

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha

Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Klatovy

Užší rada:

MUDr. Jan Rosa, Praha

Doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Plzeň

Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc, Olomouc

Prof. Roman S. Lorenc, M.D., Ph.D., Warszawa, PL

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.,

Hradec Králové

Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR

Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A

Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR

Prof. Leon Sokoloff, M.D., Setauket, USA

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Zofková, DrSc., Praha

VYDAVATEL



Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. s r. o.
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563
e-mail: redakce@trios.cz
Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR
pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-3778

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta
s. p., odštěpný závod Praha, č. j. nov. 6063/96
ze dne 9. 5. 1996.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně
si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy
článků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archi-
vovány v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce
obrazovou dokumentaci.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez před-
chozího písemného souhlasu vlastníka autorských
práv kopírována a rozmnožována za účelem další-
ho rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způ-
sobem (ať mechanickým, nebo elektronickým –
včetně pořízování fotokopii, nahrávek či informač-
ních databází).

Časopis věnovaný problematice skeletu



OBSAH

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

- Scintigrafie skeletu a její role mezi zobrazovacími metodami** 3
E. Hoffmannová

- Sklerostin při chronickém onemocnění a selhání ledvin:
literární přehled současných poznatků** 12
*E. Vykoukalová, S. Dusiřlová Sulková, R. Šafránek,
J. Vávrová, M. Kalousová, J. Kohoutová, A. Malá,
M. Ryba, L. Pavlíková, V. Palička*

- Osteoporóza a diabetes mellitus – klinické aspekty** 18
M. Žurek, P. Horák

- Regeneration of the long bone after implantation into its defect
of osteoplastic material «CeraBone®»** 24
A. Korenkov

INFORMACE

- Ze světové literatury** 38

- Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická
onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 23. října 2015** 42

ZPRÁVA

- Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická
onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 27. května 2016** 42

Obrázek na titulní straně: xxx

xxx [foto z archivu doc. MUDr. Václava Vyskočila, Ph.D.]

OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha

Associate Editor:

Doc. MUDr. Štěpán Kutilek, CSc., Klatovy

Advisory Board:

MUDr. Jan Rosa, Praha

Doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Plzeň

Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

Prof. Roman S. Lorenc, M.D., Ph.D., Warszawa, PL

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.,
Hradec Králové

Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR

Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A

Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR

Prof. Leon Sokoloff, M.D., Setauket, USA

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563

e-mail: redakce@trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.



CONTENTS

REVIEW

- | | |
|---|-----------|
| Scintigrafie skeletu a její role mezi zobrazovacími metodami | 3 |
| <i>E. Hoffmannová</i> | |
| Sklerostin při chronickém onemocnění a selhání ledvin: literární přehled současných poznatků | 12 |
| <i>E. Vykoukalová, S. Dusilová Sulková, R. Šafránek, J. Vávrová, M. Kalousová, J. Kohoutová, A. Malá, M. Ryba, L. Pavlíková, V. Palička</i> | |
| Osteoporóza a diabetes mellitus – klinické aspekty | 18 |
| <i>M. Žurek, P. Horák</i> | |
| Regeneration of the long bone after implantation into its defect of osteoplastic material «Cerabone®» | 24 |
| <i>A. Korenkov</i> | |

INFORMATION

- | | |
|--|-----------|
| News from around the world | 38 |
| Report from the Committee meeting of SMOS | 42 |

NEWS

- | | |
|--|-----------|
| Report from the Committee meeting of SMOS | 42 |
|--|-----------|

Cover page: xxxxx [file image doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.]

Scintigrafie skeletu a její role mezi zobrazovacími metodami

E. HOFFMANNOVÁ

Odd. nukleární medicíny, Oblastní nemocnice Kolín, a. s.

SOUHRN

Hoffmannová E.: **Scintigrafie skeletu a její role mezi zobrazovacími metodami**

V přehledovém článku jsou jednoduchou a přehlednou formou podány základní informace o problematice scintigrafického vyšetření skeletu. Jsou stručně uvedeny patofyziologické, radiofarmaceutické, technické a klinické aspekty potřebné k porozumění významu a možností využití scintigrafie skeletu v běžné klinické praxi.

Klíčová slova: scintigrafie skeletu, ^{99m}Tc , metylendifosfonát

SUMMARY

Osteologický bulletin 2016;21(1):3–9

Adresa: MUDr. Eva Hoffmannová, CSc., odd. nukleární medicíny, Oblastní nemocnice Kolín, a. s., Žižkova 146, 280 20 Kolín, e-mail: eva.hoffmannova@nemocnicekolin.cz

Došlo do redakce: 1. 12. 2015

Přijato k tisku: 24. 3. 2016

Úvod

Obor nukleární medicína využívá k diagnostice i terapii otevřené zářiče (radiofarmaka), které jsou speciálně určeny pro lékařské účely. Jejich distribuci v těle detekujeme pomocí scintilačních kamer (gamakamer), metoda se nazývá scintigrafie. Jde o metody neinvazivní, s minimálním rizikem alergické reakce, relativní kontraindikací je pouze gravidita. Radiační zátěž je srovnatelná nebo nižší než u radio-diagnostických metod. Liší se podle druhu vyšetření a druhu aplikovaného radiofarmaka, podaná aktivita odpovídá hmotnosti pacienta. Při schvalování indikace vždy zvažujeme na jedné straně riziko ozáření (zejména u dětí) a na druhé straně benefit vyplývající z vyšetření a také možnost eventuální alternativy.

Základem nukleárně medicínských metod je jejich funkční charakter, výsledné zobrazení je tedy vždy sekundární v závislosti na funkci vyšetřovaného orgánu. Scintigraficky mapujeme rozložení funkčně aktivní tkáně v různých orgánech, nebo vyhledáváme místa s odchylnou metabolickou aktivitou či s porušenou perfuzí. Vzhledem k tomu, že změny funkce na mikroskopické úrovni vždy předcházejí vzniku strukturálních změn, jsou metody nukleární medicíny vysoce senzitivní, ale až na výjimky málo specifické (*obr. 1*).

Scintigrafie skeletu

Scintigrafie skeletu patří již mnoho let k rutinním metodám. Tvoří přibližně třetinu všech vyšetření oboru nukleární medicína, je dobře dosažitelná na všech odděleních v ČR (48) a je ekonomicky přijatelná. Neoddiskutovatelnou výhodou je vyšetření celé kostry, včetně dlouhých kostí při jedné radiační zátěži. Podle nálezu na celotělovém skenu pak cíleně doplňujeme další projekce a tomografické vyšetření (SPECT – single photon emission tomography), buď samotné, nebo v kombinaci s CT (SPECT/CT). Tyto tzv. hybridní systémy v sobě využívají výhody a kompenzují nevýhody modalit nukleární medicíny a radiodiagnostiky – tj. vysoké senzitivity metod nukleární medicíny a specifický, resp. přesnosti anatomicko-morfologického zobrazení v radiodiagnostice.

Tzv. trojfázová scintigrafie skeletu dynamicky zaznamenává již I. fázi průtoku radiofarmaka vyšetřovanou oblastí, v navazující II. fázi bloodpoolu zobrazujeme tkáňovou perfuzi. Poté vyšetření pokračuje klasickou scintigrafií s časovým odstupem. Tato technika je indikována především u podezření na osteomyelitidu, fraktury, nekrózy apod., obecně vždy u lokalizovaných lézí, kde nám informace o intenzitě hyperemie umožní dif. dg. úvahy nad nálezem v kostní fázi

a rovněž pomůže odlišit podíl metabolické aktivity v měkkých tkáních.

Radiofarmaka ke scintigrafii skeletu a princip jejich uptake v kostní tkáni

První skupinu tvoří radionuklidy přímo vstupující do kostní mřížky (izotopy kalcia, stroncia). Jsou sice pro kostní tkáň specifitější, ale pro diagnostické účely zcela nevhodné, a proto byly opuštěny. Dnes z nich využíváme jenom 89-stroncium k paliativní terapii kostních metastáz.

V rutinní praxi se využívají radiofarmaka, která se vážou na hydroxylovou skupinu hydroxyapatitu. Cílovou oblastí jsou nově vznikající osteony, které jsou charakterizovány zvýšenou hydratací, hyperemií a vysokým obsahem kalciumdeficientního hydroxyapatitu s intenzivní tendencí k mineralizaci. V 70. letech byly Subramaniamem uvedeny do praxe neaktivní komplexy značené 99m-techneciem. Nejprve šlo o pyrofosfát, poté o difosfonáty, které jsou využívány dodnes, nejvíce metylendifosfonát (99mTc-MDP) a hydroxymethylendifosfonát (99mTc-HDP). Po i.v. aplikaci MDP je za 3 hodiny asi 30–40 % navázáno v kostech, zhruba 35 % je vyloučeno ledvinami. Komplexy, které se v kostech nenavázaly, je třeba zvýšenou hydratací přimět k vyloučení, aby se tak snížilo tkáňové pozadí a zobrazení skeletu bylo kvalitnější. 99mTc-HDP má farmakokinetiku poněkud rychlejší, ostatní rozdíly nejsou významné. Zmiňovaná radiofarmaka jsou určena pro běžnou praxi a jsou značena 99m-techneciem, což je radionuklid opti-

mální (a také nejvíce používaný) na konvenčních gamakamerách (jde o čistý gama zářič s poločasem přeměny 6 hodin).

