

Katedra antropologie a genetiky člověka, PŘF UK

Bakalářská práce na téma:

Osteoporóza u chronicky nemocných dětí

Kateřina Kohutová

2006

**“Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně
s využitím uvedených pramenů a literatury.”**

Praha, 20. července 2006

.....
podpis

1. Abstrakt

Osteoporóza je nejčastějším metabolickým kostním onemocněním. Představuje nejen zdravotní, ale i ekonomický problém. Jelikož se jedná o syndrom s multifaktoriální etiologií, dotýká se problematika osteoporózy řady pracovišť. Hlavní metodou k hodnocení kostní tkáně u dětí je DXA. Přiměřený růst dítěte je ukazatelem zdravého vývoje, k jeho hodnocení se používají percentilové grafy a SD-skóre. Mezi nejčastější příčiny osteoporózy u chronicky nemocných dětí patří podávané léky, často se jedná o glukokortikoidy, které negativně ovlivňují množství i kvalitu kostí. Glukokortikoidy mohou nepříznivě působit také na longitudinální růst, což může vést k dosažení nižšího vrcholu kostní hmoty (PBM), než ke kterému byl daný pacient geneticky předurčen. Imobilita je závažnou komplikací chronických nemocí, neboť mechanické impulzy jsou trvale potřebným stimulem pro udržování optimálního stavu kostí. Možnosti farmakoterapie jsou u pediatrických pacientů problematické, proto je důležitá prevence, zaměřená na zlepšení růstu a zesílení kostí. Prevence zahrnuje adekvátní přísun živin, dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Důležité je udržování fyziologické rovnováhy RANK/RANKL/OPG systému, aby nedocházelo ke zvýšení osteoklastogeneze a tím k odbourávání kostní hmoty. K léčbě se aplikuje antiresorpční režim, zahrnující nejčastěji bisfosfonáty a kalcitonin. Cílem bakalářské práce je přehledné zpracování problematiky osteoporózy u chronicky nemocných dětí.

Vedoucí bakalářské práce:

RNDr. Daniela Zemková, CSc.

FN Motol, II. dětská klinika

Ráda bych poděkovala vedoucí mé práce paní RNDr. Daniele Zemkové za cenné podněty k bakalářské práci a za technickou pomoc. Děkuji také své rodině a Tomáši Němcovi za technickou pomoc a podporu.

2. Obsah

<u>1. ABSTRAKT.....</u>	<u>3</u>
<u>2. OBSAH</u>	<u>5</u>
<u>3. ÚVOD</u>	<u>7</u>
<u>4. DIAGNÓZA OSTEOPORÓZY</u>	<u>8</u>
4.1 DENZITOMETRICKÉ PARAMETRY	8
4.2 OSTEODENZITOMETRIE.....	9
4.2.1 DENZITOMETRIE DOSPĚLÝCH PACIENTŮ.....	9
4.2.2 DENZITOMETRIE DĚTÍ	10
4.3 RENTGENOVÁ DIAGNOSTIKA	11
4.4 KVANTITATIVNÍ VÝPOČETNÍ TOMOGRAFIE.....	11
4.5 KVANTITATIVNÍ MAGNETICKÁ REZONANCE.....	12
4.6 ULTRASONOMETRIE	12
4.7 BIOCHEMICKÉ UKAZATELE.....	13
4.8 KOSTNÍ BIOPSIE	13
<u>5. OBDOBÍ RŮSTU A OSTEOPORÓZA</u>	<u>14</u>
5.1 VÝVOJ KOSTNÍ MATRIX.....	14
5.2 REGULACE KOSTNÍ REMODELACE – RANK/RANKL/OPG SYSTÉM	14
5.3 RŮST KOSTÍ.....	15
5.4 KALCIO – FOSFÁTOVÝ METABOLISMUS BĚHEM RŮSTU.....	16
5.5 HODNOCENÍ RŮSTU DĚTÍ.....	16
<u>6. SEKUNDÁRNÍ OSTEOPORÓZA</u>	<u>17</u>
6.1 GLUKOKORTIKOIDY – INDUKOVANÁ OSTEOPORÓZA.....	17
6.2 IMOBILITA A OSTEOPORÓZA	18
6.3 OSTEOPORÓZA PO ORGÁNOVÉ TRANSPLANTACI	18
6.4 OSTEOPORÓZA U REVMA TOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ.....	18
6.5 OSTEOPORÓZA PŘI AKUTNÍ LYMFOLASTICKÉ LEUKÉMII U DĚTÍ	19
6.6 OSTEOPORÓZA U DĚTÍ S CYSTICKOU FIBRÓZOU	19
6.7 OSTEOPORÓZA U DĚTÍ S CELIAKII	19
6.8 OSTEOPORÓZA U DĚTÍ S ASTHMA BRONCHIALE	20
<u>7. SCREENING, PREVENCE A LÉČBA OSTEOPORÓZY U CHRONICKY NEMOCNÝCH DĚTÍ</u>	<u>20</u>
7.1 DOPORUČENÝ PŘÍJEM VÁPŇÍKU A VITAMINU D U KOJENCŮ, DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH.....	21
7.2 ANTIRESORPČNÍ REŽIM.....	21

7.2.1 BISFOSFONÁTY	21
7.2.2 KALCITONIN.....	22
<u>8. ZÁVĚR</u>	<u>23</u>
<u>9. SEZNAM ZKRATEK</u>	<u>24</u>
<u>10. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</u>	<u>26</u>

3. Úvod

Během dětství postupně narůstá množství vápníku v organismu z 25 g v novorozeneckém období na 1000 g ve věku 15 – 20 let. Jakékoli faktory nebo onemocnění, která postihují nárůst a mineralizaci kostní hmoty v dětství či adolescenci mohou mít závažné důsledky na vývoj skeletu (Novák, 2001). Kost je komplexní tkáň, její pevnost závisí nejen na množství kostní hmoty, ale i na kvalitě, charakterizované tvarem a geometrií, mikroarchitekturou trabekularis, kostním obratem, minerálem a kolagenem (Viguet - Carrin, Garnero, Delmas, 2006). Etiologie osteoporózy je multifaktoriální, zahrnuje genetické i environmentální faktory, jako je dieta, kouření, požívání alkoholu, podávání léků, a další (Ralston, 1997).

Primární osteoporóza u dětí je geneticky podmíněná, nejčastěji se jedná o osteogenesis imperfecta (OI), nebo o juvenilní idiopatickou osteoporózu (JIO). Tato forma osteoporózy je méně běžná než osteoporóza sekundární, která má charakter komplikace jiného primárního onemocnění (Munns, Cowell, 2005, Sochett, Mäkitie, 2005). Tato práce je zaměřena na problematiku osteoporózy sekundární.

