

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy Hradec Králové
Dětská klinika Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice

**DENZITA KOSTNÍHO MINERÁLU U PACIENTŮ
S CYSTICKOU FIBRÓZOU**

MUDr. Erika Očenášková

**Autoreferát disertační práce
v doktorském studijním programu pediatrie**

**Hradec Králové
2007**

Disertační práce byla vypracována v rámci studia v doktorském studijním programu všeobecné lékařství, obor pediatrie, na Dětské klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Uchazeč: MUDr.Erika Očenášková

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Školitel: doc.MUDr.Oldřich Pozler, CSc.

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

**Obhajoba se koná před komisí pro obhajoby
disertačních prací v doktorském studijním programu
pediatrie**

**v pátek 15. června 2007 v 9.30 hodin,
posluchárna Dětské kliniky ve FN v Hradci Králové,
budova č. 18, 4. patro.**

Stanovisko k disertační práci vypracovala Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

S disertační prací je možné se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Šimkova 870, 500 01 Hradec Králové.

doc.MUDr.Eva Pařízková, CSc.

předsedkyně komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu pediatrie

OBSAH	Strana
Seznam zkratek	3
I. Úvod.....	4
II. Kostní postižení u cystické fibrózy	6
III. Cíle práce	10
IV. Soubor pacientů a metody.....	10
V. Výsledky	12
V. A Pacienti s cystickou fibrózou Tübingen	12
V.B Pacienti centra pro cystickou fibrózu Hradec Králové	16
VI. Diskuse	20
VII. Závěr a doporučení	24
VIII. Literatura	26
Souhrn	28
Summary	29
Seznam publikací autora	30

SEZNAM ZKRATEK

ADP – (air displacement pletysmography) – tělová pletyzmografie; ALP – alkalická fosfatáza; BIA – (bioelectric impedance analysis) - bioelektrická impedanční analýza; BMC – (bone mineral content (g)) – obsah kostního minerálu; BMD – (bone mineral density (g/cm²) – denzita kostního minerálu; BMI – (body mass index (kg/m²)) – index tělesné hmotnosti, Queteletův index; Ca – kalcium; CBD – (cortical bone mineral density) - denzita kortikální kosti měřená QCT, resp. PQCT (g/cm³); CF – cystická fibróza; CF-HK – pacienti Centra pro cystickou fibrózu Hradec Králové; CF-Tübingen - pacienti Centra pro cystickou fibrózu Tübingen; CSA – (cross-section area (mm²)) – plocha průřezu ; DXA – (dual-energy X-ray absorptiometry) – dvouenergiová rentgenová absorpciometrie; FEV1 - one-second forced expiratory volume (% náležitě hodnoty) – usilovně vydechnutý objem za první vteřinu; FFM – (fat-free mass) – beztuková tělesná hmota; FM – (fat mass) – tělesný tuk; IgG – imunoglobulin G; IL – interleukin; ISCD – (The International Society for Clinical Densitometry) – Mezinárodní společnost pro klinickou denzitometrii; LBM – (lean body mass) – štíhlá tělesná hmota, zde LBM = hmotnost – FM - BMC, v některých studiích LBM = hmotnost – FM; P – fosfor; pQCT – (peripheral quantitative computed tomography) – periferní kvantitativní výpočetní tomografie; PTH – parathormon; QCT – (quantitative computed tomography) – kvantitativní výpočetní tomografie; QUS – (quantitative ultrasound)

– ultrasonometrie; SD – (standard deviation) – směrodatná odchylka; SDS – (standard deviation score) – násobek směrodatných odchylek, o který se daná hodnota odlišuje od populačního průměru; TBD – (trabecular bone mineral density) - denzita trámčité kosti měřená QCT, resp. pQCT (g/cm³); UV – (ultraviolet) – ultrafialový; v-BMD – (volumetric bone mineral density) - objemová denzita kostního minerálu (g/cm³); vit.D – vitamín D; vit.K – vitamín K

I. ÚVOD

Dětství a dospívání jsou obdobím růstu těla. Jsou rozhodující pro ukládání kostního minerálu a výstavbu celkové kostní hmoty. U dětí s chronickým onemocněním může charakter choroby, komplikace a medikamentózní léčba významně zasáhnout do procesu výstavby a mineralizace kostí.

Cystická fibróza je autosomálně recesivně dědičné onemocnění, charakterizované abnormální sekrecí tekutin, elektrolytů a makromolekul v exokrinních žlázách. CF gen kóduje protein CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). CFTR působí jako chloridový kanál. Při onemocnění CF vzniká silně zahuštěný hlen ve vývodech žláz s vnější sekrecí. Limitující pro prognózu CF je tíže postižení respiračního systému a stav výživy, který je ovlivněn především exokrinní funkcí pankreatu. Fenotypickou manifestací významně ovlivňují mutace genu CFTR, včetně dalších modifikujících genů a vnější faktory, tj. kvalita léčby, životospráva, compliance s terapií u pacienta a jeho rodiny. Komplexní péče o CF pacienty, stále zdokonalovaná v posledních desetiletích, přinesla výrazné prodloužení jejich života. S prodlužujícím se přežíváním CF pacientů se ale vynořily i nové problémy – např. otázky reprodukce, diabetes mellitus, bakteriální rezistence, vzestup výskytu osteoporózy a další. Nízká kostní denzita a zvýšené riziko fraktur u CF pacientů jsou zmiňovány v literatuře již od roku 1979. Dochází k ovlivnění růstu a mineralizace kostí, které se může později projevit zvýšenou náchylností ke zlomeninám, podílet se na vysoké morbiditě těchto pacientů a negativně ovlivňovat kvalitu jejich života.

II. KOSTNÍ POSTIŽENÍ U CYSTICKÉ FIBRÓZY

II.1 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ KOSTNÍ METABOLISMUS U CYSTICKÉ FIBRÓZY

Již **samotná mutace CFTR a modifikující geny** ovlivňují klinické manifestace CF u konkrétního pacienta. U myši homozygotních pro mutaci CFTR byla zjištěna nižší BMD. Uvažuje se mutaci F508del jako nezávislým rizikovým faktorem pro sníženou kostní denzitu.

Samotná role CFTR kanálu v kalciofosfátovém metabolismu není dosud zcela jasná. Transport chloridových iontů může ovlivňovat přímo nebo nepřímo transport jiných iontů. **Stav výživy CF pacientů** je jedním z dominantních prognostických faktorů. Opakovaně je popisovaná opožděná puberta, nižší vzrůst a menší hmotnost ve srovnání se zdravými vrstevníky. Mnoho studií zjistilo vztah mezi špatným nutričním stavem a nízkou BMD u CF. Pacienti s CF vyžadují vyšší **energetický příjem** v závislosti na klinickém stavu, u stabilizovaných pacientů zhruba 130% průměrné potřeby dítěte srovnatelné hmotnosti, v období exacerbací ještě více, i když bylo referováno také o normální energetické potřebě u klinicky stabilních pacientů s CF.

V důsledku **exokrinní pankreatické insuficience**, kterou trpí 80 - 90% CF pacientů, je sníženo zejména trávení a vstřebávání tuků. Může klesnout přísun energie i přes adekvátní příjem potravy a také vitamíny rozpustné v tucích se mohou vstřebávat ve snížené míře. Nízký podíl tělesného tuku vede k nízkým zásobám v tucích rozpustných vitamínů.

CFRDM (cystic fibrosis related diabetes mellitus) může dále ovlivňovat kostní metabolismus jak přímo, obdobně jako u jiných diabetiků, tak i nepřímo přes výživový stav. Asi u 10% pacientů s CF se v průběhu života vyvine CFRDM [1].

Porucha jaterních funkcí (jaterní steatóza a fibróza) vede ke snížené tvorbě sérových bílkovin, poruše metabolismu vitamínu K a poruše hormonální rovnováhy se sníženou tvorbou IGF-1. Je ohroženo vstřebávání tuků a také metabolismus vitamínu D. Dalším rizikovým faktorem je možný **deficit vit. K**, což může vést ke snížení karboxylace osteokalcinu a snížené kostní formaci. U cystické fibrózy je ovlivněn též **metabolismus vitamínu D** [1]. Využití vitamínu D v organismu je u CF pravděpodobně méně efektivní než u zdravých lidí. Jeho metabolismus může ovlivňovat malabsorpce, jaterní poškození, možná i porušená aktivita 25- hydroxylázy nebo vyšší clearance vitamínu D nebo 25-(OH)-D díky zvýšené oxidační aktivitě a zvýšené aktivitě cytochromu P450. Byly zjištěny nižší hladiny 25-(OH)-D [3, 9], ale normální 1,25-(OH)₂-D u CF pacientů. Existují však i studie prokazující u CF pacientů normální hladinu 25-(OH)-vitamínu D u CF pacientů a sníženou hladinu 1,25-(OH)₂-D [3].

U CF je zvýšená potřeba **antioxidantů** – zejména vitamínů A, C, E, jako lapačů volných radikálů vznikajících při zánětu, zejména u dospělých CF pacientů.