Pro scintigrafii skeletu lze dále využívat 18-fluór, což je pozitronový zářič a jeho využití je možné jenom na PET skenerech, tj. ve specializovaných PET centrech. 18-F vyniká rychlou a intenzivní vazbou na hydroxyapatit za vzniku fluoroapatitu, má rychlou clearance a spolu s velmi dobrým rozlišením PET skenerů má výsledná obrazová informace technicky lepší kvalitu. Vzhledem k velké vytíženosti PET center onkologickou diagnostikou a vyšší ekonomické náročnosti však zatím není toto vyšetření vždy běžně dostupné.

Uptake osteotropního radiofarmaka v kostní tkáni je ovlivněn i řadou dalších faktorů. Optimální je u mladého štíhlého jedince, u dětí můžeme posuzovat aktivitu růstových plotének. U starších osob je uptake celkově ovlivněn konstitucí, mobilitou, medikací (zejména kortikosteroidy, chemoterapie), proběhlou radioterapií apod. (obr. 2, 3).

Klinické indikace

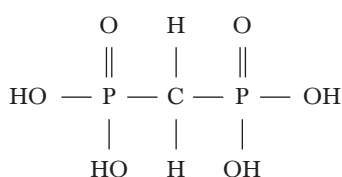
Obecně je scintigrafie skeletu indikována všude tam, kde potřebujeme informace o všech metabolicky aktivních lézích bez ohledu na jejich etiologii. Nejširší využití je v onkologii, dále v ortopedii a traumatologii i revmatologii (obr. 4).

Prioritní indikací je detekce metastatického poškození skeletu – jednak v rámci vstupního stagingu, jednak při dalším sledování pacientů, kdy kromě pravidelného restagingu mů-

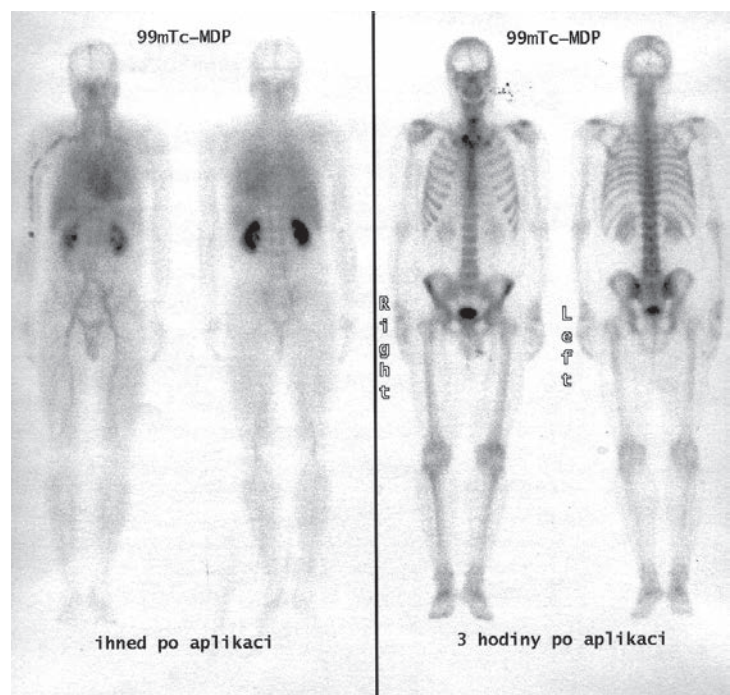
Obr. 1
Hybridní gamakamera pro celotělová
a SPECT vyšetření



Obr. 2
Vzorec metylendifosfonátu (MDP)



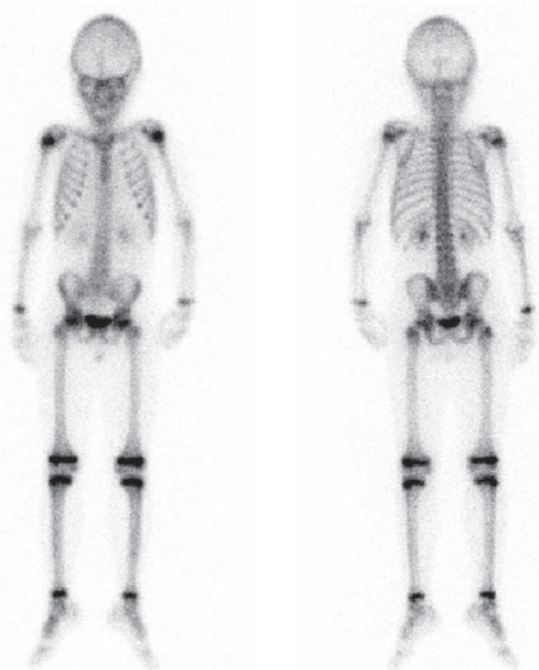
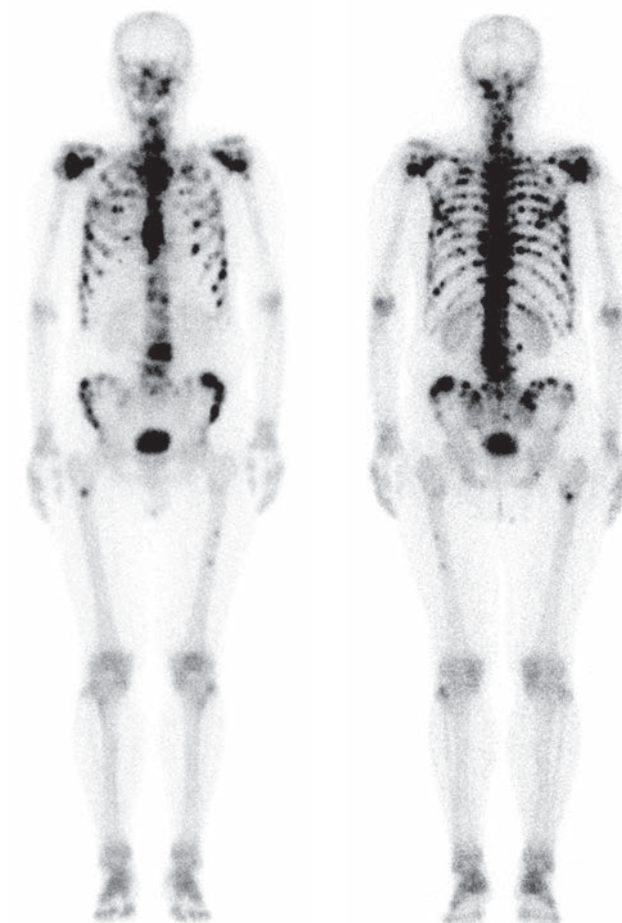
Obr. 3
Celotělová distribuce 99mTc-MDP ihned po aplikaci
a za 3 hodiny



Obr. 4
Normální scintigram skeletu u dospělého a dítěte



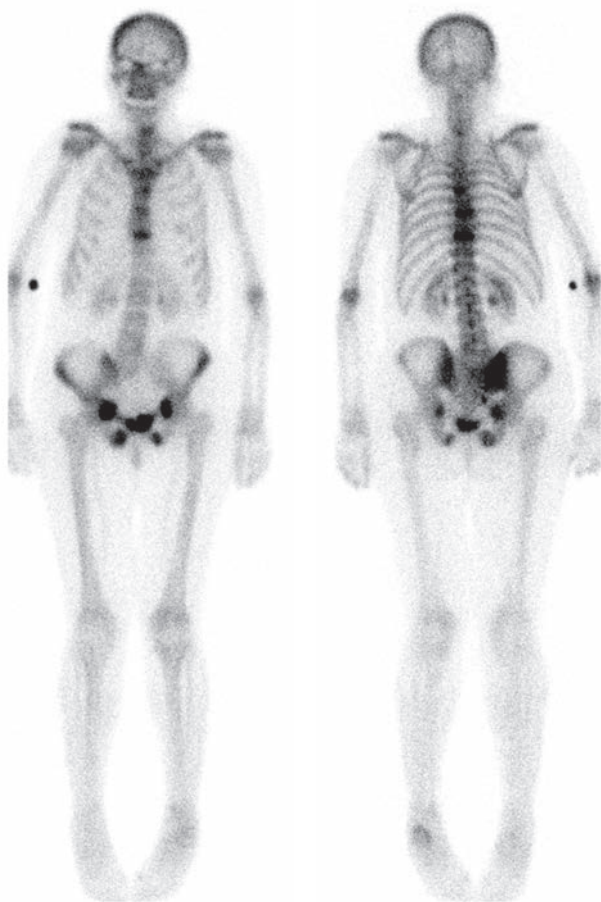
Obr. 5
Masivní metastatické postižení skeletu