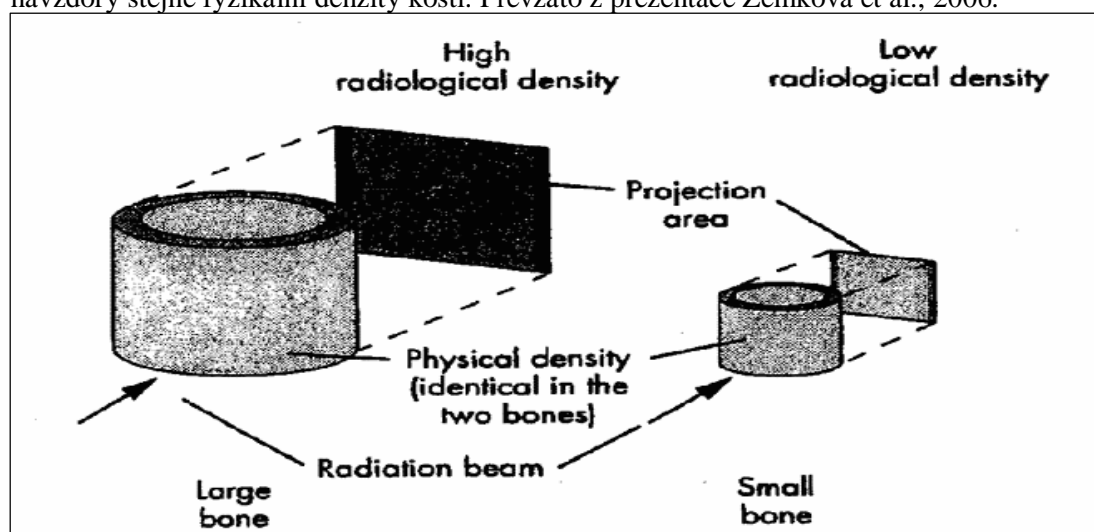
4. Diagnóza osteoporózy

Až donedávna byla osteoporóza mylně považována za průvodní jev stárnutí a ne za chorobu (Bayer, Kutílek et al., 2002). Celosvětově přijatá definice popisuje osteoporózu jako progresivní systémové onemocnění skeletu charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchami mikroarchitektury kostní tkáně s následným zvýšením fragility kostí a tendencí ke zlomeninám (Consensus development conference, 1991, WHO, 1994). Kromě úbytku kostní hmoty se na riziku výskytu zlomenin podílí i jiné abnormality skeletu stejně tak jako vnější okolnosti, například pády. Přesně však lze změřit jen množství kostní hmoty určené množstvím kostního minerálu (Kanis et al., 1997). Kostní denzitometrie založená na DXA je v současnosti nejvíce užívanou metodou. Mezi další používané metody patří rentgenografie, ultrasonometrie patní kosti a kvantitativní počítačová tomografie (Gordon, 2006).

4.1 Denzitometrické parametry

Množství kostního minerálu zjištěné v určité části záznamu se nazývá obsah kostního minerálu (BMC, bone mineral content). Vydělením BMC ve zvoleném místě určenou jednotkou plochy nebo objemu lze získat hodnotu minerální denzity kosti (BMD, bone mineral density) (Kanis et al., 1997). Pro diagnostické účely ke zhodnocení rizika zlomenin má větší výpovědní hodnotu BMD (Adam et al., 2005). BMD, měřená metodou DXA, představuje množství kostního minerálu na projekci plochy, a proto je nazývána plošnou BMD (areal BMD, aBMD) (Munns, Cowell, 2005). BMC a aBMD, v současnosti nejvíce používané denzitometrické parametry, jsou závislé na tělesné velikosti, případně na velikosti měřené kosti (Bechtold et al., 2005).

Obr. 1: Menší kost bude mít menší plošnou projekci a tedy sníženou hodnotu aBMD než kost větší, navzdory stejné fyzikální denzitě kostí. Převzato z prezentace Zemková et al., 2006.



Menší děti mají proto falešně nízkou aBMD s věkově srovnatelnou kontrolní skupinou. Děti s chronickými nemocemi jsou často menšího vzrůstu kvůli působení primární choroby nebo její léčby, nebo mohou mít sníženou aBMD jednoduše proto, že jejich kosti jsou malé. Proto je při interpretaci aBMD důležitá korekce pro výšku. Také pubertální zpoždění je běžnou komplikací chronických nemocí a může způsobovat klamné snížení aBMD, což vede některé autory k předpokladu, že výsledky získané metodou DXA by měly být korigovány pro kostní věk (Munns, Cowell, 2005). Důležitou roli hraje i stupeň sexuální zralosti a fyzická aktivita. Pokud jsou naměřené hodnoty k těmto veličinám korigovány, mívají chlapci vyšší BMD krčku femuru a dívky vyšší BMD L-páteře (Bayer, Kutílek et al., 2002).

4.2 Osteodenzitometrie

Osteodenzitometrie informuje o aktuálním stavu kosti. DXA je celotělový denzitometr, používající dvou intenzit rentgenového záření, o vysoké (70 kV) a nízké (40 kV) energetické hladině. Při DXA se hodnotí BMC vyjadřovaný v g/cm, nebo BMD v g/cm² (Horynová et al., 1997), případně je výsledek měření udáván v relativních hodnotách T-skóre a Z-skóre, které jsou pro klinickou interpretaci výhodnější (Adam et al., 2005). Cílem osteodenzitometrie je především posouzení úbytku kostní hmoty, a tím rizika fraktur. BMD se běžně hodnotí zejména v obratlích bederní páteře, v proximální části stehenní kosti a v distální části předloktí (Horynová et al., 1997).

Podle kritérií Světové zdravotnické organizace (WHO) se označuje snížení BMD o 1 SD (tj. asi o 10 %) jako osteopenie. Snížení o 2,5 SD (o 25 %) a více se označuje jako osteoporóza (WHO, 1994). Osteopenie je definována snížením množství kostní tkáně a osteoporóza je osteopenie se zvýšenou křehkostí kostí. Osteopenie by neměla být zaměňována s osteomalácií, která je charakterizována poruchou mineralizace a akumulací nemineralizované kostní matrix. Osteopenie i osteomalacie jsou asociovány se snížením kostní denzity a mohou způsobovat fraktury a bolestivost kostí, ale jejich etiologie je velmi odlišná (Munns, Cowell, 2005).

4.2.1 Denzitometrie dospělých pacientů

Hodnocení BMD se vyjadřuje v T-skóre, tj. ve vztahu k průměru pro mladé dospělé (WHO, 1994). Riziko fraktur stoupá úměrně s úbytkem kostní hmoty, s každým poklesem o 1 T-skóre se zdvojnásobuje (Kanis et al., 1997). Zatímco T-skóre nezávisí na věku, Z-skóre (tj. ve vztahu k průměru pro daný věk) se s postupujícím věkem stále výrazněji od T-skóre liší (WHO, 1994). Pokud je Z-skóre rovno -2,5, riziko zlomeniny se zvýší čtyřnásobně (Kanis et al., 1997). Vyšetření dospělých pacientů by se mělo provádět nejdříve za rok po zahájení terapie osteoporózy (změna denzity kostního minerálu mezi dvěma měřeními by měla být

alespoň 2,77krát vyšší než je chyba měření přístroje), tedy v časových odstupech delších než u dětí (Bayer, Kutílek et al., 2002).

4.2.2 Denzitometrie dětí

K hodnocení stavu kostí u dětí se běžně užívá metoda DXA (Mäkitie et al., 2005). Kategorie stanovené WHO na základě hodnocení T-skóre (normální denzita, osteopenie, osteoporóza) nejsou aplikovatelné u dětí a dospívajících, kteří ještě nedosáhli PBM (Horlick et al., 2004). Naměřená data se proto u dětí vztahují k průměrné hodnotě zdravých jedinců stejného věku a pohlaví v dané populaci, tedy pomocí Z-skóre (Bayer, Kutílek et al., 2002). Kritéria hodnocení BMD pak do $\pm 2,0$ SD mohou ještě být v mezích pro normální populaci. Vhodná doporučení k definici dětské osteoporózy dosud nebyla publikována. Obecně se však v současné době uznává, že by diagnóza osteoporózy u dětí neměla vycházet jen z jednoho měření, ale měla by být založena na více způsobech hodnocení stavu kostí, s ohledem na rozličné faktory ovlivňující kvalitu a objem kosti (Sochett, Mäkitie, 2005). Ideální metoda k měření kostní hmoty u dětí by měla být bezpečná, dobře přístupná a snadno převoditelná pro děti každého věku (Horlick et al., 2004).

Na rozdíl od dospělého představuje dětský organismus dynamicky rostoucí a vyvíjející se celek. Změny kostní denzity u zdravého dítěte dosahují v období rychlého růstu (kojenci a batolata, adolescence) i několika desítek procent za rok, měření lze proto se významnými změnami v nálezech opakovat mnohem častěji než u dospělých, i několikrát ročně (Bayer, Kutílek et al., 2002).

Níže jsou uvedeny základní problémy při kostní denzitometrii specifické pro dětský věk (Kröger, 1996):

- Neexistují osteodenzitometrické přístroje určené pouze pro děti, všechny jsou v první řadě určeny k vyšetření dospělých. Polohování menších dětí na stole může být problémem.
- Děti nevydrží dlouho ležet nehybně. Pohyby během scanu snižují kvalitu vyšetření.
- Děti mají menší tělo s menším množstvím kostní tkáně, což může vyšetření zkusit.
- U dětí existují velké variace v průběhu dozrávání skeletu. I srovnání s dětmi stejného chronologického věku může být obtížné.
- Protože dětský skelet roste a jeho poměry se podstatně mění, nedaří se při opakování měření, zejména při vyšetření periferního skeletu, v delším časovém intervalu zachytit přesně totéž místo. Dlouhodobá reprodukovatelnost měření je tedy u dětí zatížena větší chybou než u dospělých.

