

*PREHLADNÝ REFERÁT***KOSTNÉ ZMENY PRI HYPERKORTICIZME**

J. PAYER, Jr., Z. KILLINGER

**BONE CHANGES IN HYPERCORTICISM**I. interná klinika LFUK A FN, Bratislava  
Prednosta: prof. MUDr. I. Ďuriš, DrSc.**Súhrn**

Hyperkorticismus je ochorenie charakterizované nadbytkom glukokortikoidov. Jedným z najčastejších prejavov je úbytok kostnej hmoty spôsobujúci vznik osteoporotických fraktúr. Osteoporóza postihuje najmä trabekulárnu kosť a úbytok kosti akceleruje počas prvých mesiacov ochorenia, resp. liečby glukokortikoidmi. Najdôležitejším patofyziologickým mechanizmom je inhibičný vplyv na aktivitu osteoblastov. V liečbe glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy sa uplatňuje liečba základného ochorenia, minimalizácia dávky glukokortikoidov a štandardná antiosteoporotická liečba.

**Kľúčové slová:** glukokortikoidy, osteoporóza, denzitometria.

**Summary**

Hypercorticism is a disease characterised by glucocorticoid surplus. One of the most frequent manifestations is bone mass lost leading to osteoporotic fractures. Osteoporosis involves mostly trabecular bone. The bone loss accelerates during first months after the disease onset, or after glucocorticoid treatment. The most important pathophysiological mechanism is the inhibition effect to osteoblast activity. Glucocorticoid-induced osteoporosis is treated within basal disease therapy; by minimalisation of glucocorticoid dose and by standard antiosteoporotic treatment.

**Key words:** glucocorticoids, osteoporosis, densitometry.

Už od prvého opisu Cushingovho syndrómu pred vyše 60 rokmi bolo známe, že nadbytok glukokortikoidov spôsobuje úbytok kostnej hmoty a spôsobuje osteoporotické fraktúry. Hench roku 1948 ako prvý aplikoval glukokortikoidy u pacientov s reumatoidnou artritídou a Nordin roku 1960 publikoval štúdiu referujúcu o zvýšenej prevalencii vertebrálnych fraktúr u pacientov liečených glukokortikoidmi.

Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza predstavuje najčastejšiu a najzávažnejšiu formu sekundárnej osteoporózy.

Incidencia osteoporotických fraktúr sa udáva u pacientov s Cushingovým syndrómom približne 20 %. Incidencia fraktúr u pacientov dlhodobo liečených glukokortikoidmi je približne 30—50 %. Osteoporózou býva postihnutá najmä trabekulárna kosť (chrbtica, rebrá). Účinok glukokortikoidov na trabekulárnu kosť je totiž 3—4-krát výraznejší ako na kosť kortikálnu. Čím je dávka glukokortikoidov vyššia, tým je i nástup osteoporotických zmien intenzívnejší. Najrýchlejší úbytok kostnej hmoty je v priebehu prvých me-

siacov ochorenia, resp. liečby glukokortikoidmi. Mesačný úbytok kostnej hmoty je približne 5 %. Neskôr sa kostné odbúravanie spomaľuje. Dôležité je histomorfometrické zistenie, že pri glukokortikoidovej osteoporóze sa výrazne zužujú trabekuly pri zachovaní ich celkového počtu a štruktúry. Tento nález podporuje i zistenie relatívnej reverzibility kostných zmien po vysadení liečby.

Rizikovými skupinami pre vznik glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy sú najmä deti, ženy v postmenopauze, mladí muži a pacienti dlhodobo imobilizovaní. Osteoporóza u pacientov s Cushingovým syndrómom býva väčšinou súčasťou charakteristického klinického obrazu. Raritne však môže byť jediným manifestným prejavom ochorenia.

Mechanizmus vzniku osteoporózy u pacientov s endogénne, alebo exogénne podmieneným nadbytkom glukokortikoidov je komplexný.