žeme scintigrafii využít i u jiných situací, jako je např. elevace hladiny různých nádorových či kostních biochemických markerů nebo nově se objevivší bolesti ve skeletu. Senzitivita kostní scintigrafie se celkově pohybuje okolo 95 %. Největší výtěžnost má detekce metastáz osteoplastického nebo smíšeného charakteru a dále metastáz zahrnujících kortikální či periostální část kosti – nedetekujeme totiž vlastní metastázu, ale reakci kosti na ni. U nitrodřeňové se šířících nádorů (mnohočetný myelom, lymfomy) se senzitivita pohybuje okolo 50 %. U osteolytických metastáz záleží na reaktivní kostní novotvorbě v bezprostředním okolí osteolytického ložiska. Často je vidíme jako prstenec okolo „studeného“ centra, někdy však tato reakce nemusí být vyjádřena. Nálezy takového charakteru se vyskytují asi v 5 % případů. Scintigrafie skeletu nám poskytne také cenné informace při zamýšlené paliativní léčbě kostních metastáz – nález mnohočetných, intenzivně akumulujících metastáz predikuje vhodnost a efekt aplikace otevřených zářičů určených k terapii (89-stroncium, 153-samarium), které se budou v kostech distribuovat stejným způsobem a cíleně vy-

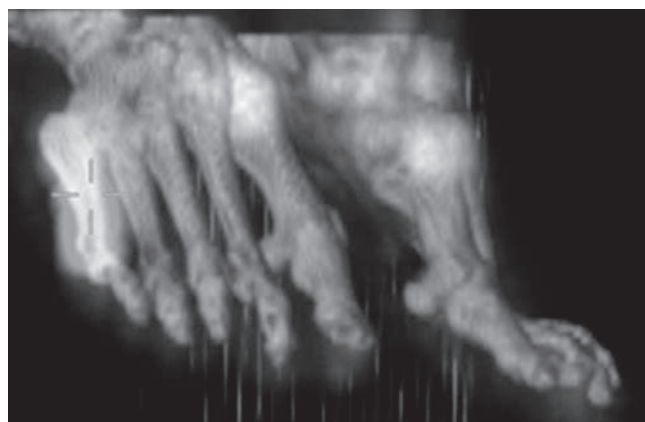
Obr. 6

Mnohočetné fraktury po pádu na lyžích v cizině, diagnostikovány byly pouze fraktury obratlů



Obr. 7

Stressová fraktura V. metatarzu ve fúzaném 3D zobrazení



Obr. 8

Mnohočetná enchondromatóza (m. Ollier)