Fyzická inaktivita zákonitě vede k omezení svalové hmoty. Při systémové terapii kortikosteroidy se na situaci může podílet i jejich negativní účinek na proteosyntézu svalových vláken, tzv. steroidní myopatie. Na prvním místě svaly a na druhém místě gravitace působí na tvorbu a přestavbu kostí. Z teorie „mechanostatu“ vyplývá, že organismus si vytváří

kostru jako oporu, tak aby odpovídala typickému mechanickému zatížení a skýtala určitou rezervu, za použití minimálního množství materiálu vhodně rozloženého v prostoru [7]. Neu, Rauch a Schönau ve studiích za použití periferní kvantitativní výpočetní tomografie (pQCT) prokázali vztah mezi svalovou hmotou a kortikální kostí [16]. Pokud tedy CF pacienti mají menší hmotnost a zejména menší množství svalové hmoty, fyziologickou reakcí na nižší mechanickou zátěž kosti je i menší množství kostního materiálu. U CF pacientů byl též zjištěn skrytý deficit svalové hmoty [13].

Též samotný **kostní metabolismus** je ovlivněn v rámci CF. Studie biochemických markerů kostního obratu podporují hypotézu nerovnováhy mezi kostní výstavbou a odbouráváním. Byly zjištěny vyšší hladiny N-terminálního telopeptidu, deoxyypyridinolinu, hydroxyprolinu v moči jako markerů kostního odbourávání a nižší hladiny sérového osteokalcinu a karboxy-terminálního propeptidu prokolagenu I jako markeru kostní formace a snížená depozice kalcia u klinicky stabilních dívek s CF.

Aktivita osteoblastů je snížena **zánětlivými mediátory** (TNF α , IL-1 β , IL-6), zatímco aktivita osteoklastů se zvyšuje. U pacientů po transplantaci plic s dobrým výsledkem transplantace dochází ke zvýšení BMD navzdory imunosupresi [1].

U řady pacientů s CF je **opožděná puberta** a byl zaznamenán **hypogonadismus** jak u mužů, tak u žen s CF. Hypogonadismus u mužů je obecně spojen s nízkou BMD. U žen s CF se vyskytuje ve vyšší míře amenorea a anovulační cykly i při celkově dobrém klinickém stavu. Uvažuje se i o hypothalamické dysfunkci v důsledku chronického onemocnění, podílet se může i léčba kortikoidy. Byly zjištěny nižší hodnoty testosteronu u mužů s CF, nízké množství tělesného tuku se může podílet na snížené konverzi testosteronu na estradiol. U postpubertálních a dospělých pacientů s CF byly zjištěny nízké hladiny **DHEA (dehydroepiandrosteron)** a také nízké hladiny **IGF-1**.

V pokročilém stadiu onemocnění přistupuje k rizikovým faktorům i **transplantace plic** s imunosupresivní terapií vysokými dávkami **kortikoidů**. Užití systémových kortikoidů je rizikovým faktorem nízké BMD u pacientů s CF [5]. Obecně po transplantaci dochází ke snížení kostní minerální denzity během prvních 6-12 měsíců a ke zvýšení frekvence fraktur u pacientů s transplantovanými plicemi, na čemž se může podílet snížená BMD již před transplantací, vysoký obrat kostního materiálu a vyšší fyzická aktivita.

II.2 KOSTNÍ HISTOMORFOMETRIE U CYSTICKÉ FIBRÓZY

Histomorfometrické studie, v soulahu s biochemickými studiemi, hovoří o snížené kostní formaci. U dospělých pacientů s CF s nízkou kostní denzitou Elkin et al. našli známky

sníženého kostního obratu, zejména kostní formace, a malý objem spongiózy s malým povrchem a trendem ke snížené konektivitě. I když zde byl patrný deficit mineralizace, osteomalacie byla nalezena pouze u 1 pacienta [6]. U pacientů s CF, kteří zemřeli, byl nalezen nižší počet osteoblastů, jež vykazovaly nižší aktivitu, a vyšší počet osteoklastů. Po transplantaci se ještě snižovala kortikální a trabekulární masa.

II.3 DŮSLEDKY KOSTNÍHO POSTIŽENÍ U CYSTICKÉ FIBRÓZY

Osteoporóza může mít závažné **následky** ovlivňující zdravotní stav pacienta a snižující kvalitu jeho života. Vede ke zvýšené frekvenci **zlomenin**, způsobených nepřiměřeným mechanismem. Ve studii Arise et. al. [2] byla zjištěna 2x vyšší frekvence zlomenin u žen s CF mezi 16 a 34 roky věku a u mužů mezi 25 – 45 roky. Zlomeniny žebér a kompresivní fraktury obratlů byly v této studii zaznamenány s 10-100x vyšší četností než u zdravých jedinců téhož věku. Rossini et. al identifikovali ve skupině 191 dospělých CF pacientů vertebrální deformity u 27% pacientů [17], Elkin et al u 17% ze 107 CF pacientů. Zlomeniny obratlových těl vedou ke kyfóze, která dále **zhoršuje plicní funkce** [2]. Kyfóza byla zjištěna více u žen s CF než u mužů, vede mimo chronických bolestí k omezení plicních objemů, inhibuje efektivní kašel a odstraňování sputa a ve svém důsledku vede ke zhoršení průběhu CF. Osteoporóza může být u CF pacienta **kontraindikací transplantace plic**, vzhledem k možnému zhoršení kostní denzity s vysokou incidencí zlomenin po transplantaci.

II.4 KOSTNÍ DENZITOMETRIE U CYSTICKÉ FIBRÓZY

Dosud bylo uveřejněno více než 60 studií na téma denzity kostního minerálu u CF, s mnohdy velmi rozdílnými závěry. Zatímco některé studie hovoří o nízké kostní denzitě u CF již v dětském věku s výrazně nízkou BMD v dospělosti [2, 15], další práce se zabývají pouze adolescentními [9] nebo dospělými pacienty [11]. Existují i studie, které našly normální denzitu kostního minerálu u CF pacientů [10]. Byl nalezen jak výrazný postupný úbytek kostního minerálu, tak normální přibývání kostní hmoty [8]. Mezinárodní konsensus [1] hodnotí jako kritické období pro nízkou kostní denzitu u CF pacientů v dospělosti]
nedostatečný přírůstek kostního minerálu v období puberty.

Prvně bylo referováno o BMD u CF v roce 1979 [9]. Prevalence BMD Z-skóre menšího než -1 je až 85% v některých studiích [2].

Z **63 studií** nalezených pomocí PubMed 46 studií hovořilo o nízké BMD u pacientů s CF [8, 11], 9 o normální denzitě kostního minerálu [10]. Z nalezených studií se 14 zabývalo pouze dětskými pacienty (do 18 až 19 roků věku), 23 pouze dospělými, 25 dětmi i dospělými, u 1

studie se nepodařilo zjistit věk pacientů. Nejrozsáhlejší studie čítala 191 pacientů s CF [17], nejmenší pouze 11. Některé studie zjistily vysloveně snížené přibývání kostní hmoty [4], rychlý pokles v dospělosti, jiné normální přibývání kostní hmoty [8]. 6 studií zjistilo u dětí normální densitu kostního minerálu, ale sníženou po 9. či 10.roce věku, u adolescentů či v dospělém věku.

Otázkou ovšem je, zda zjištěné nízké hodnoty denzity kostního minerálu v některých studiích nejsou jen chybně interpretovaným fyziologickým stavem, odrážejícím snížené nároky, které jsou kladeny na kosti v důsledku malé postavy, nízké hmotnosti, omezené pohyblivosti a nízké svalové hmoty pacienta. V některých studiích však nízká denzita kostního minerálu perzistovala i po korekci ke kostnímu věku a rozměrům těla.

II.5 PREVENCE A LÉČBA KOSTNÍ NEMOCI U CYSTICKÉ FIBRÓZY

Výše uvedený komplex negativních faktorů může vést ke snížení denzity kostního minerálu u pacientů s CF, která je převážně **sekundárního původu**. Vhodnými preventivními opatřeními by tedy mohl být minimalizován jejich vliv a docíleno normální stavby kostry.

Protože se jedná pravděpodobně z větší části o sekundární nedostatek kostního minerálu, doporučuje se v prevenci a léčbě kostního postižení **minimalizovat negativní vlivy** – zajistit dostatečný **energetický příjem, příjem bílkovin, kalcia, vit D, C, A, E, K, substituovat pankreatickou nedostatečnost, léčit záněty, podporovat tělesnou aktivitu, minimalizovat podávání systémových kortikoidů**.

II.5.1 MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBA

II.5.1.1 Hormonální léčba

Růstový hormon - kúra růstovým hormonem u prepubertálních i pubertálních dětí s CF s nízkou růstovou rychlostí a nízkými hladinami IGF-1 vedla ke zvýšení růstové rychlosti, hmotnostnímu přírůstku, přírůstku LBM a vyššímu přírůstku kostního minerálu. **Cystická fibróza sama o sobě není indikací k podání růstového hormonu.**

Experimentálně byla u adolescentů a mužů s CF (14 – 18 roků) s nízkým vzrůstem a opožděnou pubertou aplikována substituční léčba **testosteronem**, která vedla k pokroku v sexuální maturaci, urychlení růstu a trendu směrem k normalizaci hladin testosteronu. Pokusy se **substitucí estrogenu** a jejím vlivem na densitu kostního minerálu u CF žen dosud nebyly podniknuty. **Anabolické steroidy** jsou u dětí kontraindikovány. U dospělých pacientů s cystickou fibrózou bylo zjištěno zlepšení výživového stavu a vzestup LBM s následným

vzestupem BMD a zlepšením plicních funkcí po kúře megestrol acetátu, i když byly publikovány i závažné nežádoucí účinky, včetně adrenální nedostatečnosti.

