

THE PHOSPHOINOSITIDE SIGNALING PATHWAY IN THE CAROTID BODY MECHANISM

POKORSKI M

FOSFOINOZITIDOVÁ SIGNÁLNA CESTA V MECHANIZME KAROTICKÉHO TELESA

Carotid bodies are pair of sensory organs which contain the major respiratory chemoreceptors. The chemoreceptor cells are excited by hypoxia and reflexly, through the brain stem respiratory areas, increase pulmonary ventilation. Determinants of transduction of a chemical signal, beginning from the interaction of a putative neurotransmitter with its receptor sites, through the activation of messenger molecules, leading to increased chemoreceptor cell output in the form of afferent discharge in the sinus nerve are all to be established. This talk will highlight recent approaches to the molecular mechanisms of the chemoreception process having to do with the phosphoinositide. In a biochemical study, we found that phospholipase C (PLC) acting against phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate was increased, as compared with the control normoxic state, in the homogenate of carotid bodies of the cats that had been exposed *in vivo* to hypoxia. The converse was true for hyperoxia, which attenuates the carotid chemoreceptors. This PLC activity was G-protein dependent. The PLC-derived signaling molecules are known to activate protein kinase C (PKC), the effector enzyme in the phosphoinositide pathway. Therefore, we further hypothesized that if PKC was involved in the chemoreception process, then PKC (i) should be present in the chemoreceptor cell and (ii) could translocate from one intracellular compartment to another on stimulation. To this end, we found, using histochemistry for both light and electron microscopy, that the PKC alpha and the PKC gamma, two isoforms belonging to the conventional PKC species, are expressed in the *ex vivo* normoxic chemoreceptor cells. Hypoxia caused a partial redistribution of the isoforms towards the peripheral cytoplasm and the plasma membrane. These data suggest that the hypoxic stimulus could be transduced along the phosphoinositide signaling pathway in the carotid chemoreceptor cell. If so, this pathway is operational in shaping the chemosensory ventilatory responses. The results of these studies are relevant for the search of intervention strategies in the clinical, pathological states of the respiratory system, which are underlain by hypoxia.

Correspondence to: Pokorski M, Department of Neurophysiology, Medical Research Center, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

Presented on Meeting of Clinical Physiologists and Pathophysiologists in Martin October 7, 1999.

INTERPRETATION OF CLINICAL LABORATORY RESULTS

DEBRECZENI LA

INTERPRETÁCIA KLINICKÝCH LABORATÓRNYCH VÝSLEDKOV

The process leading to a clinical laboratory result involves an examination and assessment process: a) preanalytical phase, b)

specimen analysis, c) analytical assessment, d) medical assessment. These steps are controlled by the quality assurance.

The analytical results presented by the department of laboratory medicine become a clinical finding through the medical assessment by the treating physicians including medical experience as well as the knowledge of the patients, the presumptive diagnoses, the course of the illness and the results of other medical examinations. The medical assessment includes

a) transverse assessment: comparisons of the patient's results to the measurement value range of a reference population, a therapeutic range or a clinical decision limit,

b) longitudinal monitoring: comparison of the patient's results to previous results,

c) biological factors: gender, race, age and aging, biorhythms, body weight, alcohol, bedrest, surgical procedures, ionizing radiation, pregnancy, oral contraceptives.

The evidence based medicine helps to increase the validity and the information contents of laboratory findings as well as to improve the cost-effectiveness of health care.

Correspondence to: Debreczeni LA, "St. Imre" Teaching Hospital of Budapest Metropolitan Council, Department of Laboratory Medicine

Presented on Meeting of Clinical Physiologists and Pathophysiologists in Martin October 7, 1999.

METABOLIC X-SYNDROME, ATHEROGENIC RISK FACTORS OF PREMATURE CORONARY HEART DISEASE. A RETROSPECTIVE STUDY IN A HUNGARIAN PATIENT-GROUP

SZOLLAR I

METABOLICKÝ SYDRÓM X, RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROGENÉZY PRI PREDČASNEJ KORONÁRNEJ CHOROBE SRDCA. RETROSPEKTÍVNA ŠTÚDIA U SKUPINY PACIENTOV Z MAĎARSKA

80 patients suffering from premature (onset prior 55 year) coronary heart disease (PCHD) verified by coronarography or diagnosed acute myocardial infarction and 80 age matched control subjects were investigated. A number of lipid- and lipoprotein parameters as well metabolic disturbances have been suggested as new risk candidates for premature CHD, the frequency of these risks were estimated as follows: atherogenic dyslipidaemia 20 %; Lp(a) excess 20 %; low HDL-C (isolated) 12 %; familiar combined hyperlipidaemia 14 %; hyperapobeta-lipoproteinaemia 5 %; hyperalphalipo-proteinaemia 5 %; familiar hypercholesterinaemia 3 %; familiar hyper-trigliceridaemia 1 %; "small-dense" LDL 22 % (oxidatively modified); multimetabolic X syndrome 20 %; hyperhomo-cysteinaemia 20 %; hyperfibrinogenaemia 15 % (these disorders are not mutually exclusive).

A prospective study is needed to confirm the significance of these findings, but the results emphasizes the urgent need the change of paradigm: in premature CHD cases besides the "traditional"

risk factor analysis an extended search for “now risks” is strongly recommended.

Correspondence to: Szollar I, Institute of Pathophysiology, Semmelweis University Medical School, Hungary

Presented on Meeting of Clinical Physiologists and Pathophysiologists in Martin October 7, 1999.