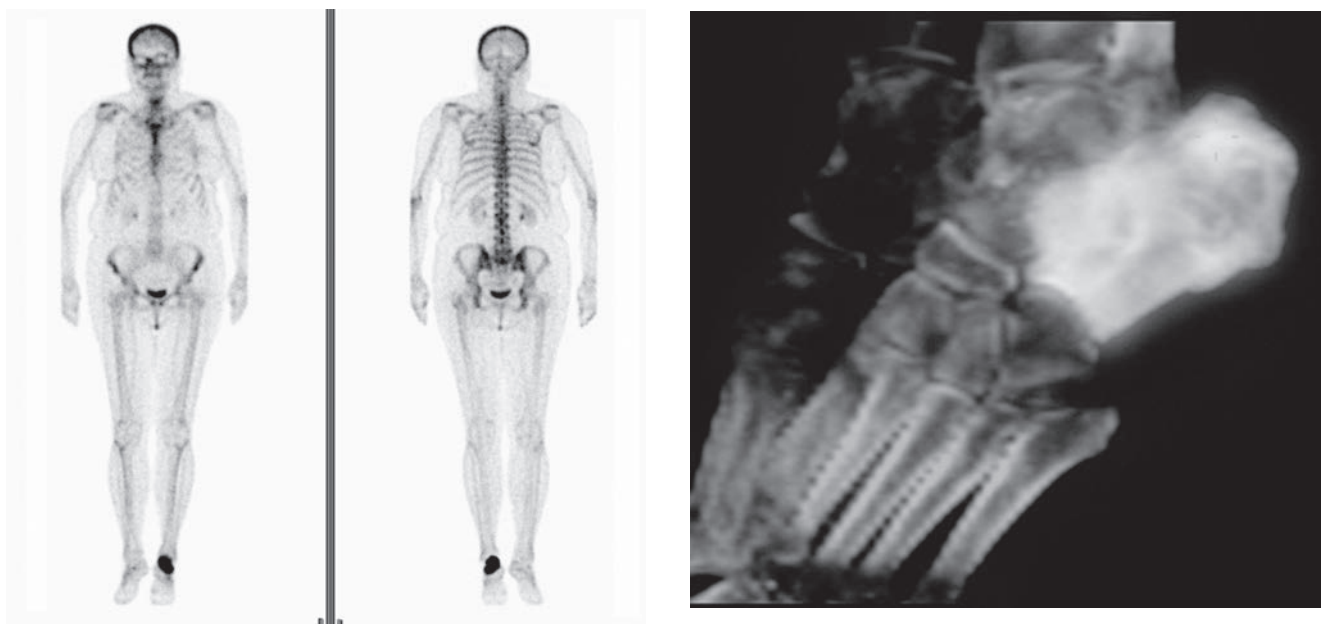
Obr. 9

Typické postižení pánve u m. Paget



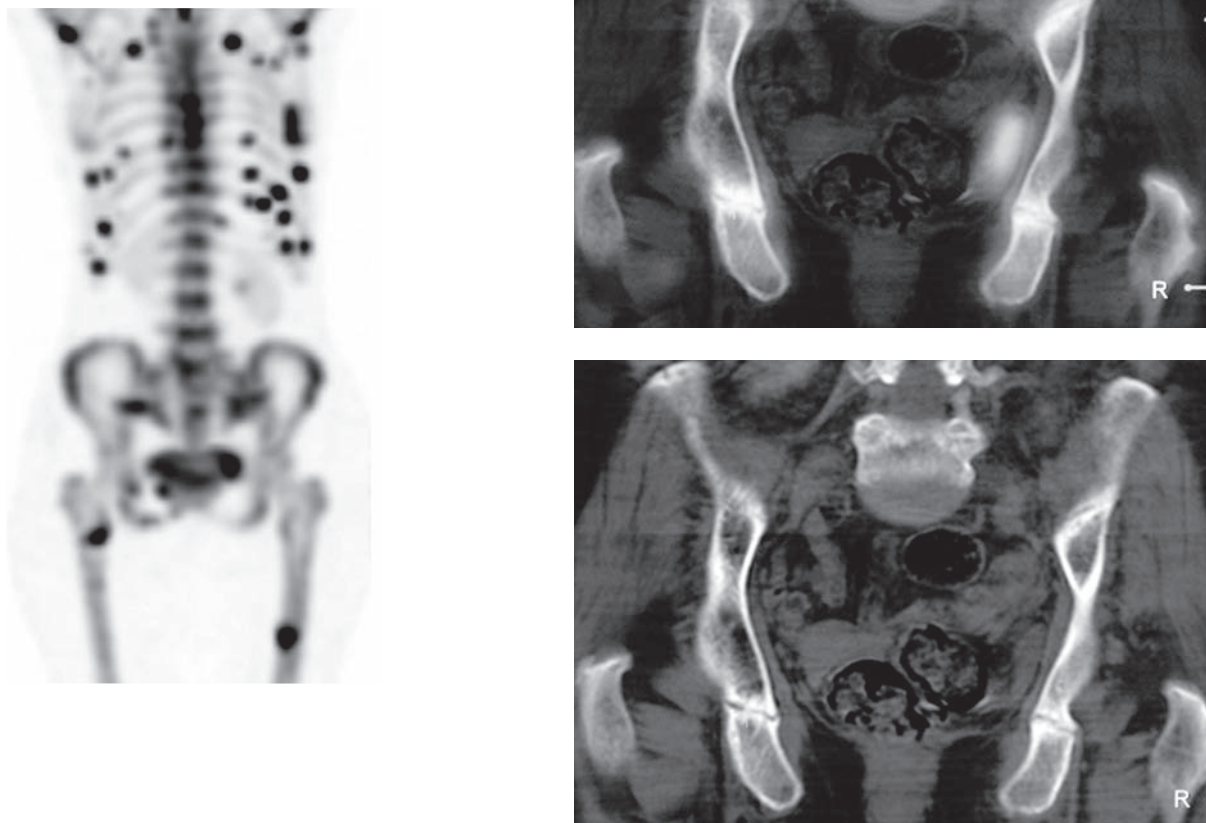
Obr. 10

M. Paget patní kosti vlevo – celotělový sken prokazuje monoostotickou formu. Fúze ve 3D zobrazení



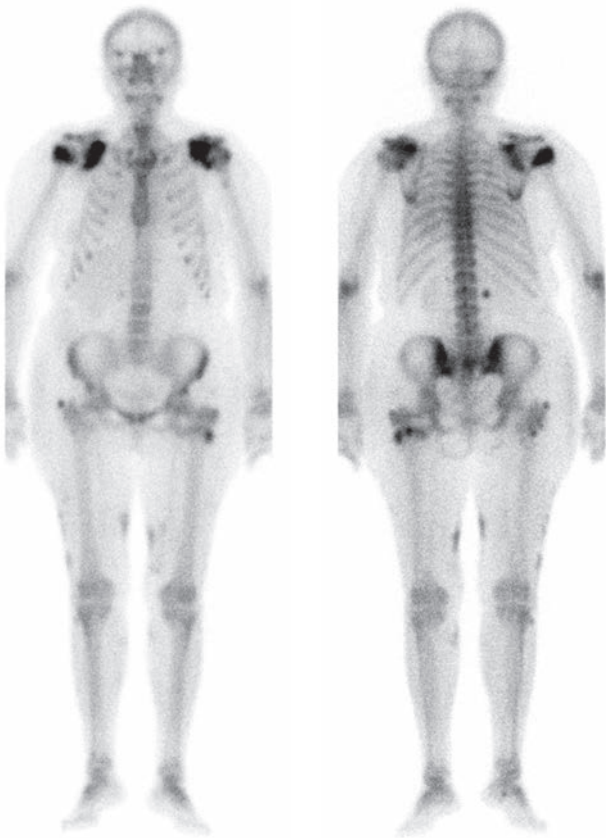
Obr. 11

Osteomalacie, mnohočetné fraktury. Scintigrafický nález je nespecifický. CT a fúze prokazuje Looserovy fraktury pánve



Obr. 12

Ektopické kalcifikace paraartikulárně a ve svazech stehna u chronicky dialyzované pacientky



září v bezprostřední blízkosti metastáz. Pokud se týká obecně sledování efektu onkologické léčby, je použití scintigrafie skeletu jakožto nástroje nejednoznačné. Snížení nebo naopak zvýšení (tzv. flare fenomen) metabolické aktivity v ložiscích znamená pouze chování okolní kosti k metastázám (obr. 5, 6, 7).

V oblasti traumatologie můžeme scintigrafii skeletu využít v řadě situací. Scintigram je však spolehlivý nejdříve za 24–48 hodin po úrazu, kdy po resorpci hematomu začíná tvorba primárního svalu a vždy jej děláme trojfázově. U klasických zlomenin jde o lokalizace, které jsou na RTG obtížně diagnostikovatelné (typicky os naviculare, lopatka, sternum aj.). U polytraumatizovaných pacientů je vhodné doplnit po stabilizaci stavu scintigrafii skeletu – často v urgentní situaci není čas na detaily, mohou být problémy s technickou kvalitou skiagramů nebo se nelze vyjádřit ke stárším traumatickým změnám. Posouzení čerstvosti, resp. aktuálnosti komprese obratlů a odlišení od starých, metabolicky klidných kompresivních fraktur, je jednou z nejčastějších otázek, se kterou se na nás indikující lékaři obracují. Dalším okruhem, kde scintigrafie má nezastupitelné místo, jsou stresové fraktury, ať už z únavy nebo z insuficience. U patologických fraktur se otázka klinika soustředí na eventuální přítomnost dalších patologických ložisek ve skeletu (obr. 8).

Časná diagnostika kostních zánětů předchází vývoj RTG prokazatelných změn minimálně o řadu dní a nález je charakterizován intenzivní akumulací radiofarmaka spolu s účastí významné hyperemie. Většinou jde o osteomyelitidy u dětí a o spondylodiscitidy. Diabetická noha s komplikacemi ve smyslu zánětu bývá rovněž častou indikací, v mnoha případech pak doplňujeme scintigrafii s použitím autologních značených leukocytů.

Mezi další indikace patří identifikace metabolické aktivity v okolí endoprotéz kyčelních a kolenních kloubů a dále časná diagnostika aseptických nekrotů (jak u dospělých, tak zejména u dětí při časně diagnostice m. Calvé-Legg-Perthes).

Pro metabolické kostní choroby je charakteristický povšechně vysoký uptake radiofarmaka v kostní tkáni s akcentací dlouhých kostí končetin. U m. Paget nacházíme v postižené kosti nejintenzivnější akumulaci radiofarmaka ze všech chorobných jednotek vůbec, doprovázenou výraznou hyperemií ve fázi bloodpoolu několik minut po aplikaci. Zejména zpočátku je typický difúzní charakter distribuce v kostech, ať už v plochých nebo dlouhých, později ve sklerotické fázi se homogenní charakter distribuce ztrácí. Scintigrafie je vhodná i pro sledování efektu léčby s dobře patrným ústupem osteogenetické aktivity. U osteoporózy a osteomalacie identifikujeme spíše jen lokální komplikace, tj. nejčastěji fraktury, případně heterotopické kalcifikace u hyperparathyreózy (obr. 9–12).

V revmatologii má scintigrafie význam zejména u nejasných, často ještě subklinických akrálních artropatií, a to k objektivizaci hyperemie a metabolické aktivity v kloubu a dále k identifikaci postižených kloubů a jejich rozložení a symetrii.

Bolesti zad jsou v praxi velkým diagnostickým oříškem. U prostého VAS na podkladě degenerativních změn může scintigrafie identifikovat místa se zvýšenou metabolickou aktivitou, která obvykle bývají příčinou obtíží. S využitím fúze scintigrafického a CT obrazu v rámci hybridního zobrazování se můžeme vyjádřit např. ke konkrétně lokalizované spondylartróze nebo metabolicky aktivnímu přemosťujícímu spondylofytu. Příčina však může být i jiná – do té doby nepoznané fraktury při osteoporóze nebo metastáza.

Diagnostické obtíže zpravidla nastávají při kombinaci několika možných faktorů, což dnes není neobvyklé. Problémy máme při nejasné klinické symptomatologii, zejména při atypické nebo přenesené bolesti, nebo u pacientů, u nichž se nabízí více příčin (mají VAS, případně operaci páteře, endoprotézu kyčle nebo kolena a nedávno upadli...). Další eventualitou je diskrepance mezi klinickým nálezem a obtížemi pacienta na straně jedné a negativními nálezy provedených vyšetření na straně druhé. V takových případech má scintigrafie vyhledávací účel, aby eventuální doplňující vyšetření bylo správně zaměřeno.

Závěr

Scintigrafie skeletu je zavedenou a ověřenou metodou, která je dosažitelná na všech odděleních nukleární medicíny v ČR. Je to metoda neinvazivní, s radiační zátěží nižší nebo srovnatelnou s vyšetřením radiodiagnostickým. Její hlavní výhodou je vysoká senzitivita a možnost celotělové

ho vyšetření skeletu. Obecné kritérium indikací, totiž že scintigrafií detekujeme všechna místa skeletu s odchýlnou (zvýšenou) metabolickou aktivitou, lze aplikovat na široké množství klinických situací. Nevýhodu kostní scintigrafie, tj. nízkou specificitu kompenzujeme využitím hybridních, tzv. SPECT/CT gamakamer, na kterých pomocí doplněného CT můžeme detailněji lokalizovat a specifikovat vyhledanou lézi.

Literatura

1. Elgazzar A. The Pathophysiologic basis of Nuclear Medicine. Springer Verlag 2001; Musculoskeletal System, pp 88–126.
2. Elgazzar A. Orthopedic Nuclear Medicine. Springer Verlag 2004.
3. Morton K, Clark PB et al. Diagnostic Imaging Nuclear Medicine. Friesens, Altona Manitoba, Canada 2007; Section 1, Musculoskeletal, pp 1–180.
4. Seidl Z, Burgetová A, Hoffmannová E et al. Radiologie pro studium i praxi. Grada Publishing 2012; kap. Nukleární medicína, str. 339–351.
5. Zolle I. Technetium-99m Pharmaceuticals. Springer Verlag 2007; pp 271–290.

Sklerostin při chronickém onemocnění a selhání ledvin: literární přehled současných poznatků

E. VYKOUKALOVÁ¹, S. DUSILOVÁ SULKOVÁ^{2,3}, R. ŠAFRÁNEK^{2,4}, J. VÁVROVÁ⁵,
M. KALOUSOVÁ⁶, J. KOHOUTOVÁ², A. MALÁ², M. RYBA⁷, L. PAVLÍKOVÁ⁵, V. PALIČKA⁵

¹Centrum interních oborů, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec;

²Hemodialyzační středisko, Fakultní nemocnice Hradec Králové;

³II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové;

⁴III. interní gerontometabolická klinika, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové;

⁵Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové;

⁶Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, I. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

⁷Oddělení nefrologie a dialýzy, Krajská nemocnice Liberec a. s.