II.5.1.2 Antiresorptivní léky

Bisfosfonáty - experimentální studie na toto téma byly uveřejněny pouze sporadicky. U **dospělých** pacientů s CF s T-skóre <-1 dle DXA byl užít pamidronát a alendronát s příznivým účinkem. Z dalších typů je u CF doporučován také zoledronát nebo risedronát [1]. U **dětských pacientů s CF dosud nejsou zkušenosti s těmito léky.**

II.5.2 MEZINÁRODNÍ DOPORUČENÍ PRO PREVENCI A LÉČBU KOSTNÍHO POSTIŽENÍ U CYSTICKÉ FIBRÓZY

V březnu 2005 bylo publikováno **doporučení „Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis“** jako výsledek mezinárodního konsensu ohledně prevence a léčby onemocnění kostí u pacientů s CF [1]. V textu je užitá přímo formulace „**bone disease**“, nicméně bez jasné definice. Jako zlomové období je u pacientů s CF hodnocena **puberta s nedostatečným přírůstkem kostního minerálu**. Je konstatováno, že je nutné brát při hodnocení kostní denzity u CF v úvahu malé rozměry kostí a opožděné dozrávání skeletu. Doporučuje korekce vzhledem ke kostnímu věku nebo rozměrům kostí s užitím zdánlivé kostní denzity (BMAD). Jedná se o převod plošné kostní denzity matematicky na odhadovanou volumetrickou - s chybou, která takovýmto převodem vzniká.

V dokumentu se doporučuje screening všech dospělých a dětí >8 let, pokud mají <90% ideální tělesné hmotnosti, FEV1 <50% předpovězeného, celkově podávané glukokortikoidy ≥ 5 mg/den po ≥ 90 dní/rok, opožděnou pubertu nebo prodělali zlomeniny. Preventivní a terapeutická opatření jsou rozdělena podle výsledků vyšetření denzity kostního minerálu a jsou rozčleněna do 3 stupňů, na každém vyšším stupni se vždy přidává další skupina opatření.

Při počátečním DXA. T/Z-skóre $\geq -1,0$ následuje nutriční intervence. Při $-1,0 > T/Z$ -skóre $> -2,0$ je doporučována další intervence v oblasti plicních funkcí a endokrinologická.

Při T/Z-skóre $\leq -2,0$ je doporučeno zvážit podání bisfosfonátů, opakování DXA á 1 rok.

Co se týče **suplementace vitamínem D**, dávky 800 IU denně či až 50 000 IU ergokalciferolu 1x či 2x týdně nemusí být dostatečné [3]. Mezinárodní konsensus [1] doporučuje podávání nejméně 400 IU ergokalciferolu denně u kojenců a nejméně 800 IU u pacientů nad 1 rok věku. Dávky až 12 000 IU dětí <5let věku a až 50 000 IU u pacientů >5 let věku 1x – 2x týdně mohou být nezbytné k dosažení cílové sérové koncentrace 25-(OH)-D $75 - 150$ nmol/L (= 30 – 60 ng/ml). Substituce **testosteronu** u dospělých mužů s CF, resp. estrogenů u CF žen musí být individuálně zvážena, může přinést benefit. Jako efektivní jsou hodnoceny

bisfosfonáty u pacientů po transplantacích, se zmínkou o závažných nežádoucích účincích, zejména bolesti kostí po intravenózním podání pamidronátu. Jako slibný je hodnocen **růstový hormon** u dětí s CF, nicméně CF není v současné době indikací k podání růstového hormonu.

Také nejnovější **ECFS standard** péče o CF pacienty [14] se zabývá kostním postižením u této choroby, je zdůrazňován deficit trabekulární kosti. ECFS standard doporučuje započít se screeningovým vyšetřením DXA již v 6 letech věku, s následnými kontrolami á 2-3 roky.

III. CÍLE PRÁCE

1. Zhodnotit densitu kostního minerálu u pacientů CF center v Tübingenu a v Hradci Králové
2. Vyhodnotit přínos 2 použitých denzitometrických metod – DXA a pQCT
3. Identifikovat faktory, které kostní minerální densitu u těchto pacientů ovlivňují
4. Identifikovat přídatná hlediska významná při hodnocení kostního scanu

IV. SOUBOR PACIENTŮ A METODY

Tabulka č.1 Soubor pacientů

SKUPINA	POČET			VĚK PŘI VYŠETŘENÍ					PROCENTO <18LET
	OSOBY	MUŽI	ŽENY	MIN	MAX	PRŮM.	SMĚR. ODCH.	MEDIÁN	
CF Tübingen	33	18	15	4,5	43,7	13,6	8,1	10,4	79
CF-HK	42	16	26	4,3	45	14,4	9,3	10,9	69
Celkem	75	34	41	4,3	45	14,0	8,8	10,8	73

IV.A.1. PACIENTI S CYSTICKOU FIBRÓZOU TÜBINGEN (CF-TÜBINGEN)

Pacienti byli vyšetřeni pouze jednou. Zjišťované parametry: mutace CFTR a pankreatická suficience, hmotnost, výška, BMI, Längen-Soll-Gewicht (LSG - procento ideální hmotnosti pacienta, jakou by měl mít vzhledem ke své výšce), koncentrace celkového kalcia (Ca), fosforu (P), 25-(OH)-vitaminu D (25-(OH)-D), aktivita alkalické fosfatázy v séru (ALP), sérová koncentrace celkového imunoglobulinu G (IgG), usilovně vydechnutý objem za první vteřinu (FEV1).

Vyšetření složení těla: Bioelektrická impedanční analýza (BIA): tělesný tuk, tělesná voda.

Dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (DXA): podíl měkké tkáně bez tuku (kg), tuk (kg) - celotělové vyšetření.

Vyšetření denzity kostního minerálu: DXA: denzita kostního minerálu (BMD, g/cm²), obsah kostního minerálu (BMC, kg). Srovnáním pacientových dat s referenčními dle věku a pohlaví bylo vypočteno Z-skóre (= [pacientova BMD – průměrná BMD]/SD). **Periferní kvantitativní výpočetní tomografie (pQCT):** volumetrická kostní denzita (g/cm³), plochy příčného průřezu kostními komponentami (mm²), plocha příčného průřezu svalem (mm²). Byly provedeny dva tomografické řezy při velikosti voxelu 0,4x0,4x2mm.

1. řez distálním radiem ve 4% délky předloktí centripetálním směrem: volumetrická denzita trámčité kosti radia (TBD, g/cm³).

2. řez proximálním radiem v 65% délky předloktí centripetálním směrem: celková plocha průřezu (CSA) radiem (mm²), CSA kortikální kosti radia (mm²), volumetrická denzita kortikální kosti radia (g/cm³), CSA kostní dřeviny (mm²), CSA svalovinou předloktí (mm²). Z-skóre bylo vypočítáno srovnáním s referenčními hodnotami ze studie DONALD [16, 19].

IV.A.2 PACIENTI S CYSTICKOU FIBRÓZOU HRADEC KRÁLOVÉ (CF-HK)

Pacienti byli vyšetřeni dvakrát. Druhé vyšetření bylo provedeno u 21 pacientů (50%) v odstupu 1 roku po prvním. Zjišťované parametry: mutace CFTR, pankreatická suficience, CF-hepatopatie a mikrobiální osídlení, hmotnost, výška, BMI, hmotnost k výšce. U pacientů s věkem <18 let byly srovnávány s populačními referenčními hodnotami pomocí programu Růst 2. Program je součástí CD „Kompodium pediatrické auxologie“ autorů Lesný a Krásničanová. Dále byly zjišťovány: sérová koncentrace celkového kalcia (Ca), fosfátu (P), 25-(OH)–vitamínu D (25-(OH)-D), 1,25-(OH)₂-vitamínu D (1,25-(OH)₂-D), aktivita alkalické fosfatázy v séru (ALP), sérová koncentrace celkového imunoglobulinu G (IgG), vylučování vápníku močí za 24 hodin (fU-Ca) a vylučování vápníku močí za 24 hodin vzhledem k tělesné hmotnosti (fU-Ca/kg), usilovně vydechnutý objem za první vteřinu (FEV1).

Vyšetření denzity kostního minerálu: DXA: denzita kostního minerálu (BMD, g/cm²), obsah kostního minerálu (BMC, g), plocha projekce kosti (BMA, cm²). U pacientů <20 let věku byla vyšetřena oblast lumbálních obratlů v anterioposteriorní projekci v rozsahu L1 – L4. U pacientů >20 let věku byla vyšetřena vedle lumbálních obratlů také oblast levého femuru. **Korekce výsledků dle hmotnosti a výšky** - provedla jsem se orientační korekci Z-skóre BMD dle hmotnosti a výšky pacienta. Zjistila jsem dle růstových tabulek, kterému věku odpovídá daná hmotnost nebo výška na 50. percentilu, pak jsem u této věkové skupiny provedla kalkulaci Z-skóre s ohledem na výšku či hmotnost (height- and weight-adjusted Z-score).

Intervenční studie s kalcíem a vitamínem D - CF-HK pacienti dostávali preparát Infadin (ergokalciferol v množství 800 IU/kapka). Před intervencí se jednalo zpravidla o 2 kapky ergokalciferolu denně (maximum 5 kapek), což představuje 1600 IU (resp. maximálně 4000 IU). U pacientů, kteří měli nízký odpad kalcia v moči za 24 hodin, byla zvýšena suplementace vitamínu D, zpravidla zpočátku o 2 kapky ergokalciferolu denně a zavedena suplementace kalcia, zpravidla zpočátku 250mg na den v tabletách Vitacalcin (1 tableta obsahuje 693,7mg uhličitanu vápenatého, což odpovídá 250mg kalcia). Odpad kalcia do moči za 24 hodin byl kontrolován á 3 měsíce a podle výsledku byla suplementace dále upravována.