METABOLIC SYNDROME X AND FIBRINOLYTIC DISTURBANCES

GALAJDA P, KUBISZ P, MOKAN M

METABOLICKÝ SYNDRÓM X A PORUCHY FIBRINOLÝZY

Plasminogen (PLG) system is multifunctional system with various functions including fibrinolysis, monocyte adhesion and proteolytic dependent cell growth of many tissue such as vascular or adipocyte proliferation. The activation of PLG by fibrin-bound tissue plasminogen activator (tPA) during fibrinolysis or membrane-bound urokinase (uPA) during proteolytic degradation of extracellular matrix were distinguished by previous models of fibrinolysis. Recently there have been confirmed overlapping functions of this two PLG activation systems and the preference of cell membrane activation of PLG on specific receptors (enolase, annexin II, cytokeratins). This process is regulated by specific plasminogen activator inhibitor (PAI-1). Relation between hyperinsulinemia (HI) and increased PAI-1 levels is well-known in patients with insulin resistance syndrome. According to new multifactorial and multicompartamental model of PAI-1 production, insulin stimulates PAI-1 synthesis in “metabolic” compartment (visceral adipocytes, hepatocytes) and inhibites cytokine-induced endothelial PAI-1 production. Physiological postprandial HI has been accompanied by decreased PAI-1 levels during circadian rhythm. PAI-1 levels are also decreased during long-term insulin application. Inhibitive insulin effect on PAI-1 production is not fully understood, but can be realized in endothelial pool. In our study we examined 34 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) treated with sulfonylurea (SU) regimens, 24 patients with 2-3 month long-acting insulin (INS) treatment and 15 age-matched normoinsulinemic healthy controls. We evaluated levels of endothelial markers such von Willebrand factor (vWF), thrombomodulin (TM), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), platelet marker PF4, fibrinolytic parameters (tPA, PAI-1) and metabolic parameters, such C-peptide, triglycerides, HbA1c and BMI. Patients with type 2 DM were divided into subgroups with and without endothelial dysfunction according to vWF level 1.4 IU/ml. There were significant differences of PAI-1 levels among patients without endothelial dysfunction treated by SU (median 48.1, range 14-108 ng/ml) or INS (27.9, 2-53 ng/ml) and patients with endothelial dysfunction treated by SU (80.7, 43-217 ng/ml) or INS resp. (16.7, 7-34 ng/ml) (ANOVA p0.001). Type 2 DM subgroups were not different in parameters of metabolic control and platelet activation. vWF, TM and TFPI levels were elevated in groups with endothelial dysfunction. Insulin treatment was accompanied by decreased PAI-1 levels especially in patients with endothelial dysfunction. We suggest that long-term insulin application may decreased PAI-1 levels by direct inhibitive action on endothelial PAI-1 compartment.

Correspondence to: Galajda P, Department of Internal Medicine I. National Centre of Haemostasis and Thrombosis, Jessenius Medical Faculty, Martin, Slovakia

Presented on Meeting of Clinical Physiologists and Pathophysiologists in Martin October 7, 1999.

ASSESSMENT OF INSERTION/DELETION POLYMORPHISM OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE AND ITS CLINICAL IMPORTANCE

PULLMANN R, HYBENOVA A, SKERENOVA M, MELUS V, PULLMANN R Jr

URČOVANIE INZERČNÉHO/DELEČNÉHO POLYMORFIZMU GÉNU PRE ANGIOTENZÍN KONVERTUJÚCI ENZÝM A JEHO KLINICKÝ VÝZNAM

Angiotensin converting enzyme (ACE) takes part in renin-angiotensin and kallikrein – kininogen systems by creating angiotensin II and inactivating bradykinin. Blood activities (levels) of ACE are highly variable between individuals – but stable in an individual. About half of the interindividual variability could be attributed to an insertion (I) deletion (D) polymorphism of intron 16 of ACE gene. Recently ACE D/D genotype has been reported to be a potent risk factor for premature myocardial infarction (MI). However, some studies failed to show this association.

Other studies revealed increased tendency towards impaired vascular function and structure in different clinical pictures.

We have investigated 1143 patients with different vascular or myocardial impairment and 103 healthy controls.

In patients, the phenotype and genotype frequencies were: D/D 0.312, I/D 0.482, I/I 0.206 and D 0.553, I 0.447. In controls, the following frequencies have been observed: D/D 0.194, I/D 0.591, I/I 0.215 and D 0.489, I 0.511.

Frequency of the D allele was found to be significantly higher in SLE group (0.623) compared to controls (0.520) ($\chi^2=5.303$, $p<0.025$). Because of an association between D allele and visceral damage, we also suppose that ACE gene could serve as the visceral damage indicator in SLE (via influencing vessel wall inflammation, monocyte adhesion, cytokines release etc.).

Also in patients with low risk MI (without any known major risk factor), the frequency of D allele (D/D homozygotes) is more frequent (0.62) than in controls. In addition to D/D genotype, these patients carry risk alleles of 2 or 3 additional polymorphisms in coronary heart disease (CHD) candidate genes (XbaI apoB, apoE 4/4 phenotype, Leiden mutation of factor V and others). In ischemic stroke, the frequency of D allele was also shown to be higher (0.523) compared to controls. Surprisingly, very high frequency of D allele was found in patients with subarachnoidal haemorrhage (0.532).

D/D homozygous diabetic patients develop more macrovascular complications and nephropathy, or more extensive retinopathy.

In general, D allele carriers have increased tendency towards vascular impairment – neointimal proliferation, vasospasm, platelet activation, myocyte proliferation.

Persistent dry cough is the most common side effect of ACE-inhibitors treatment. We have found the association between ACE

gene polymorphism and this symptom, while I/I ! homozygotes (0.451) (who might have low ACE levels) are the most susceptible group.

Correspondence to: Pullmann R, Dept. Clin. Biochem., Faculty Hospital, Martin, Slovakia

Presented on Meeting of Clinical Physiologists and Pathophysiologists in Martin October 7, 1999.

EPIDEMIOLOGY OF OSTEOPOROSIS MASARYK P EPIDEMIOLÓGIA OSTEOPORÓZY

Osteoporosis is recognized by WHO as a major health problem that imposes a considerable burden on health-care resources world-wide. The main reason is an exponential increase in the incidence of hip fractures, together with high mortality rate and serious outcomes. The situation in Slovakia is a little better than in Western world, however a tendency is not promising.