SOUHRN

Vykoukalová E., Dusilová Sulková S., Šafránek R., Vávrová J., Kalousová M., Kohoutová J., Malá A., Ryba M., Pavlíková L., Palička V.: **Sklerostin při chronickém onemocnění a selhání ledvin: literární přehled současných poznatků**

Sklerostin (produkt SOST genu) je cirkulující inhibitor Wnt/ β -katenin signální dráhy produkovaný především osteocyty, který negativně ovlivňuje osteoblastogenezi, tím inhibuje kostní novotvorbu a významně přispívá k rozvoji osteoporózy.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je provázáno poruchou metabolismu vápníku, fosforu a vitamínu D a je obligatorně spojeno s renální osteopatií a onemocněním kardiovaskulárního systému (kostní a minerálová porucha u chronického onemocnění ledvin; CKD-MBD). Nové poznatky ukazují, že spojovacím článkem mezi onemocněním kostí a cév by mohl být právě sklerostin, který se nejspíše podílí na „komunikaci“ mezi kostí a cévou (bone-vascular cross-talk).

Sérové koncentrace sklerostinu se při chronickém onemocnění ledvin zvyšují. Příčinou může být nejen chybějící renální eliminace, ale také změna kostního metabolismu, neboli i změna produkce sklerostinu. Oproti očekávání je vztah mezi kostní denzitou a sérovou koncentrací sklerostinu při CKD spíše pozitivní než negativní, i to může ukazovat na změnu vztahu mezi tvorbou a eliminací sklerostinu při CKD. Inverzní vztah mezi koncentrací parathormonu a sklerostinu je zachován i při CKD, a dokonce i u selhání ledvin. To vede k úvaze, že sklerostin může mít roli i v patogeneze tzv. adynamické kostní nemoci u těchto nemocných.

Prognostický význam sérových koncentrací sklerostinu při CKD a zejména u dialyzovaných pacientů je intenzivně studován. Z některých recentních studií vyplývá, že vysoké hladiny sklerostinu u dialyzovaných pacientů jsou spojeny s nižší kardiovaskulární mortalitou. Zatím hypotetickým vysvětlením je možný protektivní vliv sklerostinu na cévní stěnu, jsou však zapotřebí další studie.

Článek si klade za cíl přehledně utřídit dosavadní poznatky o sklerostinu, a to zejména při onemocnění a selhání ledvin.

Klíčová slova: sklerostin, osteoporóza, chronické onemocnění ledvin, minerálová a kostní choroba, cévní kalcifikace, kardiovaskulární mortalita, protilátka proti sklerostinu

SUMMARY

Vykoukalová E., Dusilová Sulková S., Šafránek R., Vávrová J., Kalousová M., Kohoutová J., Malá A., Ryba M., Pavlíková L., Palička V.:

Sclerostin (SOST gene product) is a circulating inhibitor of Wnt/ β -catenin signaling pathway, secreted mainly by osteocytes. Sclerostin has negative effect on osteoblastogenesis, thereby inhibits bone formation and significantly contributes to the development of osteoporosis.

Chronic kidney disease (CKD) is associated with calcium, phosphorus and vitamin D metabolism disorders and it is obligatory connected with renal osteopathy and cardiovascular system disorders (chronic kidney disease - mineral and bone disorder, CKD-MBD). According to recent studies sclerostin could be a link which takes part in communication between vessel walls and bones (bone-vascular cross-talk).

Serum sclerostin concentration increases in the course of chronic kidney disease. Not only missing renal elimination, but also bone metabolism change, i.e. sclerostin secretion change, could be the reason. Contrary to the expectations, correlation between bone density and sclerostin serum concentration is rather positive than negative, which can also show a change between sclerostin secretion and elimination in CKD patients. Inverse correlation between parathormone and sclerostin is preserved in CKD patients, even those with end stage renal disease. It could be hypothesized, that sclerostin can play a role in the pathogenesis of adynamic bone disease in these patients.

The prognostic relevance of sclerostin is intensively studied in CKD patients, especially those on long-term maintenance haemodialysis (HD). Some recent studies show, that high sclerostin levels in HD patients predict lower cardiovascular mortality of these patients. Rather hypothetical explanation is possible protective effect of sclerostin on the vascular wall, but more studies must be done to prove this.

The goal of this article is to summarize previous knowledge about sclerostin, especially in CKD and HD patients.

Keywords: *Sclerostin, Osteoporosis, Chronic kidney disease, mineral and bone disorder, Cardiovascular calcification, Cardiovascular mortality, Sclerostin antibody*

Osteologický bulletin 2016;21(1):10–17

Adresa: MUDr. Eva Vykoukalová, Centrum interních oborů, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Luční 1077/1, 460 01 Liberec 1, e-mail: e.vykoukalova@gmail.com

Došlo do redakce:

Přijato k tisku:

Úvod

Osteocyty jsou nejpočetnější buňky v kostní tkáni. Jejich význam v kostní remodelaci nebyl dlouho znám. Nyní je zřejmé, že se významně účastní na přestavbě kostní tkáně převodem mechanického signálu na biochemický, a to prostřednictvím aktivace Wnt/ β -katenin signalizační dráhy. Klíčovým regulátorem v tomto procesu je sklerostin [1].

Sklerostin je glykoprotein o molekulové hmotnosti 22 kD. Je produktem genu SOST, který je exprimován téměř výhradně v osteocytech. Patří mezi inhibitory signální dráhy Wnt/ β -katenin, která je zodpovědná za diferenciaci a proliferaci osteoblastů. Vysoké hladiny sklerostinu vedou k potlačení kostní formace a poruše mineralizace, čímž přispívají k rozvoji osteoporózy [2]. Mezi další inhibitory Wnt dráhy patří glykoprotein Dickkopf-1 (Dkk-1).

Role sklerostinu v procesu kostní novotvorby byla objasněna i díky pacientům se sklerosteózou. Tato choroba vzniká v důsledku vyrazení obou alel genu SOST, což vede k progresivnímu zesílení tloušťky kosti, a tím ke zvýšení kostní denzity (bone mineral density, BMD). Podobný fenotyp pozorujeme i u vzácné Van Buchemovy choroby [1,2].

V nedávných studiích bylo zjištěno, že aktivace Wnt signální dráhy zřejmě stojí i na počátku kalcifikace středních arterií a aortální chlopně. Zatímco však role sklerostinu v patogenezi úbytku kostní tkáně, resp. role sklerostinu v patogenezi osteoporózy je dobře doložena, úloha sklerostinu v biologii cévní stěny je teprve zkoumána [3,4,5].

Fyziologická hladina sklerostinu v krvi u zdravých jedinců je přibližně 20–30 pmol/l (454–681 pg/ml) v závislosti na typu použité laboratorní metody (imunoeseje). V současné době existují tři hlavní typy komerčně vyráběných esejí, další jsou vyvíjeny (například firma DiaSorin). Zatímco Biomedica a TECO využívají ke stanovení sklerostinu monoklonální protilátku proti sklerostinu, MSD (Meso Scale Discovery) používá polyklonální sekundární protilátku. Při porovnání naměřených hodnot sklerostinu v plazmě a v séru pomocí esejí Biomedica a TECO byla zjištěna značná variabilita výsledků jak mezi oběma esejemi, tak mezi hodnotami v plazmě a v séru v rámci jedné esejí [6]. Tyto výsledky naznačují, že sklerostin se vyskytuje v séru v různých formách a odlišné protilátky používané v esejích tak rozpoznávají vždy jen některou z jeho forem. Výsledky jednotlivých studií je tedy vždy třeba interpretovat s uvedením metodiky stanovení. Před případným zavedením stanovení

koncentrace sklerostinu v krvi do klinické praxe bude nutná standardizace použité metody.

Sérové koncentrace sklerostinu se mezi jednotlivými osobami velmi liší, tj. vykazují velkou interindividuální variabilitu. Byly zkoumány jednotlivé okolnosti, které by s touto variabilitou mohly být spojeny; například rozdílný věk, tělesná konstituce (BMI, body mass index), fyzická aktivita (která představuje mechanickou zátěž skeletu). Dále byl studován i vliv pohlavních hormonů, které mají samy o sobě významný vliv na kostní tkáň. Pozornost je věnována i dalším hormonům a látkám, které ovlivňují kostní metabolismus či s ním jsou spojeny (ukazatele kostní novotvorby i resorpce). V neposlední řadě se ukazuje, že hladina sklerostinu se může měnit při snížené funkci ledvin (možnost retence sklerostinu v krvi při snížené či chybějící renální eliminaci, avšak i souvislost se změnou metabolismu a morfologie kostní tkáně při poruše funkce ledvin, viz dále).

U zdravých dobrovolníků korelovala hladina sklerostinu pozitivně s věkem (čím vyšší věk, tím vyšší sklerostin v krvi), dále i s BMI a nižší fyzickou aktivitou [7]. Fyzická inaktivita produkci sklerostinu v osteocytech a následně i jeho sérové koncentrace zvyšuje, fyzická aktivita (mechanická zátěž skeletu) naopak snižuje. Jedním z dokladů vzestupu koncentrace sklerostinu v krvi, resp. zvýšené produkce sklerostinu při nízké fyzické aktivitě neboli při nízké mechanické zátěži skeletu, je dynamika hodnot, sledovaná u mladých mužů po poranění páteře s následnou dlouhodobou imobilizací: během pěti let po poranění koncentrace sklerostinu v séru výrazně narůstala, po pěti letech se postupně snižuje (což je podle autorů dáno zřejmě zmenšením kostní hmoty, a tedy poklesem počtu osteocytů) [8].