- Výsledky měření metodou DXA jsou vyjadřovány v gramech minerálu na jednotku plochy, a jsou tedy významně ovlivněny velikostí kostí. U rostoucího organismu toto může opět být zdrojem chyb při hodnocení.

4.3 Rentgenová diagnostika

Rentgenovou známkou osteoporózy je snížená kostní denzita a výrazná konturace obrysů kostí, která kontrastuje s průhlednými, téměř skleněnými kostmi. Na páteři jsou patrné deformity tvaru „rybích obratlů“. Patrné mohou být i kompresivní fraktury obratlů klínovitého tvaru (Kocián, 1995). U dospělých je osteoporóza často charakterizována právě přítomností obratlových fraktur. Velmi málo je však známo o spinálních frakturách u dětí s osteoporózou (Sochett, Mäkitie, 2005). K hodnocení spinálních změn u pediatrických pacientů byla vyvinuta skórovací metoda na bázi rentgenografů zdravých kontrolních skupin. Současné výzkumy ukazují, že hodnocení vertebrální morfologie podle rentgenových snímků obratlů se zdá být hodnotnou informací v diagnóze dětské osteoporózy (Mäkitie et al., 2005). Rentgenový snímek má nezastupitelnou úlohu při hodnocení kostního věku, diagnostice patologických fraktur u metabolických osteopatií, kostních dysplázií a křivice.

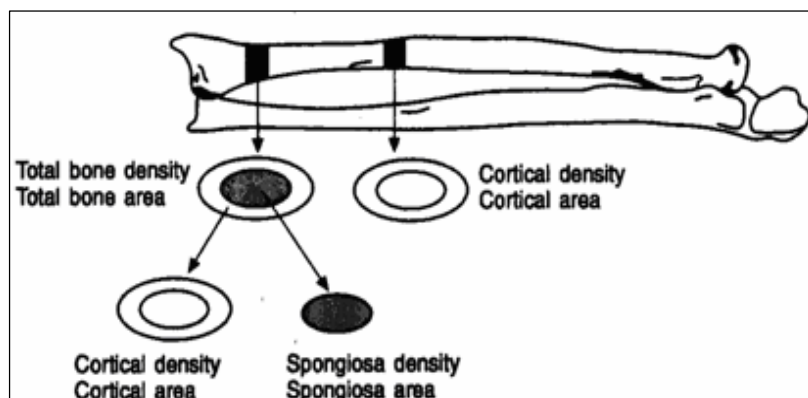
Kostní věk je validním způsobem hodnocení biologické zralosti jedince. Na rentgenovém snímku se sleduje dozrávání růstové ploténky dlouhých kostí a postupné splynutí epifyzy s diafýzou. Stanovení vývojového stádia každé sledované kůstky v závislosti na pohlaví a kalendářním věku u velkého počtu zdravých dětí umožnilo vytvořit vzorové škály k poměrně přesnému určení kostního věku vyšetřovaného jedince (Bayer, Kutílek et al., 2002). Nejpresnější je metoda TW3, spolehlivým je i posuzování podobnosti rentgenových snímků podle standardů v atlase Greulich a Pylea.

Hodnocení stupně množství kostní tkáně je pomocí rentgenografie poměrně obtížné, zatížené subjektivním úsudkem, navíc u dospělých pacientů patrné známky osteoporózy nalézáme až při úbytku kostní hmoty o 30 – 40 % (Kocián, 1995).

4.4 Kvantitativní výpočetní tomografie

Kvantitativní computerová tomografie (QCT) je přesná, ale finančně nákladná metoda k vyšetření axiálního i periferního skeletu (pQCT). Je to jediná metoda schopná odděleně měřit trabekulární a kortikální kost a určit třídimenzionálně objemovou kostní denzitu – g/cm^3 , viz. obr.2.

Obr. 2: QCT. Podle Schönaua, převzato z prezentace Zemková et al., 2006



Chronická nemoc může mít rozdílný efekt na kortikální a trabekulární kost a na densitu kosti. Zatímco imobilita bude působit především na odolnost kortikalis dolních končetin, terapie glukokortikoidy ovlivní hlavně trabekularis obratlů. Je tedy užitečné měřit kortikální a trabekulární kost odděleně (Munns, Cowell, 2005). Nevýhodou QCT pro pediatrii jsou relativně dlouhé doby scanu a vyšší radiační zátěž než při DXA (Bayer, Kutílek et al., 2002). Pro pQCT je charakteristická malá dávka ozáření, a to na periférii skeletu – na předloktí či tibii. Pomocí pQCT může být prováděno i nepřímé měření kostní denzity, nicméně DXA zatím zůstává pro děti i dospělé nejčastěji používanou metodou (Gordon, 2006, Bayer, Kutílek et al., 2002).

4.5 Kvantitativní magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MR) je metodou volby při posuzování kostní dřeni a detekci případné maligní infiltrace (Adam et al., 2005). Poskytuje jen nepřímou informaci o denzitě, ale je ideální metodou k měření trabekulární kosti (Wehrli et al., 2003). Kortikální kost je při použití MR asignální. Problémem zůstává nedostatečná dostupnost této zobrazovací metody (Adam et al., 2005).

4.6 Ultrasonometrie

V minulosti platila denzita kostní tkáně za hlavní parametr osteoporózy, později se však zjistilo, že hustota a přestavba kosti jsou méně důležitými indikátory, pokud jde o jejich korelaci s počtem fraktur. Dnes se zastává názor, že rozhodujícím faktorem ve vztahu k pevnosti kosti a počtu osteoporotických fraktur je především mikroarchitektura a materiální vlastnosti kosti (Kurth, Scharla, 2004). Pomocí ultrasonometrie se posuzuje kvalita organické matrix a způsob uspořádání kostních trámčů. Jejím hlavním cílem není určení množství kostní hmoty, ale predikce rizika fraktur. Výhodou je, že nemocný není vyšetřován radiačním zářením (Kocián, 1995), metoda je levná, přístroje malé a přenosné.

Při ultrasonometrii (QUS) se používá jako zdroj ultrazvuk, který prochází patou (calcaneus), kde je dostatek trabekulární kosti. Přístroj měří dvě proměnné: rychlost zvuku (speed of sound, SOS/velocity of sound, VOS) a zpomalení ultrazvuku v měřené kosti (broadband ultrasound attenuation, BUA). Třetí proměnná, klinický index kostní kvality (stiffness index, SI), vyjadřuje procento mladých dospělých a používá se k minimalizaci chyb měření. SI je lineární kombinací BUA a SOS (Hadji, 2000). Platí, že ultrazvukové vlny procházejí rychleji hutnějším materiálem. VOS během dětství stoupá s věkem. BUA závisí na kostní struktuře a je funkcí prostorové distribuce a velikosti kostních trámčů (Bayer, Kutílek et al., 2002). V roce 2000 byla prokázána vysoká korelace QUS výsledků na patní kosti s BMD páteře, ale nízká korelace na kyčli (Hadji, 2000, Langton, Langton, 2000). Lepší shoda akustických parametrů patní kosti s denzitou páteře než s krčkem femuru se vysvětluje vysokým procentuálním zastoupením trabekularis v obratlech i calcaneu (Bayer, Kutílek et al., 2002). V současné době se od metody QUS začíná v důsledku problémů spojených s interpretací výsledků a vlivem subjektivního zatížení měření ustupovat.