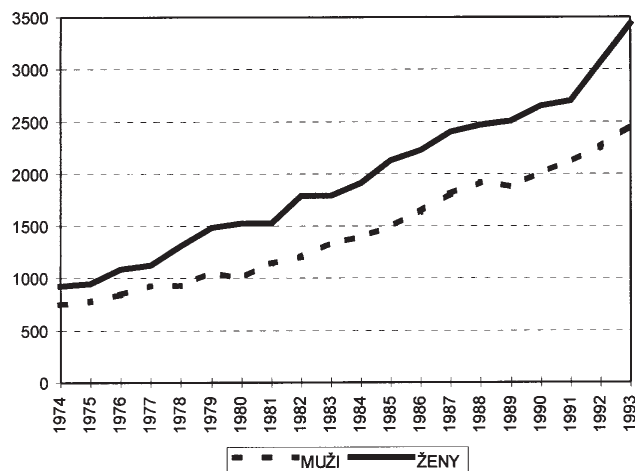
Osteoporózu považuje WHO za veľký zdravotnícky problém, ktorý celosvetovo spôsobuje enormné nároky na finančné zdroje zdravotníctva. Hlavný dôvod je exponenciálne rastúca incidencia zlomenín femuru spolu s vysokou mortalitou a ďalšími dôsledkami. Situácia na Slovensku je síce o niečo lepšia ako v západných krajinách, tendencia však nie je veľmi slubná.

Osteoporóza (OP) sa stala v posledných rokoch celosvetovým medicínskym a spoločenským problémom pre jej výrazný – až epidemický – nárast a pre obrovské náklady na diagnostiku a liečbu.

Celoživotné riziko zlomeniny krčka femuru je u 50-ročnej ženy 15,6 %, zlomeniny predlaktia 15 % a aspoň jednej traumatickej zlomeniny stavca 32 %. Toto riziko je síce nižšie ako pri KVCH (30–40 %), ale je porovnateľné s rizikom rakoviny (9–12 %). Riziko úmrtia v dôsledku zlomeniny krčka femuru je u tej istej ženy 2,8 %, zhodné s rizikom úmrtia na rakovinu prsníka a 4-krát vyššie ako pri rakovine endometria (0,7 %) (3).

Metodologické problémy epidemiológie osteoporózy

Štúdium epidemiológie osteoporózy nie je jednoduché. Na výskyt osteoporózy sa usudzuje nepriamo — pomocou výskytu jej komplikácií — zlomenín. Všeobecne sú miestami porotických fraktúr stavce, kosti predlaktia a krčiek bedrovej kosti. Fraktúry stavcov a predlaktia sú síce spojené s vysokou morbiditou, ale najzávažnejšie dôsledky majú práve fraktúry krčka stehrovej kosti pre vysokú mortalitu. Zistiť výskyt osteoporózy v populácii je veľmi ťažké, ba priam nemožné. Klinické kritérium (bolesť) je veľmi vágne, rtg kritérium (zvýšenie transparenencie kosti) je málo senzitivné, denzitometrické kritériá sú veľmi nákladné. Relatívne dostupné riešenie tohto problému je z epidemiologického hľadiska sledovanie výskytu osteoporózy pomocou výskytu fraktúr. Tu sú však aj ďalšie problémy: zlomeniny predlaktia sú síce zjavné, dobre dokumentovateľné, väčšinou sa však liečia na ambulanciách a unikajú centrálnej registrácii, fraktúry stavcov sú na druhej strane často klinicky asymptomatické, a teda sa neliečia. Relatívne ideálna situácia je pri zlomeninách femuru. Klinicky sú zjavné a prakticky všetky vyžadujú hospitalizáciu, a teda aj registráciu.



Obr. 1. Výskyt fraktúry femuru na Slovensku.

Všetky číselné údaje na svete o výskyte osteoporózy sú len odhadmi. Aj u nás často opakovaný údaj o výskyte 400 000 prípadov osteoporózy na Slovensku je len mechanické prevzatie a aplikovanie údaju 8 % z niektorej západnej krajiny. Na základe denzitometrickej definície osteoporózy možno predpokladať, že osteoporózu aspoň v jednej lokalizácii možno nájsť asi u 33 % populácie nad 50 rokov (3). U nás zatiaľ nebola urobená žiadna cieľená epidemiologická štúdia. Nákladnosť takýchto štúdií zdôrazňuje to, že aj krajiny EU združili prostriedky na výskum epidemiológie osteoporózy a kreovali niekoľko spoločných projektov. Jedným z nich je aj Európska štúdia vertebrálnej osteoporózy (EVOS) (4). Táto v súčasnosti najväčšia epidemiologická štúdia zahŕňa 36 vrcholových centier z 18 krajín Európy. Jedným z týchto centier je aj Výskumný ústav reumatických chorôb v Piešťanoch, ktorý sa tejto problematike venuje už niekoľko rokov.

Fraktúra femuru

Vo svete sa odhadoval výskyt fraktúr krčka femuru roku 1990 1,2-1,6 mil., prognóza na rok 2025 predpokladá 2,6-2,9 mil. a na rok 2050 4,5-6,3 mil. (1).

Výskyt zlomenín femuru na Slovensku má počas posledných 20 rokov narastajúcu tendenciu a zdá sa, že nárast je skôr exponenciálny ako lineárny (obr. 1). Súvisí to nielen so starnutím populácie, ale aj so zmenou environmentálnych faktorov (zmena životného štýlu a stravovacích návykov). Vekovo-špecifická incidencia stúpa s pribúdajúcim vekom exponenciálne, absolútny počet fraktúr však len do veku 70 rokov, potom je jeho výskyt už stabilizovaný. Dôkazom pôsobenia environmentálnych faktorov je aj nárast špecifickej incidence vo veku nad 50 rokov v rokoch 1987–1993, a to u žien aj u mužov. Najvyšší nárast zaznamenala v týchto rokoch kategória mužov a žien nad 80 rokov.

V období 1987–1993 kulminovala mortalita aj letalita zlomeniny femuru roku 1989 — potom neustále klesala.

Úmrtnosť na zlomeninu femuru je dlhodobo na Slovensku na 10. mieste diagnóz najčastejších príčin úmrtí! Keďže na vyšších miestach sú prevažne kardiovaskulárne a onkologické diagnózy,

možno považovať osteoporózu za spoločensky najzávažnejšie ochorenie pohybového aparátu. Všeobecne sa udáva, že asi 15-20 % osôb s fraktúrou krčka zomiera do 1 roka, ďalších 15-20 % je odkázaných na pomoc iných a len u zvyšku sa úplné vyhoja. Počet postelo-dní pre zlomeninu femuru v rokoch 1974—1993 nestále stúpala v zhode s nárastom absolútneho počtu zlomenín. Priemerný ošetrovaný čas mal pritom klesajúcu tendenciu. V západných krajinách zlomeniny femuru zaberajú asi 20 % ortopedických postelí.