Vztahem mezi tělesným složením a koncentrací sklerostinu v séru při normální renální funkci studoval Urana et al [9] u japonských žen po menopauze. Hladina sklerostinu pozitivně korelovala s procentem tukové tkáně. Dále bylo zjištěno, že hladiny sklerostinu u mužů jsou výrazně vyšší než u žen, ale po přepočtu hodnot na kostní hmotu (BMC, bone mineral content), věk, BMI, fyzickou aktivitu a renální funkce se tento rozdíl nejevil tak významný [7,10].

Další studie se zaměřily na longitudinální vývoj koncentrací sklerostinu v séru. Bylo dokumentováno, že u zdravých mužů i žen neléčených estrogenem se hladina sklerostinu během let zvyšuje. Zvýšení je významnější u mužů (až 4,6krát) než u žen (2,4krát) [10]. Nárůst hladiny sklerostinu

v průběhu života byl doložen i ve studii srovnávající premenopauzální a postmenopauzální ženy [11]. Vztah mezi koncentrací sklerostinu v krvi a věkem byl tedy doložen opakovaně a tento vztah je u zdravé populace konzistentní (při onemocnění ledvin však tento vztah nemusí být jednoznačný, viz dále).

Studie zkoumající vliv pohlavních hormonů na hladinu sklerostinu u postmenopauzálních žen a starších mužů ukázala, že při užití estrogeneru (nikoliv však testosteronu) se zmírňuje vzestup sklerostinu při stoupajícím věku [12]. Toto je v souladu se známým antiosteoporotickým vlivem estrogenu.

Text předkládá shrnutí základních poznatků o sklerostinu s cíleným zaměřením na chronické onemocnění ledvin (CKD, chronic kidney disease) a zejména na jejich selhání (dialyzovaní pacienti). Jednotlivé části se přehledně věnují koncentraci sklerostinu v séru (včetně laboratorních úskalí), vztahu mezi parathormonem a sklerostinem, mezi sklerostinem a dalšími ukazateli kostního metabolismu, kostními denzitometrickými nálezy, antropometrickými a demografickými ukazateli. Je zmíněna i nově zvažovaná role sklerostinu v ose céva – kost. Je též zařazen i přehled studií, které se dosud věnovaly možné prognostické roli sklerostinu u dialyzovaných pacientů

Sérové koncentrace sklerostinu

Sklerostin je cirkulující molekula a jeho koncentrace v séru jsou měřitelné. Hodnoty jsou uváděny nejčastěji v pmol/l nebo v pg/ml; převodní koeficient z pmol/l na pg/ml činí přibližně 22,7krát (1 g = 22,7 mmol).

Referenční meze se liší dle jednotlivých autorů a v závislosti na typu použité imunoeseje. Podle Malluche et al. [13] se pohybují v rozmezí od 130 do 1160 pg/mol, v přepočtu 5,7 až 51,1 pmol/l (TECO). Amrein et al. [7] naměřil u zdravých mužů průměrné hodnoty sklerostinu $49,8 \pm 17,6$ pmol/l a u premenopauzálních žen $37,2 \pm 15,2$ pmol/l (Biomedica). Ve studii Moddera et al. [10] vychází průměrná hladina sklerostinu ve skupině zdravých mužů $33,3 \pm 1,0$ pmol/l a ve skupině pre- a postmenopauzálních žen $23,7 \pm 0,6$ pmol/l (Biomedica).

Při chronickém onemocnění ledvin, a zejména při selhání ledvin, se hladiny mění. Pelletier et al. [14] ukázal, že hladiny sklerostinu u pacientů s onemocněním ledvin jsou obecně vyšší než u zdravých jedinců a s progresí CKD dále stoupají. Ve skupině 90 osob s chronickým onemocněním ledvin (median glomerulární filtrace stanovené metodou inulinové clearance $1,1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) byla střední koncentrace sklerostinu $53,5$ (mezikvartilové rozmezí $37,5\text{--}77,2$) pmol/l. V jednorozměrných analýzách negativně korelovala s glomerulární filtrací ($r = -0,58$; $p < 0,001$), pozitivně s věkem ($r = 0,34$; $p < 0,01$), a též se sérovou koncentrací fosforu ($r = 0,26$; $p = 0,02$). Koncentraci sklerostinu v séru může ovlivňovat řada faktorů. V mnohorozměrné analýze se ukázaly jako významné funkce ledvin (glomerulární filtrace), pohlaví a sérová koncentrace fosforu; avšak věk v mnohorozměrné analýze již k významným determinantám nepatřil. Jde o první studii, která dokumentuje vzestup sklerostinu při poklesu funkce ledvin (vzestup byl zaznamenán od stadia CKD3). Autoři zmiňují možnost, že dosud konzi-

stentně popisovaná korelace mezi sklerostinem a věkem může ve skutečnosti odrážet sníženou funkci ledvin u osob vyššího věku.

Při své relativně nízké molekulové hmotnosti (22 kDa, přitom permeabilita glomerulární membrány se zastavuje až s molekulovou hmotností albuminu, tj. 60 kDa) a pozitivním náboji přechází sklerostin do glomerulárního filtrátu; tj. z organismu je vylučován především glomerulární filtrací. Snížená renální funkce skutečně může vést ke snížené renální eliminaci sklerostinu, neboť na druhou stranu, velké interindividuální rozdíly mezi pacienty se stejným stupněm snížené funkce ledvin mohou odrážet právě rozdílnou (kostní) expresi SOST genu.

Po úspěšné transplantaci se obnovuje funkce ledvin. Změny koncentrací sklerostinu v krvi u pacientů po úspěšné transplantaci ledviny prospektivně zkoumal Bonani et al. [15] v souboru 42 pacientů. Průměrná koncentrace sklerostinu v krvi bezprostředně před transplantací činila $61,8 \pm 32,3$ pmol/l. Po 15 dnech po úspěšné transplantaci poklesla na $21,7 \pm 14,7$ pmol/l, avšak po 6 a 12 měsících opět stoupla, byť nikoliv na vstupní hodnoty (na $23,8 \pm 14,9$ pmol/l, respektive $28,0 \pm 16,8$ pmol/l). Rychlý pokles sklerostinu paralelně s obnovou renálních funkcí ukazuje na důležitost renální eliminace pro udržení fyziologické koncentrace sklerostinu. Postupný vzestup sérové koncentrace sklerostinu při přetrvávající dobré funkci transplantované ledviny nepřímo ukazuje na změnu resp. zvýšení produkce. Ukazuje se, že po úspěšné transplantaci ledviny sklerostin vzrůstá paralelně s poklesem parathormonu (viz dále).

Vztah mezi sklerostinem a parathormonem a dalšími ukazateli kostního metabolismu

Je známo, že intermitentně podávaný parathormon (PTH) stimuluje kostní novotvorbu [16]. Tento efekt je využíván i terapeuticky (anabolický účinek rekombinantního parathormonu). Tento efekt PTH na kost je zřejmě přinejmenším částečně dán sníženou expresí sklerostinu [17–19]. Opakovaně bylo doloženo, že vztah mezi parathormonem a sklerostinem je inverzní.

Prospektivní studie srovnávající hladinu sklerostinu u 27 postmenopauzálních žen krátkodobě léčených rekombinantním PTH 1–34 (teriparatid) a 28 žen bez této léčby (tj. kontrolní skupiny) ukázala, že rekombinantní PTH významně snižuje hladinu sklerostinu v séru: v intervenované skupině se sérové koncentrace sklerostinu snížily (pokles z $24,27 \pm 1,41$ na $21,23 \pm 1,37$ pmol/l), zatímco v kontrolní skupině se nezměnily [20]. Expres sklerostinu v kostní tkáni koreluje s hladinou sérového sklerostinu. V budoucnu by tedy teoreticky na základě znalosti sérové koncentrace sklerostinu mohla být stanovena citlivost kosti k účinku rekombinantního PTH a efekt léčby by mohl být dále sledován pomocí monitorování sérových koncentrací sklerostinu. Toto je však pouze vstupní hypotéza, k jejímu ověření je třeba provést další rozsáhlejší a dlouhodobější studie.