V. VÝSLEDKY

V.A PACIENTI CENTRA PRO CYSTICKOU FIBRÓZU TÜBINGEN (CF-TÜBINGEN)

V.A.1 Mutace, pankreatická suficience

12 pacientů (36%) bylo homozygotů pro mutaci F508del, 14 pacientů (42%) bylo složenými heterozygoty pro mutaci F508del. 2 pacienti – sourozenci (6%) byli pankreaticky suficientní.

V.A.2 Antropometrické, spirometrické a biochemické charakteristiky

Souhrn **antropometrických, spirometrických a biochemických charakteristik -Tabulka č.12.** Výška, hmotnost a BMI pacientů CF-Tübingen byly signifikantně nižší než u normální populace ($p < 0,001$, $p < 0,01$ a $p < 0,001$). 62% pacientů mladších 18 let věku mělo hmotnost nad 90% náležitě hmotnosti k výšce. Hladina 25-(OH)-vitamínu D nebyla u žádného pacienta pod dolní hranici normy. U 65 % byla FEV1 v normě, u 35% snížena (<80% z předpokládané hodnoty). Jako skupina měli tito pacienti nižší FEV1, $p = 0,001$. Hladina ALP byla zvýšena u 3 dospělých pacientů (9%), u všech ostatních byla v normě. Hladina IgG byla zvýšena u 2 dospělých (6%) a snížena u jednoho dítěte (3%), u ostatních byla v normě.

Tabulka č.2 Antropometrické, spirometrické a biochemické charakteristiky pacientů CF-Tübingen

PARAMETR	POČET	PRŮMĚR	SMĚROD. ODCHYL.	MEDIÁN	MIN	MAX
Věk [roky]	33	13,6	8,1	10,4	4,5	43,7
Výška [m]	33	1,44	0,21	1,41	1,04	1,79
Výška Z-skóre	30	-0,80	1,19	-0,59	-2,82	1,65

Hmotnost [kg]	33	35,5	15,0	32,2	16,0	68,8
Hmotnost Z-skóre	30	-1,20	1,16	-1,23	-3,69	1,10
Hmotnost k výšce [%]	26	92	12	92	68	116
BMI (>18let) [kg/m ²]	7	18,4	2,0	18,4	15	20,9
BMI Z-skóre (včetně <18let)	30	-1,06	1,05	-1,08	-3,43	1,5
FEV1 [%]	26	82,4	25,9	88,5	33,0	133,0
Ca [mmol/L]	26	2,42	0,11	2,40	2,10	2,60
P [mg/dL]	24	1,33	0,25	1,37	0,81	1,71
IgG [g/L]	25	10,62	3,98	10,10	3,44	19,40
ALP [U/L]	24	301	117	321	94	606
25-OH-vitamin D [nmol/L]	14	55,6	22,4	49,5	27,0	99,0

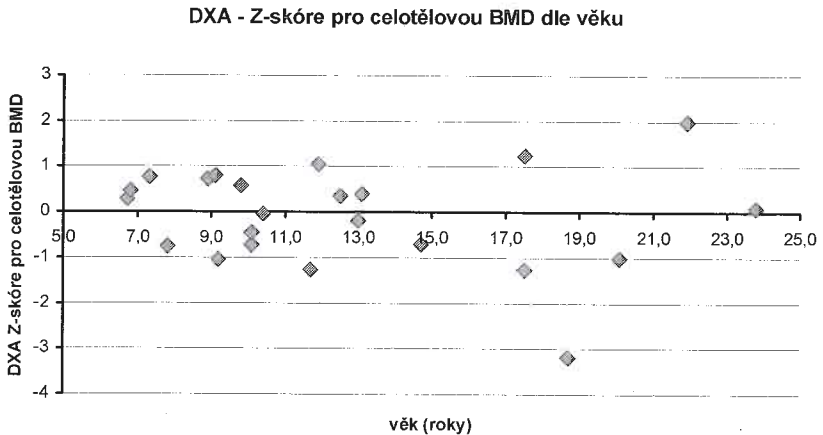
V.A.3 Bioelektrická impedanční analýza

74% pacientů mělo množství tělesného tuku pod dolní hranicí normy, jeden pacient nad horní hranicí. BIA ve srovnání s DXA podhodnocovala procento tělesného tuku, v průměru o 6,1% tělesné hmotnosti ($p = 0,001$). Výsledky získané BIA a DXA spolu korelovaly, korelační koeficient byl 0,67; $p < 0,001$. Pacienti ženského pohlaví měli vyšší procento tělesného tuku než pacienti mužského pohlaví (průměr 14,87 %, SD 8,51, versus 9,94%, SD 5,55), $p = 0,03$. Pacienti s vyšším procentem tělesného tuku měli tendenci k vyššímu FEV1 ($p = 0,012$, pro DXA odhad $p = 0,029$).

V.A.4 Dvouenergievá rentgenová absorpciometrie

Srovnáním výsledků měření složení těla s referenčními daty jsme zjistili nižší hmotnost LBM oproti referenční populaci ($p < 0,0001$), s tendencí k dalšímu poklesu v závislosti na věku. Procento tělesného tuku se nelišilo od referenční populace ($p = 0,24$). Celotělová denzita kostního minerálu nebyla nižší než u normální populace, průměr Z-skóre BMD byl $-0,084 \pm 1,097$, $p = 0,393$ – Graf č.1.

Graf č.1

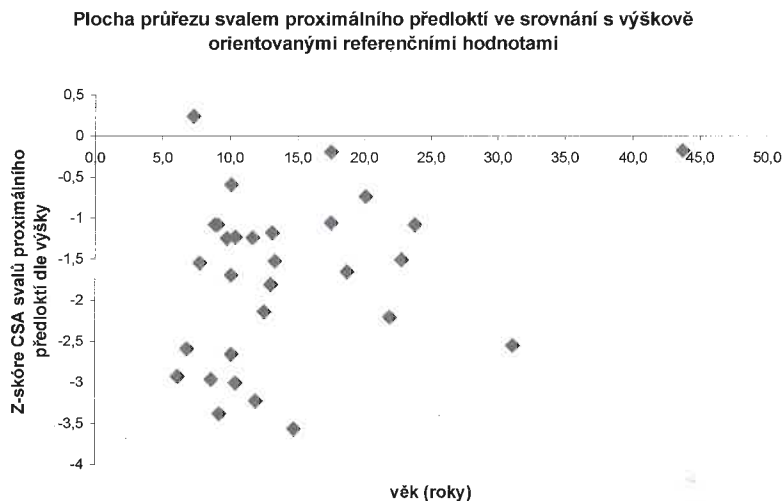


Nalezli jsme lineární závislost BMD na tělesné hmotnosti, LBM a výšce s koeficienty determinace $R^2 = 0,880$, $0,832$ a $0,781$, $p < 0,001$. Byla nalezena lineární závislost BMC na tělesné hmotnosti a LBM s koeficienty determinace $R^2 = 0,948$ a $0,925$, $p < 0,0001$). Nalezli jsme také závislost Z-skóre BMD na Z-skóre LBM ($R^2 = 0,504$, $p = 0,0002$). Nezjistili jsme signifikantní závislost mezi BMD a sérovou hladinou celkového kalcia, fosforu, IgG, vitamínu D, aktivitou ALP anebo hodnotou FEV1.

V.A.5 pQCT

Volumetrická denzita trabekulární a kortikální kosti nebyla nižší nežli u normální populace. Plocha průřezu (CSA) svalů proximálního předloktí byla menší než u osob stejného věku nebo stejné výšky (Graf č.2). CSA kortikalis byla menší vzhledem k věku. Relativní plocha průřezu kortikalis a tloušťka kortikalis byly menší než u osob stejného věku nebo výšky. CSA kostní dřevě v oblasti proximálního předloktí byla větší než u normální populace (Tabulka č.3).

Graf č.2

Tabulka č.3 Přehled parametrů zjištěných pQCT, vyjádřených jako Z-skóre

PARAMETR	PRŮMĚR	SMĚROD. ODCHYL.	MEDIÁN	MIN	MAX	P-HODN.
Denzita trabekularis	0,217	0,859	0,266	-1,600	1,765	0,226
CSA distálního radia	-0,470	1,053	-0,581	-2,361	1,823	0,009
CSA proximálního radia	0,001	1,197	-0,056	-1,950	2,630	0,997
Denzita kortikalis	0,335	1,602	0,353	-3,934	3,238	0,663
CSA kortikalis	-0,936	1,155	-0,805	-4,080	-1,031	<0,001
CSA kostní dřevě	0,570	1,453	0,220	-1,382	4,479	0,002
CSA svalu	-1,889	0,927	-1,975	-3,782	0,519	<0,001
<i>CSA svalu – SDS dle výšky</i>	<i>-1,720</i>	<i>1,007</i>	<i>-1,534</i>	<i>-3,572</i>	<i>0,242</i>	<i><0,001</i>
Tloušťka kortikalis	-1,010	1,240	-0,803	-3,979	1,096	<0,001
Relativní plocha průřezu kortikalis	-0,816	1,291	-0,656	-4,360	-1,328	<0,001

Zjistili jsme závislost CSA kortikalis a BMC proximálního radia na CSA svalu ($p < 0,001$). Nalezli jsme silnou závislost CSA svalů proximálního předloktí na výšce a na LBM, $R^2 = 0,735$ a $0,838$, $p < 0,0001$. Také jsme zjistili závislost Z-skóre CSA svalu na Z-skóre LBM ($R^2 = 0,454$, $p < 0,001$). Nebyla nalezena signifikantní závislost mezi TBD a sérovou hladinou kalcia, fosfátu, IgG, vitamínu D, aktivitou alkalické fosfatázy anebo hodnotou FEV1.