4.7 Biochemické ukazatele

Biochemické ukazatele jsou vhodné k monitorování stavu kostního procesu a efektu léčby. Mezi základní vyšetření v dětské osteologii patří sérové a močové koncentrace minerálů (vápníku, fosforu a hořčíku), sérové koncentrace kalcitropních hormonů (parathormonu (PTH), proteinu příbuzného parathormonu (PTHrP), kalcitoninu, metabolitů vitamínu D) a markery kostního obratu (Bayer, Kutílek et al., 2002). Biochemické markery pro stanovení kostního obratu jsou významným pokrokem v diagnóze osteoporózy u dospělých pacientů, nicméně kvůli nedostatku adekvátních věkově- a pohlavně-specifických dat pro většinu těchto markerů ke stanovení dětské osteoporózy jsou jejich aplikace omezené. Mnoho lékařů tedy zatím používá výsledky vyšetření k pochopení vztahu mezi formací a resorpcí kosti a ke sledování relativních změn u pacientů léčených bisfosfonáty (Sochett, Mäkitie, 2005).

4.8 Kostní biopsie

Přesné měření kostní mineralizace vyžaduje kostní biopsii, nejčastěji z hřebene kosti kyčelní, a následné zpracování histologické, morfometrické nebo mikroradiografické, event. chemický rozbor minerálu (Kocián, 1995). Histomorfometrické vyšetření bioptického vzorku kostní tkáně odebraného po označení vhodným markerem (tetracyklinová antibiotika) ukáže aktivitu a intenzitu remodelačního procesu. Pro hodnocení parametrů jsou k dispozici normální hodnoty pro dětský věk, první histomorfometrická referenční data dětí

a adolescentů bez metabolické kostní choroby poskytl Glorieux v roce 2000 (Glorieux et al., 2000).

5. Období růstu a osteoporóza

5.1 Vývoj kostní matrix

V průběhu života lze rozeznat tři fáze existence skeletu. První je období modelace, kdy u rostoucího skeletu dětí a adolescentů kostní formace převažuje nad resorpcí, metabolická aktivita je vysoká a kostní hmota přibývá. Kostní formace se děje intramembranózní a enchondrální osifikací (Johansson, 2004). Během puberty se na vývoji kostní hmoty projeví intersexuální rozdíly (Bonjour, Rizzoli). Maximální nárůst denzity kostního minerálu je patrný okolo 13 let u dívek (v době menarché) a přibližně o 2 roky později u chlapců (Van der Sluis et al., 2002). U chlapců je doba kostní maturace oproti dívkám delší, což vede k většímu zisku v nárůstu kostní matrix na konci skeletálního vývoje a k lepší odolnosti kortikální kosti (Bonjour, Rizzoli). Výsledky studie, kterou Sluis et al. provedli, ukazují, že největšího nárůstu kostní hmoty bederních obratlů i celého těla je dosaženo před koncem druhé dekády života. Vrchol kostní hmoty, tzv. peak bone mass (PBM), je tedy množství kostní tkáně dosažené na konci kostní maturace (Bonjour, Rizzoli). Jeho výšku ovlivňují ze 70 – 75 % dědičné vlivy, zbývajících 20 – 25 % modelují zevní faktory, které mohou hrát v celoživotní bilanci objemu skeletu rozhodující roli (Bayer, Kutílek et al., 2002).

Druhou fází charakterizuje remodelace, kdy je předchozí resorpce jednotlivých oblastí kosti zákonitě následována formací kosti nové (tzv. coupling), kostní hmota se kvantitativně i kvalitativně udržuje v rovnováze – tato fáze trvá přibližně dalších dvacet let.

Pro poslední fázi je typická převaha kostní resorpce nad formací a kostní masy postupně ubývá (tzv. fyziologická osteopenie) (Havelka, Hoza et al., 2004).

5.2 Regulace kostní remodelace – RANK/RANKL/OPG systém

Kostní remodelace je důležitá pro kompletní regeneraci skeletu. Osteoblasty, osteoklasty a osteocyty jsou kostní buňky produkující kostní tkáň a regulující její metabolickou funkci (Johansson, 2004). Remodelační cyklus je zahájen aktivací dosud klidové kostní remodelační jednotky (bone remodeling unit), složené z osteoklastů odbourávajících kostní hmotu a jejich antagonistů – osteoblastů, které organickou kostní matrix budují. Hlavními lokálními stimulatory osteoklastů jsou macrophage colony stimulating factor (M-CSF) a ligand aktivující receptor aktivátoru nukleárního faktoru kappaB (receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL)), který se váže na receptor RANK na

povrchu osteoklastů. RANKL (též OAF (osteoclast activating factor)), je exprimován na povrchu osteoblastů a patří do tumor necrosis factors superfamily (TNF). Stimulace osteoklastů probíhá po navázání RANKL na RANK, tato pozitivní zpětná vazba je dále regulována osteoprotegerinem, OPG, (Adam et al., 2005). OPG je solubilní protein produkovaný osteoblasty a patří do stejné TNF receptorové superrodiny jako RANK (Johansson, 2004). Po navázání OPG na RANKL se zablokuje schopnost tohoto ligandu vázat se na RANK, a tedy stimulovat maturaci osteoklastů. RANK/RANKL/OPG představují základní regulační systém v parakrinní signalizaci mezi kostními buňkami. Za fyziologického stavu je mezi těmito systémy buněk rovnováha (Adam et al., 2005). Změny v poměru OPG/RANKL mohou vést ke zvýšení osteoklastogeneze a tím k odbourávání kostní hmoty (např. účinkem glukokortikoidů), nebo k antiresopčnímu efektu na kost (estrogeny), využitelného v diagnostice a terapii osteoporózy (Stejskal et al., 2001).

5.3 Růst kostí

S růstem epifyzárních plotének rostou dlouhé kosti do délky (longitudinálně) (Johansson, 2004). Růst kostí do délky a přírůstek kostní hmoty se liší na jednotlivých místech skeletu rychlostí i trváním. Tato rozdílnost může být důsledkem lokálně odlišné citlivosti tkáně na růstové faktory včetně inzulinu podobného růstového faktoru I (IGF-I) (Havelka, Hoza et al., 2004). Kostra dítěte obsahuje ve srovnání s dospělým skeletem více chrupavky, je méně křehká a má silný a pružný periost. Nevýhodou jsou otevřené epifyzy s přítomností růstových chrupavek, jejichž poranění může vést k poruše růstu kostí a k následné asymetrii (Bayer, Kutílek et al., 2002).

Růst dlouhých kostí do šířky probíhá tehdy, když formace nové kosti na periostálním vnějším povrchu diafýzy převyšuje nad resorpci na straně endostální. Jedná se o proces zvaný apozice. Po uzavření epifyzárních plotének na konci puberty již longitudinální růst není možný, ale apozice pokračuje (Johansson, 2004). IGF-I je pravděpodobně centrálním humorálním regulátorem růstu, vývoje a metabolismu. GH – indukovaná IGF-I sekrece stimuluje osteoblasty, syntézu kolagenu a tím kostní obrát a longitudinální růst autokrinními či parakrinními mechanismy (Zadik et al., 2005, Van Wyk, Smith, 1999). U obou pohlaví hladina GH a IGF-I v krvi dramaticky narůstá během druhé dekády života (Van Wyk, Smith, 1999) a stimulem pro zvýšenou sekreci GH a tím i IGF-I je estrogen (Veldhuis et al., 1997). Sekrece IGF-I je sice řízena hladinou růstového hormonu (GH), do této regulace však významně vstupují i další faktory. Z nich sekreci IGF-I snižují například proteokalorická malnutrice, humorální mediátory zánětu (cytokiny) a nadbytek glukokortikoidů (Zemková, 2000). Produkce zánětlivých cytokinů (interleukin [IL]-1 β , IL-6 a faktor nekrotizující nádory, TNF) vede ke snížení kostní tvorby a zvýšení resorpce kosti (Aris et al., 2000).

Glukokortikoidy mají přímý efekt na kostní hmotu. Prostřednictvím bone morphogenetic protein (BMP) mohou indukovat diferenciaci osteoblastů (Boden et al., 1997), většina jejich účinků na skelet však vede ke snížení kostní hmoty a k malému tělesnému vzrůstu dětí. Glukokortikoidy snižují syntézu důležitých proteinů pro tvorbu kostní a chrupavčité matrix (kolagen typu I a II) a zároveň zvyšují expresi kolagenázy III, proteinázy zodpovědné za jejich degradaci. To může vést k redukci kostní a chrupavčité matrix se závažným dopadem na růst a mineralizaci skeletu (Canalis, 1998).