Za najdôležitejší možno považovať priamy vplyv glukokortikoidov na kostnú remodeláciu. Počas prvých 24 hodín glukokortikoidového pôsobenia stúpa syntetická

schopnosť osteoblastov. Po tomto krátkom období však nastupuje inhibícia osteoblastickej aktivity. Glukokortikoidy pôsobia cez špecifické cytoplazmatické receptory v osteoblastoch. Aktivácia týchto receptorov vedie k inhibícii replikácie a diferenciacie osteoblastov. Pre tento efekt je typický pokles sekrécie osteokalcínu, sérového markera kostnej novotvorby. Glukokortikoidy totiž inhibujú transkripciu génu kódujúceho tvorbu osteokalcínu. Glukokortikoidy suprimujú aj stimulačný autokrinný efekt prostaglandínov a rastových faktorov na maturáciu osteoblastov. Glukokortikoidy redukujú absorpciu kalcia a renálnu tubulárnu reabsorpciu, čo spôsobuje vznik sekundárnej hyperparatyreózy. Glukokortikoidy síce znižujú duodenálnu absorpciu kalcia, ale zároveň zvyšujú jeho črevnú absorpciu. Ide o mechanizmus, ktorý nie je sprostredkovaný vitamínom D. Vitamín D dokonca vďaka stimulačnému pôsobeniu parathormónu v počiatočnej fáze glukokortikoidového nadbytku stúpa. Glukokortikoidy pôsobia zrejme prostredníctvom špecifických glukokortikoidových receptorov lokalizovaných v obličkách a v čreve. Sekundárna hyperparatyreóza je len prídavným faktorom a nepredstavuje kauzálnu príčinu osteoporózy. Vedie k zrnčeniu kostnej hmoty v trabekulárnej oblasti a zhoršuje nález na kortikálnej kosti. Ďalším účinkom glukokortikoidov je ich negatívny vplyv na kostrové svalstvo (katabolizmus bielkovín), čo má vplyv na zníženú stimuláciu kostnej novotvorby pohybom.

Glukokortikoidy majú i negatívny vplyv na os hypotalamus—hypofýza s následným nedostatkom pohlavných hormónov (6). Diagnostikovanie glukokortikoidovej osteoporózy pozostáva z dôkladnej anamnézy, klinického vyšetrenia a posúdenia kostného obratu. Za optimálne sa považuje denzitometrické vyšetrenie lumbálnej chrbtice. Vhodnejšie je využiť bočnú projekciu a kvantitatívnu počítačovú tomografiu na odlišenie trabekulárnej kosti v oblasti chrbtice. Pri vyšetrení laboratórnych markerov sa vyskytuje pokles markerov kostnej formácie (osteokalcín, kostný izoenzym alkalické fosfatázy) a mierny vzostup markerov osteoresorpcie (pyridinolín, deoxypyridinolín, hydroxyprolín a iné).

V prípade, že ide o endogénne podmienený hyperkorticizmus, je potrebné použiť hormonálne (ACTH v sére, skrátený a klasický dexametazónový test, diurnálny profil sérového kortizolu) a lokalizačné (usg, CT, MRI) vyšetrenia.

Liečebné opatrenie predstavuje v prípade endogénne podmieneného hyperkorticizmu odstránenie základnej príčiny.

V prípade terapie glukokortikoidmi je potrebná dôsledná prevencia a terapia. Primárne preventívne opatrenie predstavuje minimalizácia dávky (už 5—7,5 mg prednizolónu má negatívny vplyv na kosť) a dĺžky podávania glukokortikoidov. Alternatívna aplikácia sa z osteologického hľadiska neosvedčila, inhalačná forma má menší negatívny účinok

a dávka nižšia ako 1000 µg inhalačných glukokortikoidov/deň sa považuje za relatívne bezpečnú. Vhodné je použitie deflazocortu, oxazolínového derivátu prednizolónu. Má menší negatívny vplyv na kostnú novotvorbu ako ostatné syntetické glukokortikoidy. Automatickou súčasťou prevencie i liečby glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy je odstránenie faktorov zúčastňujúcich sa na rozvoji osteoporózy (fajčenie, alkohol, nízka pohybová aktivita a iné). Nevyhnutná je dostatočná suplementácia kalcium a vitamínom D, resp. jeho metabolitmi. Sambrook s úspechom použil vitamín D3 – kalcitriol v liečbe dokázanej glukokortikoidovej osteoporózy. Kalcitriol zvyšuje absorpciu kalcia z gastrointestinálneho traktu a stimuluje aktivitu osteoblastov.

V liečbe glukokortikoidovej osteoporózy (denzitometricky potvrdená znížená kostná denzita pod 2,5 SD a eventuálny výskyt patologických fraktúr) sa okrem kalcitriolu používa kalcitonín, bisfosfáty, hormonálna substitučná liečba, testosterón a fluoridy. Saagova štúdia potvrdila priaznivý efekt alendronátu na výskyt fraktúr u pacientov liečených glukokortikoidmi. Súčasťou tejto liečby je vždy podávanie dostatočného množstva kalcia (1500 mg denne). Hyperkalcériu môžu redukovať tiazidové diuretiká.