Shrnutí výsledků CF –Tübingen:

- 1. Pacienti CF –Tübingen měli jako skupina menší výšku a hmotnost než zdraví jedinci stejného věku a pohlaví.**
- 2. Pacienti CF –Tübingen jako skupina měli normální denzitu kostního minerálu při celotělovém DXA vyšetření. 97% pacientů CF –Tübingen dosáhlo normální denzity kostního minerálu (všichni s jednou výjimkou).**
- 3. U pacientů s cystickou fibrózou byla zjištěna tenká vrstva kortikalis v oblasti proximálního radia.**
- 4. Tenká kortikalis je pravděpodobně fyziologickým důsledkem menšího množství svaloviny u pacientů s cystickou fibrózou.**

V.B PACIENTI CENTRA PRO CYSTICKOU FIBRÓZU HRADEC KRÁLOVÉ (CF-HK)

V.B.1 Mutace CFTR, pankreatická sufficience, CF-hepatopatie, bakteriální kolonizace, léčba steroidy

14 pacientů (33%) bylo homozygoty pro mutaci F508del, 21 pacientů (50%) složenými heterozygoty pro tuto mutaci. Dlouhodobě bylo intermitentně nebo trvale osídlených mikroby *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Burkholderia cepacia* 74%, 55% a 24% pacientů. 17% pacientů bylo pankreaticky sufficientních. 21% pacientů mělo CF hepatopatii.

V.B.2 Antropometrická, biochemická, spirometrická a denzitometrická vyšetření

V.B.2.2 CF-HK – 1.vyšetření

Přehled výsledků antropometrických, biochemických a spirometrických a denzitometrických při prvním vyšetření podává **Tabulka č.4**.

Tabulka č. 4 CF-HK – 1.vyšetření :

PARAMETR	PRŮMĚR	SMĚR. ODCHYL	MEDIÁN	MIN	MAX	P- HODN.
Věk (roky)	14,35	9,33	10,88	4,3	44,95	-
Výška (m)	1,38	0,23	1,39	1,00	1,76	-
Výška – Z-skóre	-1,08	0,21	-1,26	-3,46	1,85	<0,001
Hmotnost (kg)	33,45	15,04	28,9	14	73,5	-
Hmotnost – Z-skóre	-0,89	0,82	-1,08	-2,3	1,12	<0,001
BMI (kg/m ²)	16,56	2,85	15,69	12,37	26,67	-
BMI - Z-skóre	-0,44	0,91	-0,52	-1,80	1,79	0,02
Hmotnost k výšce - Z-skóre	-0,40	1,16	-0,45	-2,94	2,13	0,02
Z-skóre BMD L1-L4	-1,78	1,01	-1,8	-3,6	1,1	<0,001
BMD L1-L4 (g/cm ²)	0,637	0,21	0,576	0,354	1,136	-
Z-skóre BMD L1-L4 – korekce k výšce	-1,11	1,17	-1,40	-2,9	2	<0,001
Z-skóre BMD L1-L4 – korekce k hmotnosti	-0,70	1,19	-1,00	-2,5	2	<0,001
Z-skóre BMD femuru ≥ 20 let	-1,77	1,18	-1,1	-3,4	-0,4	<0,001
BMD femuru (g/cm ²) ≥ 20 let	0,727	0,15	0,81	0,518	0,890	-
S-Ca (mmol/L)	2,42	0,12	2,43	2,03	2,63	-
fUCa (mmol/ 24 hod/kg)	0,059	0,04	0,0495	0,0151	0,150	-
P (mmol/L)	1,51	0,26	1,523	0,53	2,05	-
ALP (μkat/L)	3,47	1,69	3,73	0,95	8,79	-
IgG (g/L)	10,03	3,73	9,69	1,81	15,6	-
FEV1 (% náležitá hodnota)	72	25,8	75	17	113	-
Suplementace ergocalciferol (IU/den)	2 705	1045	3200	0	4000	-

V době prvního vyšetření měli CF pacienti statisticky nižší výšku a hmotnost než referenční populace na hladině významnosti 1%. Měli též nižší BMI a hmotnost k výšce ($p = 0,02$ v obou případech).

Na hladině významnosti 0,05 se nelišilo Z-skóre hmotnosti a výšky a také hladiny IgG a hodnoty FEV1 u pacientů **CF-Tübingen** a pacienti **CF-HK**. Pacienti **CF-Tübingen** měli nižší

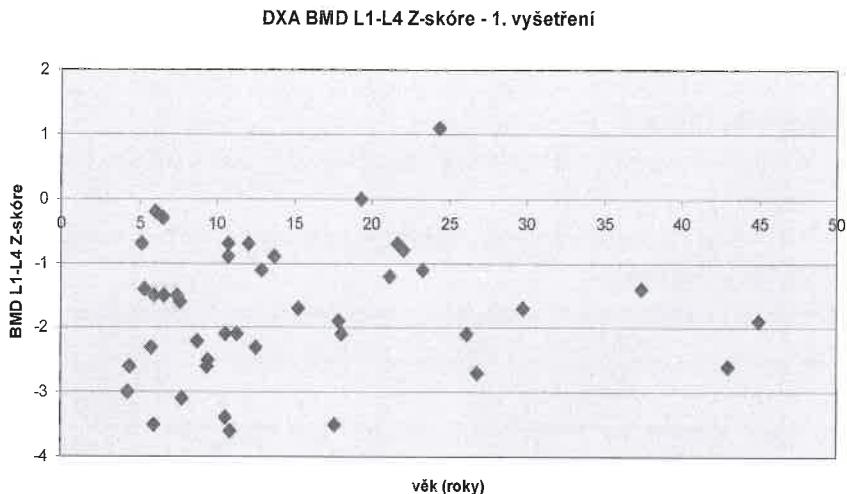
Z-skóre pro BMI. Z-skóre celotělové BMD u CF-Tübingen bylo vyšší než Z-skóre BMD L1-L4 u CF-HK ($p < 0,0001$). Srovnala jsem **antropometrické parametry pacientů CF-Tübingen s českými referenčními daty** - spočítala jsem Z-skóre hmotnosti, výšky, BMI a hmotnosti k výšce pro pacienty CF-Tübingen za použití programu Růst 2. Z-skóre pro tyto parametry se u CF-Tübingen a CF-HK statisticky významně **nelišila**. Z pacientů 18-ti a víceletých mělo 50% BMI $< 18,5$ kg/m² (podvýživa), 43% normální BMI a 1 pacientka (7%) měla nadváhu (BMI ≥ 25 kg/m²).

BMD L1-L4 bylo nižší než u referenční populace (**Graf č.3**). Při orientační **korekci dle výšky a dle hmotnosti** došlo ke vzestupu Z-skóre BMD L1-L4, nicméně stále bylo u této skupiny statisticky významně nižší než norma. U pacientů pod 15 let věku nedochází ani po korekci dle výšky nebo hmotnosti k posunu BMD Z-skóre do normálního rozmezí. U pacientů nad 15 let věku však korekce dle výšky nebo hmotnosti vede k posunu celé skupiny nahoru, takže korigované Z-skóre se posunuje do normálního rozmezí.

Zjistili jsme relativně nižší BMD femuru (vyšetřeno u pacientů nad 20 let věku) než u referenční populace.

Zjistili jsme výraznou lineární závislost BMD lumbálních obratlů na hmotnosti pacienta ($p < 0,001$) a také na jeho výšce ($p < 0,001$). Nalezli jsme slabou, ale statisticky významnou závislost Z-skóre BMD L1-L4 na Z-skóre hmotnosti a Z-skóre výšky - koeficient determinace $R^2 = 0,23$ a $0,18$, $p = 0,009$ a $0,02$. Nejistili jsme statisticky významnou závislost Z-skóre BMD L1-L4 na FEV1.

Graf č.3



V.B.2.2 CF-HK – 2.vyšetření

Po 1 roce se u souboru podruhé vyšetřených pacientů

* Nezměnila absolutní hmotnost, co se týče celé skupiny pacientů ($p = 0,08$), došlo však k poklesu Z-skóre hmotnosti ($p < 0,001$). Došlo k vzestupu průměrné výšky pacientů ($p < 0,001$, nezměnilo se Z-skóre výšky pacientů ($p = 0,19$). Nezměnil se absolutní BMI pacientů jako skupiny ($p = 0,43$), ale došlo k poklesu Z-skóre BMI ($p = 0,009$). Došlo k poklesu Z-skóre hmotnosti k výšce, i když signifikantní pouze na hladině významnosti 5% ($p = 0,023$).

* Došlo ke vzestupu BMD, BMD Z-skóre, BMC a BMA L1-L4 ($p < 0,001$ u všech). Došlo ke vzestupu height- a weight-adjusted BMD L1-L4 Z-skóre, $p = 0,002$ a $p < 0,001$. Weight-adjusted Z-skóre pak dosáhlo normálních hodnot. K relativně největším změnám BMD došlo u pacientů pod 15, ale i pod 10 let věku. Změna BMD a BMD Z-skóre nebyla statisticky významně závislá na změně Z-skóre výšky nebo hmotnosti. Vzrostla BMD femuru u pacientů nad 20 let věku ($p < 0,001$), ale nezměnila jeho BMC, ani BMA ($p = 0,5$ a $0,38$).