K objasnění vztahu mezi PTH a sklerostinem byli sledováni i pacienti s primární hyperparatyreózou (PHPT), kdy je produkce parathormonu zcela autonomní. I u nich byl doložen inverzní vztah sérovými koncentracemi PTH a sklerostinu. Pacienti s PHPT, neboli s vysokou koncentrací PTH,

měli nižší hladiny sérového sklerostinu oproti zdravým kontrolám či oproti pacientům po parathyreidektomii, a to nezávisle na typu použité imunoeseje [21,22]. Ve studii van Lieropa [21] byly po paratyreoidektomii koncentrace sklerostinu v séru významně vyšší ve srovnání s kontrolami. K podobným výsledkům dospěl i Ardawi et al. [22], který zároveň dokázal, že původní nízká sérová koncentrace sklerostinu při hyperparathyreóze se u pacientů po paratyreoidektomii normalizovala do 10 dnů, neboli rychleji, než se měnily klasické biochemické ukazatele kostní novotvorby. Šedesát pacientů s primární hyperparathyreózou a 74 pacientů po parathyreoidektomii bylo porovnáváno s kontrolní skupinou 268 osob srovnatelného věku a se stejným zastoupením obou pohlaví; podskupina 27 osob po parathyreoidektomii byla dále sledována longitudinálně po dobu 360 dní. Pacienti s primární hyperparathyreózou měli průměrnou koncentraci sklerostinu v séru necelých 30 pmol/l, zatímco kontrolní skupina měla průměrnou hodnotu 46,2 pmol/l. Korelační koeficient mezi inverzní koncentrací PTH a sklerostinu dosahoval $-0,651$ ($P < 0,0001$). Výsledky obou těchto studií [21,22] jsou v souladu s výše uvedenou studií u žen léčených rekombinantním PTH [20].

Sérové koncentrace sklerostinu byly měřeny i u pacientů s primární hypoparathyreózou, (hypoPT). Zde lze teoreticky předpokládat, že budou naopak vysoké. Costa et al. [23] zkoumal hladiny sklerostinu ve vztahu k iPTH (stanovení iPTH testem 2. generace, Scantibodies) u 20 pacientů s hypoPT a u 20 pacientů s PHPT. Ve skupině pacientů s hypoPT byla sérová koncentrace sklerostinu $49,25 \pm 3,96$ pmol/l, ve skupině pacientů s PHPT $29,29 \pm 1,76$ pmol/l, v kontrolní skupině $31,50 \pm 1,76$ pmol/l; tj. skutečně u hypoparathyreózy byly naměřené hodnoty nejvyšší (a u hyperparathyreózy nejnižší). Zatímco u pacientů s PHPT byla zjištěna negativní asociace mezi ukazateli kostní novotvorby (P1NP) i kostní resorpce (CTX) a koncentrací sklerostinu v séru, u pacientů s hypoPT se osteomarkery se vzrůstající hladinou sklerostinu spíše zvyšovaly (statistické významnosti však dosáhl pouze vztah mezi sklerostinem a CTX). To znamená, že rozdílná dysfunkce příštítných tělísek (hyper- či hypoparathyreóza) může ovlivnit vztah mezi osteomarkery a sklerostinem.

V jiných studiích srovnávajících koncentrace sklerostinu v séru s markery kostního obratu byla zjištěna negativní korelace mezi sklerostinem a osteomarkery [24–25]. Ze studií provedených při hyper- a hypoparathyreóze však vyplývá, že tento inverzní vztah je zřejmě podmíněn i aktuální funkcí příštítných tělísek.

U hemodialyzovaných pacientů je funkce příštítných tělísek změněna vlivem poruchy mnoha regulačních dějů (změny tvorby i sekrece PTH vlivem nižší úrovně aktivace vitamin-D receptoru v buňkách příštítných tělísek, ale i vlivem nižší denzity receptorů pro vitamin D i nižší denzity receptorů CaR, calcium-sensing receptor). Sérové koncentrace sklerostinu tak mohou být zvýšeny nezávisle na hladině PTH. I přes uvedené dysregulace většina publikovaných prací nachází inverzní vztah mezi PTH a sklerostinem i při selhání ledvin (viz dále).

Cejka et al. [26] ve své studii zjišťovali vztahy mezi biochemickými ukazateli kostního a minerálního metabolismu (sklerostin, Dkk-1, iPTH, vápník, fosfor) a BMD

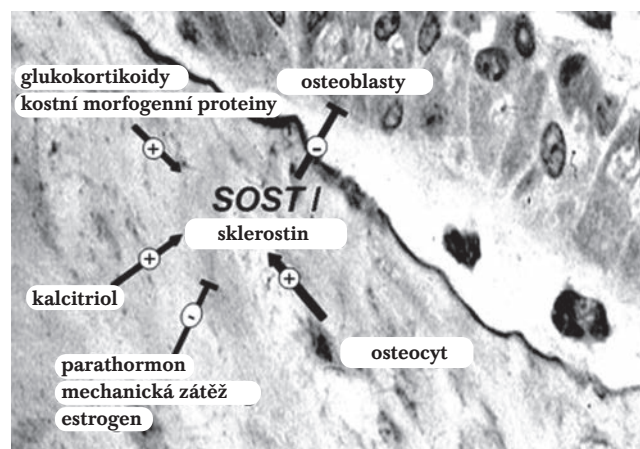
u dialyzovaných pacientů. Sérová koncentrace sklerostinu (průměr $\pm$ směrodatná odchylka) byla $90,53 \pm 154,58$ pmol/l. I zde, jako u osob s normální funkcí ledvin, byla nalezena negativní korelace mezi hladinou sklerostinu a intaktním parathormonem (iPTH), korelační koeficient byl $-0,34$ ($p = 0,01$). Kromě hraniční pozitivní korelace mezi sérovým vápníkem a sklerostinem ($p = 0,26$, $P = 0,04$) nebyla zjištěna žádná další asociace se sérovými koncentracemi sklerostinu. To znamená, že u hemodialyzovaných pacientů nebyl např. doložen vztah mezi sérovou koncentrací fosforu a sklerostinem.

Inverzní korelace mezi PTH a sklerostinem může být zachována i při onemocnění a selhání ledvin [27]. Pacienti s hodnotami sklerostinu pod 67,8 pmol/l měli průměrné hladiny iPTH $45,52 \pm 38,88$ pmol/l (i zde byl parathormon stanoven testem 2. generace, byť však od jiného výrobce diagnostické soupravy), u pacientů s hladinou sklerostinu nad 67,8 pmol/l činila hladina iPTH $14,92 \pm 13,46$ pmol/l. Mezi markery kostního obratu (P1NP, CTX) a sklerostinem však korelace potvrzena nebyla.

Ve studii NECOSAD [28], která se opírá o precizní velkou prospektivní dlouholetou databázi dialyzovaných pacientů v Nizozemí, byla u pacientů ve 3. tercilu (tj. se sérovou koncentrací sklerostinu nad 60,35 pmol/l) průměrná hladina vápníku $2,4 \pm 0,2$ mmol/l a hladina fosforu $1,9 \pm 0,5$ mmol/l; hladiny vápníku u pacientů v 1. tercilu (koncentrace sklerostinu pod 41,85 pmol/l) činily $2,3 \pm 0,2$ mmol/l a fosforu $1,9 \pm 0,5$ mmol/l. Z výsledků vyplývá slabá pozitivní korelace mezi sklerostinem a vápníkem ($r = 0,12$) a nenačtená slabě pozitivní korelace mezi sklerostinem a fosforem ($r = 0,09$). U pacientů s hodnotami sklerostinu v prvním tercilu (tj. s nejnižšími koncentracemi) byla průměrná sérová koncentrace iPTH 32 ± 35 pmol/l a ALP $1,45 \pm 0,98$ ukat/l, u pacientů s hodnotami sklerostinu ve 3. tercilu byly

Obr. 1

Sklerostin, jeho produkce v kostních buňkách (osteocytech), základní regulační mechanismy produkce sklerostinu a základní fyziologická role sklerostinu



Podle: wikipedia; Drueke T, Clin J Am Soc Nephrol 2011 [citace 42]

sérové koncentrace iPTH i ALP nižší ($PTH = 15 \pm 17$ pmol/l, $ALP = 1,21 \pm 0,53$ ukat/l), opět jde tedy o nález inverzní korelace mezi PTH a sklerostinem, který je tedy potvrzen i při selhání ledvin. Sérové koncentrace sklerostinu byly měřeny metodou TECO.

I v další studii zkoumající markery kostního metabolismu u dialyzovaných pacientů [29] byla potvrzena negativní korelace mezi sklerostinem a iPTH i BAP a nebyla nalezena asociace mezi sklerostinem a hladinou vápníku, fosforu a kalcidiolu. Pacienti byli i zde rozděleni do tercílů podle naměřených sérových koncentrací sklerostinu. V 1. tercilu (sklerostin $< 44,49$ pmol/l) byla sérová koncentrace iPTH $33,0 \pm 24,19$ pmol/l, ALP $1,82 \pm 0,92$ ukat/l, Ca $2,3$ mmol/l, P $1,6$ mmol/l a koncentrace kalcidiolu 28 ng/ml. Ve 3. tercilu byla sérová koncentrace iPTH $20,80 \pm 13,16$ pmol/l ($p = 0,001$), tedy významně nižší. Nižší byla i hodnota ALP ($1,45 \pm 0,66$ ukat/l; $p = 0,001$), v ostatních parametrech rozdíly nebyly patrné (Ca $2,3$ mmol/l, P $1,6$ mmol/l, kalcidiol 28 ng/ml).