5.4 Kalcio – fosfátový metabolismus během růstu

Pro adekvátní růst a mineralizaci skeletu jsou důležité optimální plazmatické koncentrace kalcitriolu (1,25-(OH)₂-vitamin D₃), stimulace renální tubulární reabsorpce anorganického fosfátu (Pi) a produkce IGF-I. Zvýšené plasmatické koncentrace IGF-I, kalcitriolu a Pi korelují se zvýšenou produkcí kostních apozičních elementů, alkalické fosfatázy (ALP) a osteokalcinu (OC) (Bonjour, Rizzoli). Stanovení aktivity ALP v séru je rutinním ukazatelem kostní formace v dětském věku, OC však kvůli prokázaným sezónním a diurnálním změnám v sérových koncentracích vhodným ukazatelem není (Bayer, Kutílek et al., 2002).

5.5 Hodnocení růstu dětí

V dětském věku je jedním z ukazatelů zdraví přiměřený růst, je proto třeba věnovat sledování růstové křivky dětí patřičnou pozornost (Lisá, 1991). K přesnému hodnocení růstu se užívají percentilové grafy, případně SD-skóre (normalizované indexy). Po zakreslení antropometrických hodnot do percentilového grafu je možné okamžitě porovnat hodnotu sledovaného ukazatele s daty vrstevníků a zhodnotit tak míru odlišnosti od normy (Sledování růstu a růstový graf, 2005). Normy jsou stanovovány na základě sledování reprezentativního vzorku dětské populace, a to většinou na národní úrovni. Podle nich pak mohou pediatři provádět individuální a systematické hodnocení růstu dětí a okamžitě posoudit, jsou-li proporce vyšetřovaného dítěte ještě v mezích normálu, anebo se už jedná o patologické odchylky. V současné době se však lékaři potýkají s velkým nedostatkem těchto růstových norem pro nejmladší věkové kategorie (Širůčková, 2004). Stejně tak pro výrobce denzitometrů zůstává problémem nedostatek longitudinálních studií s výstupem ve formě aplikovatelné referenční databáze, zejména u menších dětí. Pro dětský věk je nezbytné stanovit normální hodnoty denzity kostního minerálu v dané populaci s vědomím, že standardní odchylky se během růstu mění a nejvyšší variabilita normálních hodnot je v období puberty (Bayer, Kutílek et al., 2002). Zdravé dítě po 2. roce života již nemění své dědičně dané percentilové pásmo tělesné výšky a jeho konečnou tělesnou výšku lze již od

tohoto věku podle percentilových grafů poměrně přesně předpovídat. Při průběžném sledování antropometrických hodnot (= průběžné vytváření křivky z daných hodnot) je zjevná každá změna pozice v percentilové síti, která může signalizovat nějakou poruchu (Sledování růstu a růstový graf, 2005). Interdisciplinární obor zabývající se problematikou tělesného růstu a vývoje v nejširších aspektech, se nazývá auxologie (Krásničanová, Zemková, 1991).

6. Sekundární osteoporóza

Sekundární osteoporóza může být způsobena farmakologickou příčinou nebo dalším chorobným stavem (Jenšovský, 2002). U chronicky nemocných dětí mohou rizikové faktory způsobovat redukcí kostní hmoty nebo zhoršení kvality kostí. Významně kost ovlivňují podávané léky, často se jedná o velké dávky glukokortikoidů (Sochett, Mäkitie, 2005).

6.1 Glukokortikoidy – indukovaná osteoporóza

K nejčastějším druhotným příčinám osteoporózy patří glukokortikoidní (steroidní) osteoporóza. Glukokortikoidy (GC) mají na kost vliv jednak systémový a jednak specifický. K systémovým efektům patří vliv na pohlavní hormony, metabolismus vápníku a na osu GH – IGF-I. Ke specifickým efektům patří především suprese formační aktivity kosti (Jenšovský, 2002). Nejběžnějšími komplikacemi glukokortikoidy – indukované osteoporózy jsou kompresivní zlomeniny obratlů (Munns, Cowell, 2005). Stupeň kostní ztráty u dospělých koreluje s množstvím a délkou užívání glukokortikoidů, největší ztráta se děje v prvních šesti měsících léčby. Po iniciální fázi následuje pomalejší, kontinuální ztráta kostní hmoty. Ta může v prvním roce dosahovat až 20 %, a to i při nízkých dávkách podávaných steroidů. Při dlouhodobé léčbě se výskyt fraktur u dospělých pacientů léčených glukokortikoidy pohybuje v rozmezí 30 – 50 % (Canalis, 2000). Dosah léčby glukokortikoidy – indukované osteoporózy na vývoj skeletu v prvním a následujících letech u pediatrických pacientů není zatím znám. Mladí lidé se zdají být zvláště náchylní kvůli vysokému poměru kostní remodelace (Sochett, Mäkitie, 2005). Glukokortikoidy – indukovaná osteoporóza u dětí představuje komplexní klinický problém, protože glukokortikoidy mají negativní účinek nejen na kost, ale i na funkci kartilaginózních buněk, což může negativně ovlivnit longitudinální růst (Canalis, 1998). Bezpečné dávky glukokortikoidů zatím stanoveny nejsou, kvůli výrazně různé interindividuální citlivosti k těmto lékům. U chronicky nemocných dětí se proto doporučuje předepisovat je v co nejmenším efektivním množství. Role suplementace vápníku a vitamínu D v prevenci glukokortikoidy – indukované osteoporózy je kontroverzní. Dosud nebyla poskytnuta referenční data pro stanovení denního příjmu vápníku a vitamínu D u chronicky nemocných dětí při nízkých koncentracích těchto látek v séru. Dokud taková data nebudou

existovat, měly by zdravé i chronicky nemocné děti užívat doporučené denní dávky stanovené pro zdravé děti, viz. tabulka 1 (Munns, Cowell, 2005).

6.2 Imobilita a osteoporóza

Mechanické impulzy (tlaky, tahy a torze) jsou trvale potřebným stimulačním faktorem, jehož vlivem se skelet remodeluje a udržuje v optimálním objemu a denzitě (Sochett, Mäkitie, 2005). Během každodenních aktivit svalové kontrakce namáhají skelet, a proto se stabilita kostí přizpůsobuje k vyvinuté síle svalů (Bechtold et al., 2005). Při imobilizaci dochází k rychlé ztrátě kostní hmoty. Ve skeletu stoupá resorpce a klesá formace kosti. Ke sledování změn skeletu při znehybnění se používá ultrasonometrické vyšetření parametrů na patní kosti. Kosti nesoucí hmotnost těla (calcaneus, tibie) se zdají být při imobilizaci poškozeny nejvíce (Bayer, Kutílek et al., 2002).

6.3 Osteoporóza po orgánové transplantaci

Během posledních 20 let se orgánová transplantace stala významnou terapií při konečných stádiích onemocnění ledvin, jater, srdce a plic. Dlouhodobé komplikace při orgánových transplantacích zvyšují sklon k frakturám a mají významný dopad na kvalitu života pacientů. Díky zvyšující se době přežívání pacientů je výzvou stanovení vhodné dlouhodobé péče o tyto pacienty. (Sochett, Mäkitie, 2005).

6.4 Osteoporóza u revmatologických onemocnění

Juvenilní idiopatická artritida (JIA) je nejběžnější revmatologické onemocnění u dětí (Sochett, Mäkitie, 2005). Omezení hybnosti představuje významný faktor této choroby, jelikož bolestivý kloubní syndrom a svalové výpadky vedou k deficitu funkčních stimulů kostní formace (Havelka, Hoza et al., 2004). Vliv zánětlivých cytokinů a léčba glukokortikoidy pokles kostní novotvorby ještě prohlubuje (Bayer, Kutílek et al., 2002). Terapie se soustřeďuje na zmírnění bolestivosti kloubů a potlačení zánětlivých procesů u pacientů (Sochett, Mäkitie, 2005). Naprosto nezbytná je nutnost pohybové rehabilitace (Havelka, Hoza et al., 2004). U pacientů s chronickou chorobou je důležité rozlišovat mezi primárními kostními komplikacemi a sekundárními, ve vztahu ke snížené svalové hmotě. K identifikaci pacientů s rizikem kostní choroby se provádí muskuloskeletální analýza. Bechtold et al. provedli výzkum 94 pacientů s různými podtypy JIA k měření muskuloskeletálních parametrů vřetení kosti, za použití metody pQCT, a prokázali vztah mezi pevností skeletu a svalovou hmotou. Nejvíce ovlivněnou kostí u pacientů s revmatologickou chorobou byla kortikalis. U většiny pacientů se zjistila dobrá adaptace BMC k síle svalů, neadekvátní poměr byl sledován

speciálně při systémové JIA spojené s léčbou GC a zpožděnou pubertou u dívek (Bechtold et al., 2005).

