenali u pacientů s X-vázanou hypofosfatémií významný a setrvalý pokles cirkulujících hladin FGF-23 a vzestup fosfatémie po aplikaci kalcitoninu. Je možné, že neprokázaný vliv na T_{mp} per GFR v desáté hodině způsobily výpočty vycházející z hodnot, které nebyly získány nalačno. V jednadvacáté hodině už byly výpočty validní, ale plazmatická koncentrace fosfátu se mezitím mohla vrátit na výchozí hodnoty. Vzestup plazma-

tické koncentrace kalcitriolu pravděpodobně způsobil přímý stimulační vliv kalcitoninu na renální alfa hydroxylázu. Nedávná publikace autorů Gooi a spol. uvádí, že osteocyty mají receptor pro kalcitonin a reagují na něj zvýšenou produkcí sklerostinu. Jelikož primárním zdrojem FGF-23 jsou

osteocyty, pak tyto nálezy naznačují, že pokles FGF-23, který autoři u nemocných s X-vázanou hypofosfatémií zastihli, mohl nastat v důsledku přímého vlivu kalcitoninu na osteocyty. Uvedená studie ukazuje na možnost využití kalcitoninu při terapii X-vázané hypofosfatémie.