Liečba glukokortikoidmi u rizikových pacientov môže spôsobiť rýchly vznik osteoporózy a z nej rezultujúcich fraktúr. Detekcia rizikových skupín, minimalizácia podávanej látky, prevencia a včasná liečba dokážu zlepšiť prognózu glukokortikoidmi vyvolanej osteoporózy.

Na určenie ideálneho algoritmu na prevenciu a liečbu glukokortikoidovej osteoporózy sú však potrebné ďalšie prospektívne, randomizované, dvojitoslepe štúdie.

## LITERATÚRA

- 1. Barzel, U.S.:** Osteoporosis: Taking a fresh look. *Hosp Pract*, 31, 1996, č. 4, s. 59—68.
- 2. Butler, R.C., Martin, J.C.:** The treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Orth Rheumatol*, 7, 1994, č. 3, s. 139—143.
- 3. Eastell, R.:** Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Int Med*, 237, 1995, č. 5, s. 439—447.
- 4. Favus, M.J.:** Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. New York, Raven Press 1996, 477 s.
- 5. Gennari, C.:** Glucocorticoid induced osteoporosis. *Clin Endocr*, 41, 1994, č. 4, s. 273—274.
- 6. Grossman, A.:** Clinical Endocrinology. London, Blackwell Scientific Publications 1992, 1063 s.
- 7. Gulko, P.S., Mulloy, A.L.:** Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Rheumatol*, 14, 1996, č. 6, s. 199—206.
- 8. Hosking, D.J.:** Effects of corticoids on bone turnover. *Resp Med*, 87, 1993, č. 1, s. 15—21.
- 9. Kocián, J.:** Osteoporóza a osteomalácie. Praha, Friton 1995, 171 s.
- 10. Meunier, J.P.:** Corticosteroid-induced osteoporosis. Training Course on Osteoporosis, Lyon, Jan. 25—26, 1995, s. 72—76.

11. Reid I.R., Wattie, D.J. Edvans, M.C. a spol.: Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. Arch Intern Med, 156, 1996, č. 2, s. 1173—1177.

12. Saag, K.G. a spol.: Alendronat for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. New Engl J Med, 339, 1998 s. 292—299.

13. Sambrook, P., Birmingham, J., Kelly, P. a spol.: Prevention of corticosteroid osteoporosis – a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. New Engl J Med, 328, 1993, č. 2, s. 1747—1752.

14. Volkert, R.: Corticosteroid therapy does not necessarily involve bone loss. Exp Sem, 17, 1995, č. 5, s. 2—4.

15. Webb, S.M.: Pituitary tumours: epidemiology, pathogenesis and management. Bristol, Bio Scientifica 1998, 251 s.

Do redakcie došlo 10.5.1999.

Adresa redakcie: Doc. MUDr. J. Payer, CSc., I. interná klinika LFUK, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovensko.

## SPRÁVY

### 26. EURÓPSKE SYMPÓZIUM O KALCIFIKOVANÝCH TKANIVÁCH

P. MASARYK

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany

V dňoch 7.—11.5.1999 sa konalo v Maastrichte v Holandsku 26. sympóziu Európskej spoločnosti pre kalcifikované tkanivá (ESCT). ESCT je organizácia s individuálnym členstvom združujúca vedcov prevažne základného medicínskeho výskumu v oblasti osteológie. Jej prezidentom je Škót Stuart Ralston. Ny sympóziu sa zúčastnilo približne 1000 účastníkov. Jednotlivé sekcie boli nasledovné: celulárna biológia – osteoblasty, osteoklasty, hormóny a cytokíny, proteázy, genetika, mechanotransdukcia, z klinických problémov dominovali: patogenéza a liečba osteoporózy, metabolické choroby kostí, nádory a kosť. Zo satelitných sympózií zaujali firemné prezentácie preparátov: Livial, Miacalcic, Fosamax, Evista, Risendronat. Celkovo odznelo 23 vyžiadanych prednášok a 51 vybraných prednášok, v posterovej sekcii bolo prezentovaných 276 posterov.

Z najzaujímavejších nových poznatkov možno vybrať nasledovné. V oblasti štúdia celulárnej biológie a celulárnych mechanizmov sa práce venovali hlavne identifikácii nových bunkových subpopulácií, cytokínov, prípadne receptorov a ich genetickým modifikáciám. Veľa prác bolo venovaných vzťahu prostaglandínov (PG) a nitrátov (NO). NO má dôležitú úlohu v regulácii osteoblastov aj osteoklastov. Prozápalové cytokíny (napr. IL-1, TNF) stimulujú osteoresorpciu cestou niektorých PG a syntézy NO. NO má komplexný efekt: vysoké koncentrácie inhibujú a nízke stimulujú osteoresorpciu. Nitrosylované deriváty inhibítorov cyklooxygenázy (NO-NSA, napr. NO-flurbiprofen) predstavujú preto novú veľmi perspektívnu triedu blokátorov osteoresorpcie!