6.5 Osteoporóza při akutní lymfoblastické leukémii u dětí

Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) je nejběžnější formou dětské leukémie (White et al., 2005). Chemoterapie zahrnuje léčbu glukokortikoidy a cytotoxickými látkami s negativním dopadem na růst kostí. Podávání bisfosfonátů při dětské leukémii není standardní praxí, nicméně Goldbloom et al. v roce 2005 publikovali studii o úspěšné aplikaci pamidronátu u dvou dětí s obratlovými kompresivními frakturami při diagnóze ALL. U obou pacientů došlo hned na začátku léčby k prudkému snížení bolestí a k významnému zlepšení kostní mineralizace, vedoucí k redukci výskytu fraktur při chemoterapii. Pamidronát byl dobře snášen, bez významných vedlejších účinků (Goldbloom, Cummings, Yhap, 2005).

6.6 Osteoporóza u dětí s cystickou fibrózou

Cystická fibróza (CF) je autozomálně recesivní onemocnění s mutací v genu pro chloridový kanál CFTR, transmembránový protein v epitelální tkáni plic, pankreatu, gastrointestinálního traktu a kůže. Původ kostní nemoci u pacientů s CF je zřejmě multifaktoriální. Mezi faktory přispívající k projevu osteoporózy patří malabsorpce vitamínu D, nedostatečný přísun potřebných živin, fyzická inaktivita, terapie glukokortikoidy, zpožděný pubertální vývoj a časný hypogonadismus (Aris et al., 2004). Prevence osteoporózy u dětí s CF by měla být zaměřena na zlepšení růstu a zesílení kostí. Toho lze dosáhnout zvýšením tzv. body mass indexu, BMI (Bayer, Kutílek et al., 2002), především však soustavnou péčí o dobrý stav výživy těchto pacientů.

6.7 Osteoporóza u dětí s celiakií

Celiakie (CD) je autoimunitní onemocnění s poškozením střevní sliznice. Užitím metody DXA mnoho studií prokázalo, že nově diagnostikovaní pacienti (dětští i dospělí) s celiakií mají nízkou denzitu kostního minerálu, tedy osteopenii (Hartman et al., 2004). Osteopenie není způsobena odlišným životním stylem a dietou u těchto pacientů, kostní ztráta tedy může být primárním klinickým projevem nemoci. Stupeň ztráty se liší u každého pacienta. Mora uvádí, že léčba dětských pacientů s celiakií bezlepkovou dietou výrazně normalizuje kostní metabolismus, který je důležitý k dosažení optimálního PBM. Oproti tomu studie Bayera et al. ukazuje na výskyt osteopenie u jedné třetiny dětí a dospívajících i při řádné léčbě (Bayer, Kutílek et al., 2002). U dospělých pacientů je efekt bezlepkové diety na BMD kontroverzní. Riziko osteopenie všeobecně stoupá s pozdějším stanovením diagnózy a pozdním začátkem bezlepkové diety. Dosažení normálního PBM přitom závisí na věku pacienta při nasazení

bezlepkové diety a na adherenci k dietě. Stav kostí u dětí s celiakií se zjišťuje metodou DXA (Mora, 2003), studie podle Hartman et al. ukazuje, že i ultrasonometrie poskytuje hodnotné informace. Doprovodným vyšetřením může být stanovení markerů kostního obratu k časně detekci poruchy kostního metabolismu a ke sledování efektivity léčby (Mora, 2003).

6.8 Osteoporóza u dětí s asthma bronchiale

Asthma bronchiale (AB) může negativně ovlivňovat kostní metabolismus snížením možnosti pohybu a zánětlivými procesy. Problematika osteoporózy u astmatiků souvisí se systémovými účinky inhalačních glukokortikoidů, které způsobují ztenčení kostních trámčů. Tento negativní účinek je však reverzibilní a po vysazení léčby odezní. Léčba osteoporózy je úspěšná u necelé poloviny dětských pacientů s astmatem. Různý stupeň úspěchu a neúspěchu v terapii tohoto onemocnění může vyplývat z nestejného podílu různých etiopatogenních faktorů. Výsledky nejsou příliš optimistické také proto, že v dětském věku je problematická možnost farmakoterapie osteoporózy (Novák, 2001).

7. Screening, prevence a léčba osteoporózy u chronicky nemocných dětí

Základním postupem u pacientů se sekundární osteoporózou musí být vždy opatření preventivní, důležité je zajištění dostatečného přísunu kalcia a vitamínu D, dále provedení anamnestického skríninku ohrožených pacientů – vytipování osoby s nejnižší kostní hmotou, s poruchou vstřebávání kalcia etc. Kromě léčby základní choroby je potřeba udržovat dobrý nutriční stav ohrožených pacientů a vést je k fyzické aktivitě (Jenšovský, 2002). K optimalizaci fyzické aktivity u chronicky nemocného dítěte je potřebná speciální konzultace a fyzioterapie. Zatímco pro screening osteoporózy u dospělých pacientů existuje mnoho specializovaných pracovišť, nebyl zatím vyvinut žádný konsensus k terapii osteoporózy u dětí. (Sochett, Mäkitie, 2005). Pacienti mají být vyšetřeni laboratorně (stanovení kalcémie, kalciurie a alkalické fosfatázy) a denzitometricky, stanovování markerů kostního obratu není nutné. Pro léčbu se aplikuje antiresorpční režim (bisfosfonáty, kalcitonin), pro jehož výběr a nasazení platí v ČR stejná kritéria jako u osteoporózy primární (Jenšovský, 2002).

Většina látek, které se v současné době užívají k léčbě osteoporózy, inhibuje kostní resorpci, a tím i kostní obrat. Ideálním by však mělo být agens stimulující syntézu nové kosti. Slibným se zdá být 2MD (2 – methylen – 19 – nor – (2OS) - 1 α , 25 – dihydroxyvitamin D₃), analog 1,25-(OH)₂-vitamínu D₃. Na základě měření BMD, histomorfometrické analýzy a biochemických testů bylo prokázáno, že 2MD má anabolické účinky na kost. Než však

bude možné 2MD aplikovat v praxi, je třeba provést další studie jeho vlivu na kostní tkáň (Plum et al., 2006).

7.1 Doporučený příjem vápníku a vitamínu D u kojenců, dětí a dospívajících

Vedle vyváženého optimálního přísunu esenciálních složek výživy je nutriční faktor představován hlavně kalcium (Bayer, Kutílek et al., 2002). Dostatečný příjem kalcia a vitamínu D je důležitý především pro mineralizaci skeletu. Nedostatečný příjem vápníku u dítěte nebo dospívajícího je problémem celé rodiny. Jestliže totiž rodič nepřijímá denní doporučenou dávku vápníku (1000 mg/den pro věkovou kategorii 19 – 50 let), je nepravděpodobné, že by dostávalo dostatek vápníku dítě (Greer, Krebs, 2006). Doporučený denní příjem kalcia pro zdravé děti v jednotlivých věkových kategoriích je uveden v tabulce 1. Zda je u chronicky nemocných dětí potřeba stejného množství denního příjmu kalcia jako u zdravých kontrolních skupin, zatím nebylo prokázáno.

Tab. 1: Doporučený denní příjem kalcia u zdravých dětí. Převzato z Munns, Cowell, 2005.