* Došlo k vzestupu hladin sérového Ca ($p < 0,001$), poklesla aktivita ALP ($p < 0,001$), zvýšilo se vylučování vápníku močí jak absolutní, tak vztážená na kilogram tělesné hmotnosti ($p = 0,003$ a $0,01$). Močová exkrece vápníku vztážená na kilogram tělesné hmotnosti se pohybovala v normálním rozmezí. Nedošlo ke změně sérové hladiny IgG ($p = 0,9$). Nedošlo ke změně FEV1 v procentech náležité hodnoty ($p = 0,9$).

* Při druhém vyšetření byly u malé části pacientů změřeny i hodnoty hladin 25(OH)-D a 1,25(OH)₂-D v séru. Pohybovaly se v horní polovině normálního rozmezí u 25(OH)-D (3 pacienti) a v dolní polovině normálního rozmezí u 1,25(OH)₂-D (8 pacientů).

Souhrn výsledků CF-HK

- 1. Pacienti s CF-HK měli menší výšku a hmotnost než zdraví jedinci stejného věku a pohlaví.**
- 2. Nebyl statisticky významný rozdíl v tělesné výšce, hmotnosti a BMI mezi pacienty CF-HK a CF-Tübingen.**
- 3. Pacienti CF-HK vykazovali nízkou densitu kostního minerálu bederní páteře.**
- 4. Po korekci dle výšky i hmotnosti přetrvávala nízká BMD L1-L4 u CF-HK pacientů < 15 let věku.**
- 5. Zvýšení suplementace vitamínu D a vápníku u CF pacientů na podkladě vyhodnocení močové exkrece kalcia vedlo k vyššímu nárůstu BMD, než by se vzhledem k růstu dal u pacientů do 20 let věku očekávat.**

VI. DISKUSE

VI.1 Bioelektrická impedanční analýza

Z naší studie se zdá být vhodnější až u pacientů s hmotností vyšší než 30 kg.

VI.2 Dvouenergová rentgenová absorpciometrie

Jak celotělové vyšetření, tak scan L1-L4 jsou metodami doporučenými ISCD pro vyšetření BMD u dětí [12]. Vzhledem k odlišnému místu měření se nabízejí odlišné pohledy na danou problematiku, které nelze spolu srovnat. Vzájemně se však mohou doplňovat.

VI.2.1 Celotělové DXA vyšetření

Celotělové DXA vyšetření nám poskytuje přesnou informaci o obsahu kostního minerálu v těle a také o měkkých tkáních. Podává informaci o densitě, tedy vlastně o intenzitě stínu, který tělo vrhá. Jde o densitu plošnou, zdánlivou, nikoli skutečnou volumetrickou. Totožný výsledek plošné denzity můžeme získat po průchodu tenkým vysoce denzním předmětem nebo tlustým nízce denzním předmětem – volumetrický efekt. Referenční hodnoty pocházejí z vyšetření skupiny zdravých dětí stejného věku a pohlaví. Ale i v ní se vyskytují děti menšího a vyššího vzrůstu, v době peripubertální i v různém stadiu pohlavního zrání. U pacientů CF-Tübingen jsme zjistili normální celotělovou BMD, což odpovídá některým literárním zdrojům [10]. U pacientů CF-Tübingen jsme zjistili výrazně nižší absolutní

hmotnost měkkých tkání bez tuku oproti referenčním datům. Jde tedy zejména o výrazně menší množství svalové hmoty, stejně jako např. ve studiích autorů Ionescu et al. [13]. S tím korespondují i výsledky vyšetření pQCT, kterým jsme zjistili menší plochu průřezu svalem proximálního předloktí. Pro DXA nebyla výškově orientovaná referenční data k dispozici, pouze normy pro věk a pohlaví.

VI.2.2 DXA lumbální páteře

DXA lumbální páteře je opět sumací. Při převodu BMD na zdánlivou volumetrickou kostní denzitu tedy nutně dochází k chybě. Přesto tento postup doporučuje mezinárodní konsensus pro prevenci a léčbu kostní nemoci u cystické fibrózy [1]. U **CF-HK** jsme zjistili nižší BMD L1-L4. Nabízí se několik vysvětlení:

1. jde o vliv nízké hmotnosti a výšky
2. jde zde skutečně o nedostatek kostní hmoty

Pravděpodobná je kombinace obou důvodů.

Nabízí se otázka, proč byla u **CF-Tübingen** zjištěna normální celotělová BMD, čím se lišili od pacientů z jiných studií. Zda tedy šlo o:

1. chybu malých čísel – nelze vyloučit
2. pacienty s příznivější kombinací mutací – ale vzorek zhruba odpovídá běžné německé CF populaci
3. celkově zdravější pacienty, než v jiných studiích – skupina má extrémně široké věkové rozmezí, nebyla však znát tendence k výraznému poklesu Z-skóre BMD u dospělých CF pacientů. Je nutno podotknout, že průměrné FEV1 bylo 82,4%, medián 88,5% a průměr i medián hmotnosti k výšce byly 92%, což jsou velice příznivé výsledky. Tato možnost se tedy jeví jako velmi pravděpodobná.
4. agresivnější suplementaci – ale suplementace pacientů se řídila platným evropským konsensem, vitamín D, K a kalcium nebyly substituovány v době vyšetření vůbec.
5. možné nerovnoměrné rozložení kostního minerálu, kdy existují části těla s relativně nízkou a části s relativně vysokou denzitou kostního minerálu, které vzájemně vyrovnávají výkyvy – také jedno z možných vysvětlení

U našich pacientů jsme zjistili závislost BMD L1-L4 na výšce a hmotnosti pacienta s vysokým koeficientem determinace. Pokusila jsem se provést orientační korekci Z-skóre BMD dle hmotnosti a výšky pacienta. U pacientů CF-HK došlo tímto postupem k posunu směrem k vyšším hodnotám, a to jak při korekci dle výšky, tak zejména dle hmotnosti. Nicméně u některých pacientů, zejména u skupiny dětí pod 15 let věku, nedošlo k posunu Z-skóre BMD do normálního rozmezí, tedy nad $-2,0$, což by ukazovalo na skutečný nedostatek

kostního minerálu. To může být jak důsledek nedostatečné mineralizace, tak prořídle kostní struktury. Na skutečný nedostatek kostního minerálu by ukazovaly i pozitivní změny BMD po zvýšení substituce vitamínu D a kalcia. Odlíšení obou možností však bez znalosti přesné volumetrické denzity obou typů kostní tkáně není možné. U dětských pacientů by však osteomalacie měla formu křivice. Ta je provázána výraznou elevací ALP. Nepřítomnost této známky spolu s negativními klinickými známkami svědčí proti osteomalacii nebo křivici.

Mají obě skupiny pacientů něco podstatně rozdílného, co by mohlo ovlivnit BMD?

Antropometrické, biochemické parametry, FEV1 a věk nebyly statisticky významně rozdílné. Dalším vysvětlením je rozdílná lokalizace vyšetření. Je možné, že zatímco celotělová BMD může zůstat relativně zachována, lumbální obratle by mohly být postiženy závažněji. Rozluštění by mohlo přinést vyšetření těchto pacientů DXA oběma způsoby – jak celotělový scan, tak pouze oblast lumbálních obratlů. Conway et al. našli nejvýraznější redukci BMD právě v oblasti lumbálních obratlů [5]. Aris et al. našli u skupiny 70 dospělých pacientů s CF a relativně pokročilým onemocněním redukci jak celotělové BMD tak i BMD lumbálních obratlů [2]. Na stavu těchto pacientů se ale jistě podílela pokračující deteriorace stavu.

Analýza výsledků studie prokázala u **obou skupin pacientů** silnou závislost BMD na hmotnosti a svalové hmotě, závislost na výšce byla slabší. To odpovídá některým literárním údajům [13], jiné upřednostňují výšku [196]. Koeficient determinace se v literatuře pohybuje mezi 0,53 pro výšku až k 0,96 pro LBM. V obou skupinách byl zjištěn nejsilnější vztah mezi hmotností a celotělovou BMD (respektive BMD lumbální páteře). Tento náález však může být specifický pouze pro CF pacienty, u nichž je nízký podíl tělesného tuku. Na druhou stranu bylo referováno v literatuře i o skryté depleci beztukových měkkých tkání, tedy zejména hmoty svalové [13]. Výsledky CF-Tübingen by podporovaly tuto hypotézu. Při hledání nejvýznamnějšího kritéria, kterým bychom se mohli při hodnocení kostní denzity řídit, nelze naprosto separovat výšku a hmotnost. Oba dva parametry jsou spolu spojeny a vzájemně závislé.

Vzhledem k vysokým koeficientům determinace při vyhodnocení závislosti BMD na hmotnosti, k úloze svalové hmoty a obecně malému podílu tělesného tuku bych u CF doporučovala **korekci výsledku DXA BMD v závislosti na hmotnosti pacienta**.

Ve skupině CF-HK jsme také zjistili sníženou BMD již u nejnižších **věkových skupin** pacientů, což neodpovídá zcela předpokladu, že kritickým obdobím u pacientů s CF je puberta [1]. Na druhou stranu to ukazuje, že tématu kostního zdraví u pacientů s CF je nutno věnovat pozornost již u prepupertálních pacientů.