Vo vzťahu nádory a kosť sa najväčšia pozornosť venovala karcinómu prsníka. Jeho bunky v kosti secernujú PTH-rP ako odpoveď na TGFbeta, ktorý sa zase uvoľňuje z resorbovaného kostného tkaniva, čím vzniká bludný kruh. Bisfosfonáty indukujú apoptózu (programovanú smrť) nielen osteoklastov, ale aj vlastných buniek tumoru (antitumorová aktivita)! Bisfosfonáty zosilňujú teda účinky chemoterapie, bránia rozvoju metastáz a výrazne redukovávajú náklady na onkologickú liečbu. Kostný sialoproteín (BSP) sa ukazuje spoľahlivým markerom kostných metastáz.

V sekcii patogenézy osteoporózy odznela zaujímavá prednáška porovnávajúca kostný metabolizmus a densitu M—F (male—female) a F—M (female—male) transsexuálov. V inej práci našli autori asociáciu nízkej kostnej denzity s expozíciou pesticídu DDT, ktorý WHO považuje za najrozšírenejší polutant s estrogénou aktivitou! Hoci kofeín zvyšuje renálnu exkréciu kalcia, podávanie kalcia spolu s kofeínom tento efekt eliminuje cestou poklesu PTH. Genetické variácie estrogénového receptora ovplyvňujú začiatok menopauzy a riziko hysterektómie. Pozoruhodná bola asociácia kolagénového genotypu a rizika zlomeniny femuru. Naopak na rýchlosť kostnej straty v menopauze majú genetické vplyvy podstatne menší efekt ako vplyvy environmentálne.

V oblasti diagnostiky osteoporózy bola najzaujímavejšou prednáškou práca holandských autorov, ktorí sa pokúsili validovať NOF (National Osteoporosis Foundation USA) rizikové indikátory osteoporózy (nízka telesná hmotnosť, fajčenie, zlomenina vo veku nad 40 rokov, rodinná anam-

néza zlomeniny femuru a nízka kostná denzita) v európskych podmienkach a mohli potvrdiť len dve: nízka kostná denzita (rel. riziko 2,1) a anamnéza zlomeniny (rel. riziko 1,6). Anglickí autori naopak zase ukázali, že nedostatočný telesný vývoj v detstve je silným rizikovým faktorom zlomeniny femuru. Firma LUNAR predstavila svoj nový produkt – fan-beam denzitometer PRODIGY (Zázrak), ktorý si zachováva všetky vlastnosti svojej triedy (rýchlosť, presnosť, opakovateľnosť) a súčasne jeho radiačná záťaž je na úrovni pencil-beam denzitometrov, t.j. minimálna – na úrovni pozadia!

V oblasti liečby sa najväčšia pozornosť venovala tibolonu, čo je steroid so selektívnymi estrogénnymi, gestagénymi a androgénnymi vlastnosťami. Tibolon u postmenopauzálnych žien potláča klimakterické prejavy vrátane návalov a priaznivo pôsobí na kosť (estrogénny vplyv), chráni pred bujnením (gestagénny vplyv) a zvyšuje libido (androgénny vplyv). Svetovú premiéru mali aj finálne 5-ročné výsledky štúdie PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture), ktoré potvrdili 36 % redukciu nových zlomenín stavcov pri podávaní Miacalcicu nasal v dávke 200 UI. Z ďalších nových poznatkov zaujali nasledovné: podávanie vitamínu D nielen zvyšuje kostnú denzitu, ale aj svalu silu. Indapamid – liek z novej generácie tiazidov má priamy vplyv na osteoblasty. Ultrazvuk nízkej intenzity



**Obr. 1. Účastníci kongresu zo Slovenska: MUDr. L. Čápová, MUDr. A. Letkovská, CSc., MUDr. Z. Kmečová, MUDr. P. Masaryk, CSc., a doc. MUDr. J. Payer, CSc.**

(SAFHS – sonic accelerated fracture healing system) významne stimuluje enchondrálnu osifikáciu. Preventívne podávanie esenciálnych mastných kyselín má ochranný efekt na kostnú stratu ovariectomovaných zvierat. Podávanie alendronátu u žien neodpovedajúcich na HRT má pozitívny vplyv na kostnú denzitu.