Hospitalizovanosť na fraktúru krčka femuru pri porovnaní vybraných krajín Európy je veľmi rozdielna (2). V absolútnych počtoch a po úprave na populáciu Švédska bola roku 1990 na Slovensku dokonca vyššia ako v Českej republike.

Pri porovnaní s inými civilizačnými chorobami vykazuje fraktúra femuru u žien vo veku nad 45 rokov vo Veľkej Británii (grófstvo Trent – asi 10 % obyvateľstva krajiny) veľmi vysoký počet postelo-dní, dokonca viac ako infarkt myokardu, chronická bronchitída, či diabetes. Situácia na Slovensku je veľmi podobná, okrem diabetu, čo zatiaľ nevieme vysvetliť.

Lineárna extrapolácia (optimistická verzia) doterajšieho vývoja výskytu fraktúry femuru pri zachovaní súčasného trendu v diagnostike a terapii a pri nezmenenej demografickej štruktúre populácie predpokladá roku 2020 asi 11 000 týchto zlomenín na Slovensku. Polynomická extrapolácia (pesimistická verzia) predpokladá dokonca cez 16 000 zlomenín.

Fraktúra stavcov

Na základe výsledkov Európskej štúdie vertebrálnej osteoporózy, ktorá sa týka populácie osôb nad 50 rokov, je výskyt deformít stavcov prekvapivo rovnaký u mužov aj u žien, a to oboma použitými metódami analýzy (Eastelova a McCloskeyova — 12,2 %, resp. 20,0 %) (4).

Výskyt vertebrálnej osteoporózy na Slovensku však ani v jednom prípade nedosahuje ešte európsky priemer. Podľa výsledkov našej pilotnej štúdie možno predpokladať, že kostná denzita našej populácie je o niečo vyššia ako európsky priemer, čo ukázalo aj porovnanie v rámci centrier EVOS, kde muži z centra v Piešťanoch mali najvyššiu kostnú hustotu.

Hospitalizovanosť na fraktúru stavcov pri porovnaní vybraných krajín Európy je veľmi rozdielna. Pri úprave na populáciu Švédska sa Slovensko podobne ako Česká republika pohybuje skôr v dolnej zóne.

Osteoporóza je spoločensky najzávažnejšou chorobou pohybového ústrojenstva na Slovensku a vývojový trend ukazuje, že sa stane chorobou tretieho tisícročia.

Literatúra

- Gullberg B., Johnell O., Kanis J.A.: World-wide projections for hip fracture. *Osteoporosis Int.*, 1997, č. 7, s. 407-413.
- Johnell O., Gullberg B., Kanis J.A.: The hospital burden of vertebral fracture in Europe: A study of national register sources, *Osteoporosis Int.*, 1997, č. 7, s. 138-144.
- Kanis J.A.: *Osteoporosis*. Oxford, Blackwell 1993.
- O'Neill T.W. a spol.: The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European vertebral osteoporosis study. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, č. 11, s. 1010-1017.

Correspondence to: P. Masaryk, Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany, bl@fmed.uniba.sk

Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave 15.3.1999.

EARLY DIAGNOSIS OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

KILLINGER Z.

VČASNÁ DIAGNOSTIKA POSTMENOPAUZÁLNEJ OSTEOPORÓZY

Osteoporosis can be diagnosed by history, physical examination, laboratory test and bone mass measurement. A low bone mass is the most important risk factor for osteoporotic fractures. In the assessment of risk is very important the rate of bone loss too. Combining bone density and bone turnover with age and other associated risk factors can improve the assessment of the risk of osteoporosis especially at the postmenopausal women. As in many medical conditions early diagnosis is the key to success in prevention and treatment in osteoporosis.

Osteoporózu môžeme diagnostikovať na základe anamnézy, fyzikálneho nálezu a laboratórnych vyšetrení a najmä meraním kostnej denzity. Nízka kostná denzita je najlepší rizikový faktor osteoporotických fraktúr. V určení rizika má významnú úlohu aj rýchlosť kostných strát. Kombinácia kostnej denzity, kostného obratu, veku a ostatných rizikových faktorov môže zlepšiť určenie rizika vzniku osteoporózy najmä u postmenopauzálnych žien. Rovnako ako v ostatných oblastiach medicíny je včasná diagnostika kľúčom k úspešnej prevencii a liečbe.

Osteoporóza prebieha často veľa rokov úplne asymptomaticky a prvou klinickou manifestáciou môže byť až fraktúra. Prevencia, ale aj včasná terapia je možná, len ak dokážeme zachytiť úbytok kostnej denzity v začiatočnom štádiu (1, 2). To vyžaduje aktívne pátrať po rizikových faktoroch osteoporózy u asymptomatických jedincov a následne túto rizikovú skupinu obyvateľstva podrobiť diagnostickému algoritmu. Dobrá anamnéza a objektívny nález majú preto ústredné postavenie pri selekcii pacientov, ktorí by mali absolvovať ďalšie prešetrenie.

Najvýznamnejšiu koreláciu s rizikom fraktúr vykazuje kostná denzita (1, 3). Aj parametre, ako kostná kvalita, anatomické variácie tvaru kostí a riziko pádu sa zúčastňujú na vzniku fraktúr, ale nedokážeme ich kvantifikovať (1). V poslednom období došlo preto k rozvoju metód zameraných na meranie kostnej denzity. Navzájom sa odlišujú presnosťou, dĺžkou merania, radiačnou záťažou, možnosťou merať len periférne uložené kosti (predlaktie, päta), resp. všetky oblasti skeletu (3). Najrozšírenejšou a najpresnejšou metódou v praxi sa stala rtg absorpciometria. Ide o pomerne rýchlu metódu s veľmi dobrou reprodukovateľnosťou, pričom dávka žiarenia je minimálna. Štandardne sa meria oblasť predlaktia alebo oblasť lumbálnych stavcov a krčka femuru. Miesto v klinickej praxi si postupne získava vďaka nízkej cene, rýchlosti merania a neinvazívnosti aj denzitometria na princípe ultrazvuku. Klasické rtg vyšetrenie dokáže zachytiť osteoporózu až pri strate 30 % minerálov a nie je ním možné kvantitatívne vyjadriť úbytok kostnej denzity. Význam má najmä v diferenciálnej diagnostike kostných ochorení (5).