	0 – 6 měsíců	6 – 12 měsíců	1 – 3 roky	4 – 8 let	9 – 18 let
Adekvátní příjem vápníku (mg/den)	210	270	500	800	1300

Při nedostatečné expozici slunečnímu záření, což je častý případ chronicky nemocných, může docházet k deficienci vitamínu D. U vysoce rizikových pacientů (tj. u jedinců, kteří vůbec nepřicházejí do kontaktu se slunečním svitem), běžná preventivní dávka vitamínu D (400 IU/den, tj. 10 µg/den) nemusí stačit. Někdy je nutno k udržení normální hladiny kalcitriolu podávat až 1000 IU denně (Glerup et al., 2000). Stanovit přesné hranice doporučených dávek lze jen obtížně, protože slunečním zářením zprostředkovaná tvorba vitamínu D v kůži může významně kolísat. Aby preventivní podávání vitamínu D splnilo svůj účel, je současně nezbytný řádný přívod kalcia z mléka a mléčných výrobků v dietě (Bayer, Kutílek et al., 2002).

7.2 Antiresorpční režim

7.2.1 Bisfosfonáty

Bisfosfonáty jsou syntetické analogy pyrofosfátových molekul. Váží se na hydroxyapatit v místě aktivní kostní remodelace, ireverzibilně váží a inaktivují osteoklasty a indukují jejich

apoptózu (Rabinovich, 2003). Do funkce osteoblastů a kostní formace nezasahují (Sochett, Mákitie, 2005). Bylo prokázáno, že bisfosfonáty zlepšují kostní obrat bez efektu na průběh vlastního onemocnění (Fernandes et al., 2004). Léčba poruch kalcio – fosfátového metabolismu v pediatrii vychází ze zkušeností s léčbou dospělých pacientů, u kterých jsou bisfosfonáty užívány už řadu let, kdežto u dětí teprve v posledním desetiletí (Munns, Cowell, 2005). V současné době žádný z bisfosfonátů není registrován k užití v dětském věku. Hlavní omezení představuje jejich nežádoucí vliv na skelet z hlediska mineralizace kostí a obavy z dlouhodobých následků na růst kostí do délky, neboť kumulace bisfosfonátů přetrvává ve skeletu i více než 10 let. Chybí také data o dávkování preparátů, délky léčby a kontroly úspěšné terapie u dětských pacientů (Adam et al., 2005). Radiografickou manifestací bisfosfonátové terapie jsou tzv. Harrisovy linie, jedná se o denzní sklerotické můstky v oblasti metafýz dlouhých kostí. Jejich klinický význam není znám, po skončení léčby vymizí (Fernandes et al., 2004). Bisfosfonáty zvyšují u dospělých pacientů BMD lumbálních obratlů, kyčle a mají pozitivní účinek na osteoporózu indukovanou kortikosteroidy se signifikantním nárůstem v BMD bederní páteře a krčku femuru. U chronicky nemocných dětí byl také prokázán pozitivní účinek bisfosfonátů. Podávání pamidronátu dětem s ALL po dobu šesti měsíců prokázalo zvýšení BMD celého skeletu a lumbální páteře v průměru o 5 – 10 %. Než se však bisfosfonáty stanou standardním postupem v léčbě chronických nemocí u dětí se sníženou BMD, je třeba provést další výzkumné práce, týkající se především vlivu bisfosfonátů na rostoucí skelet dětí a studium případných interferencí s dalšími léky užívanými při terapii chronických nemocí (Ginsberg, Womer, 2005).

7.2.2 Kalcitonin

Stejně jako bisfosfonáty a kalcium, i kalcitonin snižuje poměr kostní ztráty (WHO, 1994). Kalcitonin je peptidový hormon (Brown, Josse, 2002), který se při léčbě osteoporózy podává v množství 200 IU denně, intravenózně. Signifikantně snižuje počet fraktur (Adam et al., 2005) a tlumí bolest v kostech. Lososí kalcitonin je mnohem účinnější než lidský a je dobře tolerován i u dětí (Bayer, Kutílek et al., 2002). U premenopauzálních žen užívání lososího kalcitoninu ve formě nosního spreje postačuje v dávkách nižších než jsou doporučované efektivní dávky, a proto může být zvažován v léčbě osteoporózy této kategorie žen (Brown, Josse, 2002).

8. Závěr

Vysoce ohroženou skupinou pacientů, u kterých se může osteoporóza vyvinout, jsou děti, které ještě nedosáhly PBM. Včasná identifikace a adekvátní intervence antiresorpčního režimu u vybraných případů je potřebná k prevenci skeletálních komplikací. Glukokortikoidy, široce užívané léky u pediatrických pacientů, mají negativní dopad na množství i kvalitu kosti a znalost jejich účinků na kost podporuje mezi specialisty šetrnější terapeutické režimy. Ideálním v léčbě osteoporózy by bylo agens, stimuluje syntézu nové kosti, slibným se zdá být v současné době zkoumaný 2MD. Významnou v profylaxi osteoporózy u dětí je přiměřená fyzická aktivita a dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Problémem zůstává nedostatek longitudinálních studií, s výstupem ve formě aplikovatelných referenčních hodnot k hodnocení růstu, skeletálního vývoje a osteoporózy u chronicky nemocných dětí.

9. Seznam zkratek

aBMD	areal bone mineral density; plošná denzita kostního minerálu
ALL	acute lymphoblastic leukemia; akutní lymfoblastická leukemie
ALP	alkaline phosphatase; alkalická fosfatáza
AB	asthma bronchiale
BMC	bone mineral content; obsah kostního minerálu
BMD	bone mineral density; denzita kostního minerálu
BMI	body mass index; index tělesné hmotnosti
BMP	bone morphogenetic protein
BUA	broadband ultrasound attenuation; zpomalení ultrazvuku v měřené kosti
CD	celiac disease; celiakie
CF	cystic fibrosis; cystická fibróza
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; transmembránový chloridový kanál
DXA	dual X-ray absorptiometry; dvouenergiová absorpciometrie využívající rtg. záření
GC	glucocorticoids; glukokortikoidy
GH	growth hormone; růstový hormon
IGF-1	insulin-like growth factor-1; inzulínu-podobný růstový faktor-1
IL-1 β	interleukin – 1 β
IL-6	interleukin – 6
IU	international unit; mezinárodní jednotka
JIA	juvenile idiopathic arthritis; juvenilní idiopatická artritida
JIO	juvenile idiopathic osteoporosis; juvenilní idiopatická osteoporóza
M – CSF	macrophage colony – stimulating factor; faktor stimulující kolonie makrofágů
MR	magnetic resonance; magnetická rezonance
OAF	osteoclast activating factor; osteoklasty aktivující faktor
OC	osteocalcin; osteokalcin
OI	osteogenesis imperfecta
OPG	osteoprotegerin
PBM	peak bone mass; vrchol kostní hmoty
Pi	inorganic phosphate; anorganický fosfát
PQCT	peripheral quantitative computed tomography; periferní kvantitativní počítačová tomografie
PTH	parathormone; parathormon
PTHrP	parathormone related peptide; parathormonu příbuzný protein

QCT	quantitative computed tomography; kvantitativní počítačová tomografie
QUS	quantitative ultrasonometry; kvantitativní ultrasonometrie
RANK	receptor activator of nuclear factor kappaB; receptorový aktivátor nukleárního faktoru kappaB
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappaB ligand; ligand receptoru aktivujícího nukleární faktor kappaB
SD	standard deviation; směrodatná odchylka
SI	stiffness index; klinický index kostní kvality
SOS	speed of sound; rychlost zvuku
TNF	tumor necrosis factor; faktor nekrotizující nádory
VOS	velocity of sound; rychlost zvuku
WHO	World Health Organization; Světová zdravotnická organizace

10. Seznam použité literatury

ADAM Z et al. Kostní nádorová choroba. Jan Klíma. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, a.s. 2005. 296 s. ISBN 80-247-1357-8.

ARIS RM et al. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(5):1674-1678.

BAYER M, KUTÍLEK Š et al. Metabolická onemocnění skeletu u dětí. Olga Novotná. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a.s. 2002. 355 s. ISBN 80-247-0235-5.