Sérové hladiny minerálů nekorelovaly významně u **obou CF skupin** s BMD. Jejich stabilní koncentrace v plazmě a dalších tělesných tekutinách má vyšší metabolický význam než stav kostí. Také **celková aktivita ALP a koncentrace vitamínu D** se nezdají být vhodnými pro předpověď stavu kostí u CF. **FEV1** jako jeden z prediktorů zdravotního stavu CF pacientů překvapivě nekoreloval významně s densitou kostního minerálu u **CF-Tübingen**, což neodpovídá klinické zkušenosti ani některým literárním zdrojům [5], i když např. Aris et al. také nenalezli signifikantní vztah mezi FEV1 a T-skóre BMD [2]. Výraznější závislost jsme zjistili u **CF-HK** pacientů. S postupem věku dochází k deterioraci plicních funkcí. Vzhledem k progresivnímu charakteru onemocnění lze předpokládat zhoršení dalších parametrů s věkem, nejenom plicních funkcí. Plicní funkce se však mění rychleji než kostní densita a momentálně probíhající infekce může způsobit rychlý, i přechodný, pokles plicních funkcí.

VI.3 Intervenční studie s kalcie a vitamínem D u CF-HK

Z grafů závislosti změny Z-skóre BMD L1-L4 na změně SDS výšky a SDS hmotnosti u **hradeckých CF pacientů** vyplývá, že ke změně BMD po intervenci se zvýšením suplementace vitamínu D a kalcia došlo nezávisle na změně SDS výšky nebo hmotnosti, i když tyto změny samozřejmě zahrnují i změny způsobené růstem. Původ zlepšení nelze hledat pouze ve zlepšení výživového stavu pacientů, ke kterému nedošlo (nezměnilo se Z-skóre výšky a dokonce se snížilo celkové Z-skóre BMI). K pozitivní změně Z-skóre BMD došlo i pacientů, kteří si vzhledem ke svým vrstevníkům výškově nebo hmotnostně „pohoršili“. Nejvýraznější změny Z-skóre kostní denzity nastaly u pacientů pod 15 a zejména pod 10 let věku. Z toho vyplývá, že zlepšení nelze přičítat pouze pubertálnímu zrání pacientů a růstovému spurtu v tomto období.

VI.4 Periferní kvantitativní výpočetní tomografie

Pomocí pQCT zjistíme skutečnou volumetrickou densitu trabekulární i kompaktní kosti, navíc i plochy průřezů jednotlivými tkáněmi. Dovoluje tedy i hodnocení vzájemného vztahu měkkých tkání a jednotlivých typů kostní tkáně. Je to periferní měření s nízkou radiační zátěží. Nepopisuje však centrální partie nebo celé tělo, což je nevýhodné vzhledem k uvažovanému různě těžkému postižení různých oblastí skeletu. Jeho použití u dětí však může být cenné. Kvantitativní CT k vyšetření osového skeletu by bylo zejména pro dětského pacienta výraznou radiační zátěží.

Hodnocení kostní denzity založené na srovnávání s referenčními rozmezími dle věku a pohlaví je zpochybněno „teorií mechanostatu“. Z hlediska této teorie [7, 16] svalové kontrakce a gravitace přinášejí většinu stimulů zodpovědných za formaci kostí, jejich

působení je ovlivňováno hormonálními, nutričními a genetickými faktory. Svalové kontrakce přinášejí větší zátěž kostem nesoucím hmotnost těla než působení gravitace. Zajímavým nálezem u naší skupiny pacientů byla tenčí kortikalis, která je pravděpodobně důsledkem menšího množství svaloviny. Normální CSA proximálního radia s relativně velkou CSA dřeně a tenkou kortikalis je mechanicky výhodný model přinášející maximální mechanickou odolnost kosti jako orgánu za použití minimálního množství materiálu. V naší studii index CA/MA (plocha průřezu kortikalis/plocha průřezu svalem proximálního předloktí) odpovídal datům publikovaným Schönau et al. [15]. To může svědčit pro tenčí kortikalis jako sekundární jev, ne patologický, ale fyziologický. Kosti u těchto pacientů byly dostatečně přizpůsobeny jejich potřebám. Větší rozšíření pQCT v klinické praxi by jistě bylo výhodné jak v pediatrii, tak v „dospělé“ medicíně. Zatím však zůstává pouze metodou výzkumnou, „zlatým standardem“ zůstává nadále DXA.

Prezentovaná data podporují hypotézu, že **komplexní specializovaná péče o CF pacienty** by mohla předejít rozvoji osteoporózy anebo alespoň zmírnit u pacientů s CF vliv základního onemocnění na kostní zdraví. Dále podporují hypotézu, že prevalence skutečně nízké denzity kostního minerálu u CF pacientů může být nadhodnocena, ale u některých pacientů s CF je stále aktuální hrozbou

VII. ZÁVĚRY A DOPORUČENÍ

VII.1 Závěry

1. Pacienti CF-Tübingen měli normální celotělovou denzitu kostního minerálu.
2. U pacientů CF-Tübingen byla zjištěna tenká vrstva kortikalis v oblasti proximálního radia, která proporcionalně souvisí s menším množstvím svalové hmoty.
3. CF-HK pacienti vykazovali nízkou denzitu kostního minerálu bederní páteře. Po korekci podle výšky nebo hmotnosti přetrvávala nízká denzita kostního minerálu bederních obratlů u pacientů CF-HK < 15 let věku.
4. U pacientů s CF lze tedy očekávat normální hodnoty celotělové BMD a snížené hodnoty denzity kostního minerálu v oblasti bederní páteře, a to i po korekci na tělesnou výšku.
5. Zvýšení suplementace vitamínu D a vápníku u CF pacientů na podkladě vyhodnocení odpadů kalcia do moči vedlo k nárůstu kostní denzity vyššímu než očekávanému vzhledem k růstu u pacientů do 20 let věku.

6. U CF pacientů by mohla jako orientační vodítko ke korekci výsledku měření BMD metodou DXA sloužit hmotnost pacienta, s vědomím určitého zjednodušení a nepřesnosti.
7. pQCT je velmi dobrá komplementární denzitometrická metoda, která umožňuje komplexní náhled na vztah mezi kortikální kostí a svaelem. I když není standardní metodou měření BMD, bylo by vhodné podpořit její větší rozšíření v klinické praxi.

VII.2 Doporučení pro praxi

1. Obecná **nepřesná opatření** s cílem minimalizovat nepříznivé vlivy na růst skeletu - plnohodnotná strava s dostatkem bílkovin a vápníku (3 porce mléčných výrobků denně), dostatečná substituce pankreatických enzymů u pankreaticky insuficientních pacientů, pravidelná fyzická aktivita nejméně 2x týdně, agresivní léčba plicních infekcí.
2. Pravidelné sledování **růstové křivky** a hmotnosti při kontrolách v ambulanci pro cystickou fibrózu.
3. Sledování **pubertálního vývoje** a včasná detekce případných odchylek.
4. Suplementace vitamínem D - 666 IU/den cholekalciferolu nebo 1600 IU/den ergokalciferolu, eventuálně více k zajištění normální hladiny 25-(OH)-vitaminu D v séru. Suplementace vitamínem K 2-5 mg/týden u všech pacientů s CF do 2 let věku a 5 mg 1-2x týdně u starších pacientů s CF hepatopatií.
5. **Sledování odpadu Ca a Na do moči** jistě 1x ročně, u pacientů se Z-skóre BMD L1-L4 menším než -1 kontroly a 3 měsíce, také při předchozím výsledku fU-Ca nižším než 0,03mmol/kg/24 hodin.
6. Při fU-Ca nižším než 0,03mmol/kg/24 hodin **zvýšení suplementace vitamínem D** o 1 kapku cholekalciferolu (666 IU) nebo 2 kapky ergokalciferolu (800 IU) za den a zavedení **suplementace vápníkem** u pacientů, kteří konzumují méně než 3 porce mléčných výrobků denně, zpočátku o 250-500mg/den.
7. Začít se **screeningovým vyšetřením BMD lumbální páteře** již od 6 let věku u všech pacientů s CF nezávisle na stavu výživy a plicních funkcí.
8. Opakování vyšetření DXA u dětí a 2 roky, u dětí se Z-skóre <-1 a 1 rok, u dospělých a 2 roky. U dětí důraz na sledování trendu přibývání denzity kostního minerálu, při nedostatečném přírůstku kostního minerálu také kontroly a 1 rok.
9. **Korekce BMD na tělesnou hmotnost u pacientů s CF.**

10. U pacientů s hypogonadismem – mužů i žen - **suplementace pohlavních hormonů**
11. Užití anabolických steroidů u pacientů s CF a nízkou BMD je dosud kontroverzní.
Použití růstového hormonu u pacientů s CF se řídí stejnými indikacemi jako u dětí bez CF.
12. U dětí s CF je použití bisfosfonátů sporné, je možno je zvážit u dospělých pacientů s CF.

VIII. LITERATURA

1. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM, O'brien K, Tullis E, Watts NB, White TB. Consensus Conference Report: Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. 2005;90:1888-96.
2. Aris RM, Renner JB, Winders AD, Buell HE, Riggs DB, Lester GE, Ontjes DA. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 1998;128:186-193.
3. Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, Davis ME, Stenner SE, Lechtzin N. Failure of high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:212-7.
4. Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC, Greer RM, Wong JC, Batch J, Lewindon P, Wainwright CE. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;6:146-54.
5. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, Haigh I. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax* 2000; 55:798-804.
6. Elkin SL, Vedi S, Bord S, Garra'an NJ, Hodson ME, Compston JE. Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1470-4.
7. Frost HM, Schonau E. The "muscle-bone unit" in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:571-90.
8. Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, Mellstrom D, Strandvik B. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2003;92:688-93.