WHO odporúča na základe nameranej kostnej denzity rozdelenie, ktoré uvádza tabuľka 1.

Tab. 1. Rozdelenie osteoporózy podľa WHO.

Klinické štádium	T-skóre (počet SD od priemernej denzity mladých zdravých osôb)
norma	nad -1
osteopénia	-1 až -2,5
osteoporóza	menej ako -2,5
manifestná osteoporóza	menej ako -2,5 + osteoporotická fraktúra

Pri rozhodovaní o oblasti, ktorú chceme merať platí, že osteoporóza zistená na ktoromkoľvek mieste skeletu znamená zvýšené riziko fraktúry (1). Medzi jednotlivými oblasťami, ktoré sa štandardne merajú, je významná korelácia. Vieme odmerať akúkoľvek oblasť skeletu, ale interpretácia nameraných hodnôt je zložitá (problém normy) a v praxi sa využíva meranie štandardných oblastí, na ktoré boli vypracované normy. Pri vyjadrovaní rizika fraktúry je potrebné si uvedomiť, že merané oblasti skeletu sa navzájom líšia pomerným zastúpením trabekulárnej a kortikálnej kosti. To znamená, že ak meriame oblasť, kde je výrazná prevaha trabekulárnej kosti (päťová kosť, ultradistálna oblasť predlaktia, lumbálna chrbtica v bočnej projekcii) vieme sa vyjadriť lepšie k riziku fraktúry v tých oblastiach, kde je prevažne trabekulárna kosť a naopak.

Výsledok denzitometrického vyšetrenia môžeme vyjadriť v percente kostnej hmoty oproti norme, resp. častejšie ako T-skóre, čo je počet štandardných odchýliek od priemernej denzity mladých, zdravých jedincov rovnakého pohlavia (Z-skóre na rozdiel od T-skóre je korigované už aj na vek pacienta).

U starších pacientov s výraznejšími osteoproduktívnymi zmenami je potrebné denzitometrický nález hodnotiť opatrne. Tak sa vyhneme falošne negatívnym výsledkom. To platí aj pre pacientov s ektopickými kalcifikáciami v meranej oblasti, anatomickými anomáliami tvaru chrbtice a krčku femuru a pacientov s fraktúrami stavcov. Zosunutím tela stavca dochádza k relatívnemu zvýšeniu kostnej denzity na cm², čo môže viesť k falošne negatívnemu výsledku. Obdobne malé lokálne zmeny v štruktúre kosti (aseptická nekróza, metastáza a pod.) sa nemusia zachytiť, pretože denzitometria nie je dokonalá zobrazovacia metóda. Novšie generácie celotelových denzitometrov sa snažia tento nedostatok odstrániť a kvalita obrazu na monitore počítača je už porovnateľná s rtg snímku. Z uvedeného vyplýva, že denzitometria je veľmi presná metóda na posúdenie difúznej osteoporózy, ale pri interpretácii jej výsledkov je potrebné prihliadnúť na viaceré faktory.

Význam laboratórných markerov kostného obratu je v možnosti selektovať skupinu žien s vysokým kostným obratom, a tým aj vyšším rizikom vzniku osteoporózy. Ďalšou významnou oblasťou stanovenia rýchlosti kostného obratu je zhodnotenie účinnosti nasadenej terapie. Pri úspešnej liečbe dochádza už v priebehu prvých 3–6 mesiacov k zníženiu kostného obratu. Pretrvávanie vysokých hodnôt nám signalizuje nedostatočný terapeutický efekt (4). Keďže významné zmeny kostnej denzity možno zaznamenať väčšinou najskôr po roku liečby, ide o veľmi včasnú a hodnotnú informáciu o efektívnosti nasadenej liečby. Medzi markery kostného obratu patria najmä enzýmy osteoklastov a osteoblastov, resp. komponenty kostného matrixu, ktoré sa uvoľňujú do cirkulácie počas kostnej remodelácie. Rozdeľujeme ich do dvoch základných

skupín — markery osteoformácie a markery osteoresorpcie. Jednotlivé markery sa líšia svojou špecificitou, senzitivitou, náročnosťou stanovenia, a tým aj dostupnosťou v bežnej klinickej praxi (4, 5).

Výpovedná hodnota jednotlivých ukazovateľov a ich kombinácií je stále predmetom klinických sledovaní.

Cieľom uvedených diagnostických metód je snaha o istú kvantifikáciu rizika fraktúry v nasledujúcom období pre konkrétneho jednotlivca. Namerané výsledky spolu so zhodnotením rizikového profilu pacienta by preto mali viesť k začatiu preventívnych alebo terapeutických opatrení s cieľom redukovať riziko osteoporotickej fraktúry.

Literatúra

- Birdwood G.: Understanding osteoporosis and its treatment. New York, London. The Parthenon Publ. 1996, 181 s.
- Borovský M.: Hormonálna substitúcia v postmenopauze. Prakt. Gynek., 1995, č. 2, s. 11–14.
- Gennant H.K., Faulkner K.G., Gluer C.Ch.: Measurement of bone mineral density: current status. Amer. J. Med., 91, 1991, č. 5, s. 49–53.
- Payer J.: Postmenopauzálna osteoporóza. Prakt. Gynek., 1, 1994, s. 28–33.
- Vojtaššák J.: Hodnota laboratórných vyšetrení pri diagnostike osteoporózy z pohľadu ortopéda. Prakt. lek., 74, 1994, č. 1, s. 17–18.

Correspondence to: Z. Killinger, I. interná klinika LFUK a FN v Bratislave. bill@fmed.uniba.sk

Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave 15.3.1999.

HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND OSTEOPOROSIS BOROVSKÝ M. HORMONÁLNA SUBSTITUČNÁ LIEČBA A OSTEOPORÓZA

Estrogen therapy has clearly been shown to maintain bone mass and to reduce postmenopausal bone loss, thereby lowering the risk of osteoporotic fractures. Current estrogen use is better than past use for maintenance of bone density and current estrogen therapy begun 10 or more years after the menopause might be as beneficial as continuous treatment begun at the time of menopause.