BECHTOLD S et al. Musculoskeletal and functional muscle-bone analysis in children with rheumatic disease using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*. 2005; 16:757-763.

BODEN SD et al. Glucocorticoid-induced differentiation of fetal rat calvarial osteoblasts is mediated by bone morphogenetic protein-6. *Endocrinology*. 1997; 138(7):2820-2828.

BONJOUR JP, RIZZOLI R. Peak bone mass and prevention of osteoporosis. Division of Bone Diseases: WHO Collaborating Center for Osteoporosis and Bone Diseases [online]. Dostupný z WWW: <<http://www.nnia.co.za/CPD/articles/peakbonemass.pdf>>. [cit. 2006-08-09]

BROWN JP, JOSSE RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*. 2002; 167:1-34.

CANALIS E. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2000; 7, 320-324. In: SOCHETT E, MÄKITIE O. Osteoporosis in chronically ill children. *Ann Med*. 2005; 37:286-294.

CANALIS E. Inhibitory actions of glucocorticoids on skeletal growth. Is local insulin-like growth factor I to blame? *Endocrinology*. 1998; 139:3041-3042.

Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1991; 90:107-110.

FERNANDES JL et al. Bisphosphonate - induced radiographic changes in two pediatric patients with rheumatic diseases. Skeletal Radiol. 2004; 33:732-736.

GINSBERG JP, WOMER RB. Preventing organ-specific chemotherapy toxicity. EJC. 2005; 41:2690-2700.

GLERUP H et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. J Int Med. 2000; 247(2):260-268.

GLORIEUX FH et al. Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. Bone. 2000; 26(2):103-109.

GOLDBLOOM EB, CUMMINGS EA, YHAP M. Osteoporosis at presentation of childhood ALL: Management with Pamidronate. Pediatric Hematology and Oncology. 2005; 22:543-550.

GORDON LK. Osteoporosis. Emedicine [online]. 2006. Dostupný z WWW: <<http://www.emedicine.com/ped/topic1683.htm>>. [cit. 2006-08-09]

GREER FR, KREBS NF. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2006; 117:578-585.

HADJI P et al. Quantitative ultrasound of the os calcis in postmenopausal women with spine and hip fractures. J Clin Densitometr. 2000; 3(3):233-239.

HARTMAN C et al. Bone quantitative ultrasound and bone mineral density in children with celiac disease. JPGN. 2004; 39:504-510.

HAVELKA S, HOZA J et al. Revmatologie období růstu: Diagnostika. Terapie. Rehabilitace. Očenášková Jana. Praha : MAXDORF s.r.o., 2004. 346 s. ISBN 80-85912-89-9.

HORLICK M et al. Prediction models for evaluation of total-body bone mass with dual-energy X-ray absorptiometry among children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114:337-345.

HORYNOVÁ M et al. Indikace k osteodenzitometrii (DXA). *Osteologický Bulletin*. 1997; 4:116-118.

JENŠOVSKÝ J. Sekundární osteoporóza. ČLS JEP: Doporučené postupy pro praktické lékaře [online]. c2002. Dostupný z WWW: <<http://www.cls.cz/dp/2002/t312.rtf>>. [cit. 2006-08-09]

JOHANSSON S. Vitamin A and Osteoporosis: Experimental and Clinical Studies. *Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine*. Uppsala, 2004. 66 s. ISSN: 0282-7476, ISBN: 91-554-6100-X.

KANIS JA et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis: on behalf of the european foundation for osteoporosis and bone disease. *Osteoporos Int*. 1997; 7:390-406.

KOCIÁN J. Osteoporóza a osteomalácie. Praha: Triton. 1995. 171 s. ISBN 80-85875-11-X.

KRÁSNIČANOVÁ H, ZEMKOVÁ D. Růst a biologický věk. *Čs Pediat*. 1991; 46(12):525-530.

KRÖGER HPJ. Measurement of bone mass and density in children. In: BAYER M, KUTÍLEK Š et al. *Metabolická onemocnění skeletu u dětí*. Olga Novotná. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a.s., 2002. 355 s. ISBN 80-247-0235-5.

KURTH A, SCHARLA S. Osteoporose: Knochendichte ist kein genauer Indikator. *MMW-Fortschr Med*. 2004; 146(23):61.

LANGTON CM, LANGTON DK. Comparison of bone mineral density and quantitative ultrasound of the calcaneus: site matched correlation and discrimination of axial BMD status. *BJR*. 2000; 73:31-35.

LISÁ L. Poruchy růstu. *Čs Pediat*. 1991; 46(12):522-524.

MÄKITIE O et al. Radiographic vertebral morphology: A diagnostic tool in pediatric osteoporosis. *The Journal of Pediatrics*. 2005; 146(3):395-401.

MORA S. Celiac disease: A bone perspective. *JPGN*. 2003; 37:409-411.

MUNNS CFJ, COWELL CT. Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005; 5(3):262-272.

NOVÁK J. Astma, inhalační glukokortikoidy a osteoporóza. *Alergie*. 2001; 3(4):338-346.

PLUM LA et al. 2MD, a new anabolic agent for osteoporosis treatment. *Osteoporos Int*. 2006; 17:704-715.

RABINOVICH EC. Bisphosphonates in childhood rheumatic disease – have we opened Pandora's box??. *Pediatric Rheumatology Online Journal* [online]. 2003. Dostupný z WWW: <<http://www.pedrheumonlinejournal.org/April/EditoriaBip.html>>. [cit. 2006-08-09]

RALSTON SH. Science, medicine, and the future: Osteoporosis. *BMJ*. 1997; 315:469-472.

SCHÖNAU E. Problems of bone analysis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol*. 1998; 12:420-429.

Sledování růstu a růstový graf. Zdravotní a očkovací průkaz dítěte a mladistvého [online]. c2005. Dostupný z WWW: <<http://www.detskyrust.cz/download/textgraf.pdf>>. [cit. 2006-08-09]

SOCHETT E, MÄKITIE O. Osteoporosis in chronically ill children. *Ann Med*. 2005; 37:286-294.

STEJSKAL D et al. OSTEOPROTEGERIN, RANK, RANKL. *Biomed Papers*. 2001; 145(2): 61-64.

ŠIRŮČKOVÁ K. Antropologické charakteristiky dětí ve věku od 1 roku do 3,5 let. PŘF UK, katedra antropologie a genetiky člověka. Diplomová práce. Praha. 2004. 134 s.

VAN DER SLUIS IM et al. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. Arch. Dis Child. 2002; 87:341-347.

VAN WYK JJ, SMITH EP. Insulin-like growth factors and skeletal growth: Possibilities for therapeutic interventions. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(12):4349-4354.

VELDHUIS JD et al. Estrogen and testosterone, but not a nonaromatizable androgen, direct network integration of the hypothalamo-somatotrope (growth hormone)-insulin-like growth factor I axis in the human: Evidence from pubertal pathophysiology and sex-steroid hormone replacement. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82(10):3414-3420.

VIGUET-CARRIN S, GARNERO P, DELMAS PD. The role of collagen in bone strength. Osteoporos Int. 2006; 17:319-336.

WEHRLI FW et al. Noninvasive assessment of bone architecture by magnetic resonance micro-imaging-based virtual bone biopsy. Proceedings of the IEEE. 2003; 91(10):1520-1542.

WHITE J et al. Potential benefits of physical activity for children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Rehabilitation. 2005; 8(1):53-58.

World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Tech Rep Ser 843. Geneva: WHO. 1994. 136 s.

ZADIK Z et al. Longitudinal monitoring of bone accretion measured by quantitative multi - site ultrasound (QUS) of bones in patients with delayed puberty (a pilot study). Osteoporos Int. 2005; 16:1036-1041.

ZEMKOVÁ D et al. Studium vztahu chronických onemocnění dětí k osteoporóze, jejím komplikacím a významu orexigenních a anorexigenních peptidů pro zdokonalení terapie. Konference řešitelů VZ FNM (prezentace). 2006.

ZEMKOVÁ D. Antropometrie a její význam při sledování chronicky nemocných dětí - na modelu cystické fibrózy. PŘF UK. Dizertační práce. Praha. 2000. 116 s.