9. Hahn TJ, Squires AE, Halstead LR, Strominger DB. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D concentration and disordered mineral metabolism in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1979;94:38-42.
10. Hardin DS, Arumugam R, Seilheimer DK, LeBlanc A, Ellis KJ. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 84:363-368.
11. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, McL Niven R, Economou G, Horrocks AW, Freemont AJ, Mawer EB, Adams JE. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 1999;54:961-967.
12. http://www.iscd.org/Visitors/pdfs/ISCD_OP2005.pdf
13. Ionescu AA, Evans WD, Pettit RJ, Nixon LS, Stone MD, Shale DJ. Hidden depletion of fat-free mass and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2003;124:2220-8.
14. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2005;4:7-26.
15. Laursen EM, Molgaard C, Michaelsen KF, Koch C, Muller J. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1999;81:235-240.
16. Neu CM, Rauch F, Manz F, Schoenau E. Modeling of cross-sectional bone size, mass and geometry at the proximal radius: a study of normal bone development using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int.* 2001;12:538-47.
17. Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, Gatti D, Braggion C, James G, Adami S. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone.* 2004;35:771-6.
18. Salamoni F, Roulet M, Gudinchet F, Pilet M, Thiebaud D, Burckhardt P. Bone mineral content in cystic fibrosis patients: correlation with fat-free mass. *Arch Dis Child* 1996; 74:314-318.
19. Schoenau E, Neu CM, Mokov E, Wassmer G, Manz F. Influence of puberty on muscle area and cortical bone area of the forearm in boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1095-8.
20. van der Sluis IM, de Ridder MA, Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. 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;87:341-7.

SOUHRN

Úvod: Chronické onemocnění od dětského věku může negativně ovlivnit vývoj skeletu. Kostní postižení jako komplikace onemocnění cystickou fibrózou je známo již více než 20 roků. Jeho původ je multifaktoriální a pravděpodobně sekundární. Podílí se na něm porucha výživy, poruchy vstřebávání a metabolismu vitamínů, možné jaterní onemocnění, zánět, nedostatečná tělesná aktivita, opožděná puberta a nedostatečná produkce pohlavních hormonů. **Cílem** studie bylo zhodnotit denzitu kostního minerálu u pacientů s cystickou fibrózou a faktory, které ji ovlivňují, vyhodnotit přínos dvou použitých denzitometrických metod a také určit přídatná hlediska při hodnocení kostního scanu. **Soubor:** Tübingen (CF-Tübingen) – 33 osob, z toho 15 žen, věkové rozmezí 4,5-43,7 roků, medián věku 10,4 roků, 79% <18 let. Hradec Králové (CF-HK) – 42 pacientů, z toho 26 žen, věkové rozmezí 4,3 – 45 roků, medián 10,9 roků, 69% <18 let. **Metody:** mutace CFTR, pankreatická suficience, mikrobiální kolonizace, antropometrie, sérové hladiny Ca, fosfátu, ALP, IgG, vitamínu D, FEV1, vyšetření složení těla bioelektrickou impedanční analýzou (BIA, u CF-Tübingen). Bylo provedeno vyšetření složení těla a kostní denzity dvouenergiovou rentgenovou absorpciometrií (DXA) . denzita kostního minerálu(BMD), plocha kosti (BA), obsah kostního minerálu (BMC) celotělové (CF-Tübingen) a lumbálních obratlů L1-L4 (CF-HK). U CF-Tübingen bylo periferní kvantitativní výpočetní tomografií (pQCT) vyšetřeno distální předloktí (volumetrická denzita trámčité kosti (TBD)) a proximální předloktí (plocha průřezu (CSA) svaelem a kostními komponentami, volumetrická denzita kortikální kosti (CBD)). **Výsledky:** Pacienti CF-Tübingen měli normální celotělovou BMD ($p = 0.393$). U CF-Tübingen byla zjištěna tenká vrstva kortikalis a malá CSA svalu v oblasti proximálního radia ($p < 0,001$). CSA kortikalis byla závislá na CSA svalu proximálního předloktí ($R^2=0,75$, $p < 0,001$). CF-HK pacienti vykazovali nízkou BMD L1-L4. Po korekci podle výšky nebo hmotnosti přetrvávala nízká BMD L1-L4 u pacientů CF-HK < 15 let věku. BMD a BMC byly závislé zejména na hmotnosti a výšce pacienta. Zvýšení suplementace vitamínu D a vápníku u CF pacientů na podkladě vyhodnocení odpadu kalcia do moči vedlo k nárůstu kostní denzity vyššímu než očekávanému vzhledem k růstu u pacientů do 20 let věku. **Závěr:** U pacientů s CF lze očekávat normální hodnoty celotělové BMD a snížené hodnoty BMD v oblasti bederní páteře, a to i po korekci na tělesnou výšku. U CF pacientů by mohla jako orientační vodítko ke korekci výsledku měření BMD metodou DXA sloužit hmotnost pacienta. PQCT je velmi dobrá komplementární denzitometrická metoda, která umožňuje

komplexní náhled na vztah mezi kortikální kostí a svailem. Bylo by vhodné podpořit její větší rozšíření v klinické praxi.

SUMMARY

Introduction: Chronic disease in childhood can negatively influence the development of skeleton. Bone disease has been known for more than 20 years as a complication of cystic fibrosis. It is probably secondary and has a multifactorial origin. Bone health in CF patients is influenced by nutritional state, disorders of vitamin metabolism, liver disease, inflammation, low physical activity, hypogonadism and delayed puberty. The **goal** of this work was to assess bone mineral density in two groups of CF patients, identify influencing factors and assess positives and negatives of two densitometric methods. **Patients:** Tübingen (CF-Tübingen) – 33 patients, 15 female, age 4,5-43,7 years, median 10,4 years, 79% <18 years. Hradec Králové (CF-HK) – 42 patients, 26 female, age 4,3 – 45 years, median 10,9 years, 69% <18 years. **Methods:** CFTR mutation, pancreatic sufficiency, microbial colonisation, anthropometric parameters, serum levels of Ca, phosphate, IgG, vitamin D, ALP activity, FEV1, body composition by BIA (CF-Tübingen), body composition and bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry (BMD, BA, BMC) of the whole body (CF-Tübingen) and BMD of lumbar spine L1-L4 (CF-HK). In CF-Tübingen, proximal and distal forearm was measured by peripheral quantitative computed tomography (pQCT). In distal forearm, volumetric trabecular bone density was measured (TBD). In proximal forearm, cross-section area (CSA) of muscle and bone components and volumetric cortical bone mineral density (CBD) was measured. **Results:** Patients CF-Tübingen had normal whole-body BMD ($p = 0.393$), thin cortical bone and small proximal forearm muscle CSA ($p < 0,001$). CSA of cortical bone was dependent on proximal forearm muscle CSA ($R^2=0,75$, $p < 0,001$). Patients had low BMD L1-L4, which persisted also after height- or weight-adjustment. in patients < 15 years of age. BMD and BMC were dependent especially on weight and height. Increased vitamin D and calcium supplementation, based on urinary calcium excretion, lead to BMD increase higher than expected in patients < 20 years of age. **Conclusion:** In CF patients, normal whole body BMD and low lumbar spine BMD can be expected, even after height adjustment. In CF patients, body weight can be used for BMD adjustment in DXA. pQCT is a good complementary densitometric method. It enables a complex assessment of the relationship between bone and muscle. Wider use of pQCT should be encouraged.

SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA

První autor:

Ocenaskova E, Stern M, Schweizer R, Martin DD, Liebhardt K. Bone density and structure in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(Suppl 1):S32-33.

Abstrakt.

Ocenaskova E, Vanicek H, Jebava A. Bone mineral density in children with cystic fibrosis and the effect of vitamin D and calcium supplementation. *J Cyst Fibros* 2005; 4, (Suppl 1):S83 Abstrakt.

Očenášková E, Vaníček H. Denzita kostního minerálu u cystické fibrózy. *Čes.-slov.Pediat.* 2005;60(12):686-695. Review.

Očenášková E, Vaníček H. Kostní postižení u cystické fibrózy. *Osteologický bulletin* 2006;11(4):104-110. Review.

Očenášková E, Liebhardt K, Stern M, Schweizer R, Ranke MB, Martin DD. The muscle-bone relationship in cystic fibrosis patients. – *přiját k publikaci v Čes.-slov.Pediat.* 2007;62(4). Původní práce.

Kazuistiky:

Ocenaskova E, Chladkova J. Erythema nodosum. *Medicína po promoci* 2004;5(5):83-84.

Ocenaskova E, Chladkova J, Dědek P, Parizkova E. Erythema nodosum – jasná diagnóza? – publikováno ve sborníku abstraktů “VII. Hradecké pediatrické dny”, Hradec Králové, Česká republika.

Spoluautor:

Back EI, Frindt C, Ocenaskova E, Nohr D, Stern M, Biesalski HK. Can changes in hydrophobicity increase the bioavailability of alpha-tocopherol? *Eur J Nutr.* 2006 Feb;45(1):1-6. Epub 2005 Mar 22. Původní práce.

Skálová S, Lukeš A, Vaníček H, Klein T, Hak J, Dědek P, Očenášková E.

Intrakardiální trombus – vzácná komplikace kortikorezistentního nefrotického syndromu. *Česko-slovenská pediatrie* 2006, 61(5): 312 - 313. Abstrakt. – sdělení bylo prezentováno jako poster na VII. českém pediatrickém kongresu s mezinárodní účastí – Praha 8.-11.6.2006.