Už roku 1941 zistil Albright, že za akceleráciu úbytku kostnej hmoty u ženy v postmenopauze zodpovedá chýbanie estrogénov. Od III. decénia sa kostná hmota znižuje o 3 % každých 10 rokov. Po 50. roku života sa táto rýchlosť u muža nemení, ale u ženy sa výrazne akceleruje a dosahuje 1–2 % úbytku ročne. Okolo 75. roku života (po 25 rokoch karence estrogénov) stráca žena 25 % hmoty kortikálnych kostí a polovicu hmoty kostí trabekulárnych. Manifestné prejavy osteoporózy sa ukáza až po dlhšom (asi 9 rokov) latentnom období karence estrogénov. Osteoporózu treba diagnostikovať ešte v tomto latentnom období, keď možno terapeuticky preventívne zasiahnuť. Stupeň demineralizácie kostí môžeme zistiť meraním kostnej hustoty.

Pri sledovaní žien po ovarektómii sa zistuje rýchle zníženie hustoty kostnej hmoty v prvých dvoch rokoch po operácii. Ak sa začne substitučná estrogenoterapia po dvoch mesiacoch po kastrácii, úbytku kostnej hmoty sa zabráni. Ak liečba pokračuje aspoň 3 roky, je úbytok kostnej hmoty reverzibilný, dokonca môžeme pozorovať prírastok kostnej hmoty. Ak sa bilaterálne ovarektomovaná žena liečila estrogénmi viac ako 10 rokov, BMD (bone mineral density) lumbárnej chrbtice bola o 30 % vyššia a krčka femuru o 10 % vyššia v porovnaní s neliečenými ženami. U žien s prirodzenou menopauzou je účinok liečby rovnaký.

Menopauza indukuje akcelerovaný úbytok kostnej hmoty v prvých 5–8 rokoch a nasledovne znížený úbytok kostnej hmoty, ktorý sa môže akcelerovať opäť po 75. roku života.

Preventívny účinok HST na úbytok kostných minerálov je dobre známy. Prevencia osteoporózy a z nej vyplývajúcich fraktúr (krček femuru, distálne predlaktie, kompresívne zlomeniny stavcov) je tým dôslednejšia, čím je kratšie estrogenodeficitné obdobie v živote ženy.

Súčasnne liečené a dlhodobo liečené ženy sú viac chránené proti zlomeninám v porovnaní s dávnejšie liečenými a nie je celkom jasné, ako dlho pretrváva táto ochrana po vynechaní liečby. U osteoporotických žien indukuje HST malý, ale významný nárast BMD v prvých 2 rokoch liečby. Zdá sa, že v prevencii úbytku kostnej hmoty v stehrovej kosti sú potrebné vyššie dávky estrogénov ako pre chrbticu. Súčasná liečba estrogénmi sa spája so zníženým rizikom všetkých zlomenín s relatívnym rizikom 0,66. Účinok je výraznejší u žien, ktoré sa začali estrogénmi liečiť v prvých 5 rokoch po menopauze.

Liečba estrogénmi v minulosti, hoci aj začatá včas po menopauze a trvajúca viac ako 10 rokov, nemá významný účinok na aktuálne riziko zlomenín, teda prevencia úbytku kostnej hmoty nie je jediným mechanizmom, ktorým HST môže pôsobiť na počet zlomenín. K týmto iným mechanizmom patria najmä zlepšené kognitívne a neuromuskulárne funkcie.

1-ročná HST u osteoporotických postmenopauzálnych žien znamená 50 % redukciiu incidencie nových zlomenín stavcov, hoci BMD stúplo iba o 5 %, čo znamená vplyv iných mechanizmov zodpovedných za zvýšenú lámavosť kostí.

Zvýšená kostná resorpcia v prvých rokoch postmenopauzy aktivovaním osteoklastov pravdepodobne spôsobuje zníženie sily kosti, bez ohľadu na BMD, teda zvýšená kostná resorpcia je pravdepodobne rizikovým faktorom pre vznik zlomenín. Redukujúca kostná resorpcia estrogény znižujú počet fraktúr bez ohľadu na ich vplyv na kostnú hmotu.

HST je prevenciou úbytku kostnej hmoty v celej kostre u skoro, aj u neskoru postmenopauzálnych žien. HST redukuje stupeň kostného obratu na úroveň premenopauzy.

Stratégia HST vo vzťahu k osteoporóze

1. Stratégia včasnej intervencie – HST ihneď po menopauze

Výhody:

- možnosť zachovať maximálnu hodnotu kostnej hmoty; vhodné je najmä pre ženy s redukovaným vrcholom kostnej hmoty vo veku 30 rokov a viac;
- v skorom postmenopauzálnom období majú ženy aj iné symptómy deficitu estrogénov, čo ich vedie k rozhodnutiu brať HST;

— je prevenciou kardiovaskulárnych chorôb, Alzheimerovej choroby a kolorektálnej rakoviny.

Nevýhody:

— dlhodobá HST pravdepodobne nepatrne zvyšuje riziko rakoviny prsníka u niektorých pacientok.

2. *Stratégia intervencie vo vyššom veku* — u 60–70-ročných žien s vysokým rizikom vzniku fraktúr na podklade osteoporózy.

Výhody:

- okamžitý účinok môže významne redukovať riziko zlomenín, je teda jasne ekonomicky výhodný;
- zabezpečuje kardiovaskulárny benefit u pacientok s vysokým rizikom kardiovaskulárnych ochorení vo vzťahu k veku.

Nevýhody:

- neskorý začiatok liečby pri vysokom riziku zlomenín;
- zlá akceptácia pacientkami.

Metódou voľby by teda mala byť stratégia včasnej intervencie.

HST je základom prevencie a liečby postmenopauzálnych osteoporózy a iné terapeutické modalities sa využívajú len v prípade nemožnosti jej podania. Z osteologického pohľadu je vhodná estrogénovo-gestagénna kombinácia, pretože gestagény (najmä s androgénovou zložkou) majú vlastný stimulačný vplyv na kostný metabolizmus. Mechanizmus účinku estrogénov je komplexný. Podľa najnovších experimentálnych štúdií ide o priamy vplyv na osteoblasty a hádam aj osteoklasty prostredníctvom estrogénových receptorov. Ostatné účinky predstavuje ovplyvnenie rastových faktorov, interleukínov, prostaglandínov, vitamínu D, parathormónu, kalcitonínu, kortizolu a ďalšie. Nepozoroval sa významný rozdiel v účinku perorálne a transdermálne aplikovaných estrogénov.

Rozhodnutie pre HST s cieľom redukciiu rizika zlomenín by malo byť individuálne. Pomocou pre rozhodnutie môže byť klasifikácia podľa profilu rizika.

Rizikový profil A (terciárna prevencia): Ženy s už existujúcimi osteoporotickými zlomeninami. Na prevenciu ďalšieho úbytku kostnej hmoty a redukciiu rizika fraktúr. HST podávame ako alternatívu alebo spolu s inými liekmi (kalcium, vitamín D, kalcitonín, bifosfonáty, fluoridy, anaboliká).

Rizikový profil B (sekundárna prevencia): Ženy so zvýšeným rizikom osteoporotických fraktúr. 1. Ženy s predčasnou menopauzou (ako výsledok operácie, chemoterapie, radiačnej liečby, alebo predčasným vyhasnutím činnosti ovárií). HST je pre tieto ženy plne indikovaná minimálne do 50. roku života. 2. Ženy s BMD menej ako -1 SD oproti priemeru mladých dospelých bez ohľadu na techniku merania a lokalizáciu (predlaktie, lumbálna chrbtica, kalkanus).

HST (minimálne 5 rokov) sa odporúča ako preventívna liečba. Tieto pacientky tvoria približne 25 % žien v ich vekovej skupine.

Rizikový profil C (primárna prevencia): Mladé ženy, ktoré nedosahujú normálnu BMD vzhľadom na inadekvátne koncentrácie estrogénov (amenorea, ťažká oligomenorea, Turnerov syndróm a iné).

Pretože úbytok kostnej hmoty pokračuje krátko po vynechaní terapie, estrogény by sa mali podávať aspoň do 70. roku života. U žien s potvrdenou osteoporózou sa liečbou znížilo očakávané množstvo fraktúr zo 40 na 3 u 1000 pacientok. Ak ženy začali s liečbou krátko po menopauze, po piatich rokoch sa znížil po-

čet fraktúr na 60 %, riziko fraktúr femuru a distálneho rádia na 50 %.

Je všeobecne prijaté, že HST je vzhľadom na svoje pozitívne mimoskeletálne účinky metódou voľby v prevencii a liečbe osteoporózy. HST sa spája aj s vedľajšími účinkami, ktoré limitujú prínos. Prínos hormonálnej substitučnej terapie v prevencii kardiovaskulárnych ochorení a osteoporózy je však nesporné väčší ako nepresne definované riziko vzniku rakoviny prsníka, ktoré sa javí najzreteľahodnejšou možnou komplikáciou HST.

Pred začatím terapie estrogénovo-gestagénovými preparátmi musia byť vylúčené okolnosti, pri ktorých je podávanie hormonálnych preparátov kontraindikované. V súčasnosti sa za kontraindikácie k podaniu HST považujú: akútna tromboembolická choroba, karcinóm prsníka s pozitívnymi hormonálnymi receptormi, závažné poškodenie pečene, porfýria a pri meningeóme gestagénna súčasť HST.

Za kontraindikáciu k podaniu HST sa nepovažujú: hyperplázia endometria, karcinóm endometria, ovariálny karcinóm, hypertenzia, diabetes mellitus, otoskleróza, prolaktinóm, malígný melanóm, adenóza pečene, varixy ani ischemická choroba srdca po infarkte myokardu.

HST treba zvážiť u pacientok s anamnézou rakoviny prsníka, aktívnym ochorením pečene a aktívnym tromboembolickým ochorením. Ženy s rodinnou anamnézou rakoviny prsníka majú zvýšené riziko tohto ochorenia a hoci je dokázané, že ani v tejto rizikovej skupine HST nezvyšuje incidencia rakoviny prsníka, HST predpisujeme za predpokladu nedávneho normálneho mamogramu.

V poslednom období sa pozornosť sústreďuje na antagonistov estrogénov, ako sú tamoxifén a raloxifén. Inhibujú postmenopauzálny úbytok kostnej hmoty a podobne ako estrogény majú hypolipidemické účinky. Na druhej strane raloxifén má mimoriadne slabý účinok na endometrium a protektívny účinok na prsník. Agonisty a antagonisty estrogénov s týmito vlastnosťami sa klasifikujú ako selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERM). Predstavujú možnú alternatívu HST v budúcnosti najmä u starších postmenopauzálnych pacientok bez klimakterického syndrómu.

Literatúra

1. Killinger Z., Payer J.: Miesto denzitometrie v diagnostike postmenopauzálnych osteoporózy. *Prakt. Gynek.*, 2, 1995, č. 2, s. 85–88.
2. Koliba P.: Hormonálna liečba u žien v postmenopauze. In: *Farmakoterapie ve stáří*. Ostrava 1999, s. 45–48.
3. Payer J., Borovský M.: Ochorenia štítnej žľazy v gynekologickej praxi. *Media Group* 1998, 128 s.
4. Spustová V.: Osteoporóza. Bratislava, SAP 1998, 128 s.
5. Studd J.: The Management of the Menopause. *Ann. Rev.*, 1998, Parthenon 1998, 305 s.

Correspondence to: M. Borovský, I. gynekologicko-pôrodnická klinika LFUK a FN Bratislava. bl@fmed.uniba.sk

Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave 15.3.1999.

PREVENTION AND NON-HORMONAL THERAPY OF OSTEOPOROSIS

PAYER J.

ZÁSADY PREVENČIE A NEHORMONÁLNA LIEČBA OSTEOPORÓZY

Osteoporosis is an important age – related disease, constituting a major risk of fracture in the elderly, and in postmenopausal women in particular. The main aim of any therapy for osteoporosis is to prevent fractures. Primary prevention attempts to increase peak bone mass by diet and exercise. Secondary prevention aims to prevent bone loss after the menopause by the use of drugs (HRT, calcitonin, bisphosphonates, etc) and is more efficient strategy.

Osteoporóza sa definuje ako metabolické ochorenie skeletu charakterizované nízkou hustotou kostnej hmoty, poruchou mikroarchitektúry s následným zvýšením jej fragility a rizika zlomenín (SZO). Ekonomickú náročnosť ochorenia dokumentuje údaj, že v USA bolo roku 1995 vynaložených 13,8 miliardy dolárov na prevenciu a liečbu osteoporózy. Na Slovensku sa predpokladajú náklady v rozsahu 1–1,2 miliardy Sk ročne. Celospoločenský význam a epidemiologický rozmer osteoporózy potvrdzuje fakt, že SZO ju považuje spolu s infarktom myokardu, náhlou mozgovou príhodou a rakovinou za civilizáciu ochorenie.

Prevencia osteoporózy zahŕňa liečbu ochorení zhoršujúcich kostný metabolizmus, ako i odstránenie škodlivých návykov, ako sú fajčenie a príjem alkoholu.

Dôležitým faktorom je pravidelný pohyb, ktorý zvyšuje kostnú denzitu, tento protektívny vplyv sa po jeho vysadení stráca. Príliš výdatné cvičenie môže naopak zapríčiniť gonádálne poruchy a následne zhoršiť osteoporózu. Diétne opatrenia zahŕňajú primeraný prívod kalcia (podľa veku a pohlavia 1000–1500 mg/deň a vitamínu D (400–800 IU denne).

Kalcium má pozitívny vplyv na kostnú hmotu u detí a adolescentov. Metaanalýza 33 štúdií zistila, že existuje asociácia medzi kalciovým príjmom a kostnou hmotou u premenopauzálnych žien. Kalcium bráni uvoľňovaniu parathormónu, a tým i osteoresorpcii. Pri odporúčaní vhodných potravín (syry, mlieko, jogurty, ryby, zelenina) je potrebné vziať do úvahy aj energetickú povahu odporúčanej potraviny. V prípade, že pacient neprijíma dostatok kalcia potravou, je k dispozícii množstvo prípravkov vápnika. Ako najvhodnejšie sa ukazujú uhličitan vápenatý, eventuálne citrát a glukobionát. Vitamín D ovplyvňuje komplexne kostný metabolizmus. Jeho suplementácia (400–800 IU/deň) spolu s vápnikom znižuje u starších ľudí žijúcich v domovoch riziko vzniku osteoporotických fraktúr.

Incidencia hypovitaminózy D je medzi staršími dlhodobo hospitalizovanými pacientmi najmä v zimných mesiacoch veľmi vysoká.

Medzi ostatné nutričné opatrenia patria primeraný prísun bielkovín (privysoký spôsobuje zvýšenie kalcémie), fosfátu (privysoká stimuluje sekreciu PTH), magnézia, vitamínu C a K (potrebné pre syntézu kolagénu). Vystríhať sa treba priveľkému prísunu nátria (kalciiúra).

Automatickou súčasťou je liečba rizikových ochorení, vrátane vyhýbania sa liekom s možným negatívnym efektom (hypnotiká, dlhodobo antikonvulzíva, antikoagulancia, GnRH-analógy, antacidá viažuce fosfáty, glukokortikoidy, cytostatiká a iné).

Patofyziologicky kauzálnym spôsobom prevencie a liečby postmenopauzálnej osteoporózy je podávanie estrogénov.

Pri dokázanej osteoporóze možno použiť inhibítory kostnej resorpcie a stimulatory kostnej formácie. Častejšie a s väčším efektom sa používa prvá skupina. Lososí kalcitonín má 30—50-násobne väčší efekt ako humánný a má silný antiresorpčný efekt. Okrem kostného efektu má i mnoho neskeletálnych vplyvov, z ktorých je najvýznamnejšia analgézia. Viacero štúdií (vrátane len v decembri 1998 ukončenej PROOF study) potvrdilo redukcii vertebrálnych fraktúr u pacientov dlhodobo liečených lososím kalcitonínom v nazálnej a injekčnej forme.

Bifosfonáty sú syntetickými analógmi anorganického pyrofosfátu, endogénneho regulátora kostného obratu. Majú vysokú afinitu k hydroxyapatitu, ale na rozdiel od pyrofosfátu sú rezistentné proti metabolickému účinku endogénnych fosfatáz. Alendronát, bifosfonát II. generácie je liek s najlepšie dokumentovaným účinkom na redukcii rizika vertebrálnych a nevertebrálnych fraktúr (štúdie FIT a FOSIT).

Ďalšou terapeutickou alternatívou je použitie kalcitriolu, eventuálne alfakalcidiolu. Využíva sa aj ich priamy vplyv na osteoblastickú aktivitu.

Solí fluóru sú relatívne efektívnymi stimulatormi kostnej novotvorby. Používa sa buď fluorid sodný, alebo efektívnejší mono-fluorofosfát. Liečba má však svoje obmedzenia (renálne zlyhanie)

a relatívne časté vedľajšie účinky (GIT). Efektívnosť na výskyt fraktúr je diskutabilná.

Pri mužskej osteoporóze je pri dokázanom hypogonadizme liečbou voľby substitúcia derivátmi testosterónu. Medzi zatiaľ experimentálne a okrajovo používané lieky patria ipriflavón, parathormón a vitamín K₂.

Všetky vymenované terapeutické postupy sú dlhodobé a kombinujú sa so suplementáciou kalcium, eventuálne vitamínom D.

Literatúra

1. Borovský M.: Hormonálna substitučná liečba. In: Spustová V. (Ed.): Osteoporóza. Bratislava, SAP 1998, 128 s.
2. Kocián J.: Osteoporóza a osteomalácia. Praha, Triton 1995, 171 s.
3. Lindsay R., Meunier P.J.: Update Vitamin D (Calcium. Osteoporosis Int., 8, 1998, Suppl. 2, s. 1—51.
4. Vojtaššák J.: Osteoporóza pri ortopedických ochoreniach. In: Spustová V. (Ed.): Osteoporóza. Bratislava, SAP 1998, 128 s.

Correspondence to: J. Payer, I. interná klinika LFUK a FN v Bratislave. bl@fmed.uniba.sk

Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave 15.3.1999.