Lze tedy uzavřít, že inverzní vztah mezi parathormonem a sklerostinem je zachován i při selhání ledvin (a je tedy nadřazen vlivu renální funkce na sérové koncentrace sklerostinu), a dále jsou v některých studiích, avšak nikoliv ve všech, popsány asociace mezi sklerostinem a ukazateli kostního metabolismu, tyto asociace jsou však při selhání ledvin poměrně slabé.

Sklerostin a kostní denzitometrie

Na základě výše zmíněných údajů o působení sklerostinu na kostní novotvorbu by se dalo předpokládat, že čím nižší bude hladina sklerostinu, tím vyšší bude kostní denzita a tedy nižší sklon k frakturám (za předpokladu, že kostní denzita reflektuje riziko fraktur, což je podkladem pro definici osteoporózy).

Avšak, dvě podobně designované studie tuto hypotézu nepotvrzují. Kohortová studie Arasa et al. [30] prospektivně sledovala u skupiny postmenopauzálních žen vztah sérové koncentrace sklerostinu k riziku fraktury krčku femuru a také ke kostní denzitě (BMD) stejné oblasti. Ženy s nejvyšší hladinou sklerostinu a nejnižší hodnotou BMD sice měly nejvyšší riziko fraktury, avšak zároveň hladina sklerostinu oproti očekávání korelovala s BMD pozitivně (vyšší sérové koncentrace sklerostinu byly tedy spojeny s vyšší, nikoliv nižší kostní denzitou). K podobnému závěru dospěla i studie Ardawiho et al. [31].

Paradoxně tedy zjišťujeme, že sklerostin sice snižuje kostní novotvorbu (útlumem aktivace osteoblastů), avšak nepředikuje nízkou kostní denzitu. Vysvětlení dosud chybí. Zvažuje se, že korelace může být dána celkově větším počtem osteocytů v kosti s vyšší hodnotou BMD (vyšší počet osteocytů znamená více buněk, které produkují sklerostin). Riziko fraktury je pak zřejmě podmíněno nikoliv nižší kostní denzitou (která je ukazatelem kvantity kostního minerálu), ale abnormální mikroarchitekturou kosti neboli poruchou kostní kvality. Tento předpoklad však zpochybňuje studie Garnera et al. [24], podle níž není mezi hladinou sklerostinu a rizikem fraktury pozitivní asociace. Jedním z možných vysvětlení je použití různých esejí ke stanovení sklerostinu. Celkově zůstává mnoho otázek k řešení.

Studie zabývající se asociací mezi sérovou koncentrací sklerostinu, kostními denzitometrickými nálezy a laboratorními ukazateli kostního metabolismu a kostního obratu při selhání ledvin, resp. u hemodialyzovaných (HD) pacientů, jsou dosud jen ojedinělé. Ve studii Ishimury et al. byl zkoumán vztah mezi sérovou koncentrací sklerostinu, kostních markerů a parametrů BMD u HD pacientů [25]. Byla zjištěna negativní korelace mezi sklerostinem a kostním izoenzymem alkalické fosfatázy (BAP; indikátor kostní formace) i tartrát-rezistentní kyselou fosfatázou (TRAP; marker kostní resorpce), což je v souladu s očekávaným vlivem sklerostinu na kostní obrat (inhibice kostní formace). Neočekávaně však bylo zjištěno pozitivní spojení mezi hladinou sklerostinu a kostní denzitou v oblasti ultradistálního radia. K podobnému zjištění dospěl i Cejka et al. při měření BMD v oblasti bederní páteře, femuru a radia u dialyzovaných pacientů [32]. Tyto nálezy tedy ukazují, že sklerostin není asociován s nízkou kostní denzitou, ba dokonce, že může být asociován s vyššími hodnotami kostní denzity, a to jak u osob s normální funkcí ledvin, tak při jejich onemocnění a selhání.

Dynamice vztahu mezi sklerostinem a kostní denzitou u hemodialyzovaných pacientů v čase se věnoval ve své studii Malluche et al. [13]. Sledoval prospektivně po dobu jednoho roku 81 klinicky stabilních HD pacientů, u kterých současně měřil BMD v oblasti kyčle a páteře a stanovil opakovaně (vstupně a po jednom roce) sérové koncentrace vybraných laboratorních parametrů kostního obratu, včetně PTH a sklerostinu. Vstupní průměrná koncentrace sklerostinu v séru byla $56,48 \pm 30,66$ pmol/l, po roce sledování se zvýšila na $60,62 \pm 28,19$ pmol/l, rozdíl byl statisticky signifikantní. To znamená, že samotné dialyzační léčení koncentrace sklerostinu nesnižovalo, spíše naopak, s pokračujícím dialyzačním léčením koncentrace sklerostinu stoupaly. Vstupní hodnota BMD v oblasti kyčle byla $0,959 \pm 0,198$ g/cm², v oblasti páteře $1,22 \pm 0,206$ g/cm². Při kontrolním vyšetření kostní denzity po jednom roce byly zaznamenány změny, a to jak ve smyslu poklesu, tak zvýšení. V oblasti kyčle došlo k poklesu BMD o více než 2 % u 38,5 % pacientů, naopak k nárůstu BMD o více než 2 % u 23,1 % pacientů. V oblasti páteře poklesla BMD u 38,3 %, a naopak vzrostla u 30,8 % pacientů. Změny kostní denzity byly tedy v obou vyšetřovaných oblastech časté, avšak byly značně heterogenní (nárůst i pokles). Důležitým zjištěním studie bylo, že pokles BMD byl více vyjádřen u pacientů s vyšší vstupní koncentrací sklerostinu v séru. Sklerostin byl tedy v této práci indikátorem budoucího poklesu BMD.

Souvislostmi mezi sklerostinem a kostní chorobou pacientů léčených peritoneální dialýzou (PD) se dosud zabývalo velmi málo prací. Oliveira et al. zkoumal roli sklerostinu ve vztahu ke kostní histomorfometrii (tj. bioptickým kostním nálezům) u pacientů léčených peritoneální dialýzou [33]. Nejčastějším typem kostní renální nemoci u tohoto souboru byla adynamická kostní choroba (ABD), tj. metabolická osteopatie s patologicky sníženým kostním obratem. Tito pacienti měli nejnižší koncentrace parathormonu v séru (což koresponduje s definicí adynamické kostní nemoci), avšak současně vyšší koncentrace sklerostinu a vyšší expresi sklerostinu v kostní tkáni. Tento nález jednak potvrdil, že inverzní korelace mezi parathormonem a sklerostinem zůstá-

vá zachována i u peritoneální dialýzy, a dále dokumentoval, že koncentrace sklerostinu v krvi reflektuje kostní expresi sklerostinu. Zdá se tedy, že vysoká hladina sklerostinu může být ukazatelem adynamické kostní choroby spojené s hypoparathyreózou a zvažuje se dokonce, že sklerostin může být novým patogenetickým faktorem podmiňujícím rozvoj adynamické kostní nemoci [33].

Sklerostin a cévní stěna

Z dosavadních studií vyplývá, že aktivace Wnt dráhy může stát nejen za nízkou kostní novotvorbou, ale se může podílet na kalcifikaci stěny středních arterií a aortální chlopně [3]. In vitro bylo dokázáno, že buňky hladké svaloviny cév (vascular smooth muscle cells, VSMC) se při aktivaci Wnt dráhy transformují na buňky podobné osteocytům, které produkují sklerostin [34]. Ten je schopen inhibovat další přeměnu VSMC prostřednictvím inhibice alkalické kostní fosfatázy (BAP).

Při zkoumání patogeneze kostní nemoci a cévních kalcifikací u renálního selhání bylo na CKD zvířecích modelech doloženo, že urémie vede ke zvýšení exprese alkalické kostní fosfatázy (BAP), která inaktivuje anorganický pyrofosfát (Ppi). Ten je hlavním inhibítorem tvorby hydroxyapatitu a zároveň inhibuje kalcifikační proces v cévách [35]. Při zvýšení BAP se prostřednictvím negativní zpětné vazby zvýší produkce sklerostinu, čímž je bržděna další mineralizace jak cévní stěny, tak i kostní tkáň.

Sklerostin tedy pravděpodobně hraje roli v komunikaci mezi kostí i cévou a může být chybějícím článkem mezi kostní nemocí a kardiovaskulárními komplikacemi u CKD pacientů. Toto propojení se nazývá kalcifikační paradox, kdy dochází k „měknutí“ kosti a „tuhnutí“ cévní stěny [3].

Brandenburg et al. [4] prokázal vyšší expresi sklerostinu v kalcifikovaných chlopních HD pacientů, zatímco v nekalcifikovaných chlopních kontrol nebyla exprese sklerostinu detekovatelná. Souvislost mezi hladinou sklerostinu a kalcifikací koronárních tepen prokázána nebyla. Další studie zkoumající vliv sklerostinu na intimo-mediální tloušťku karotid (CIMT) došla opět k závěru, že vyšší hladina sklerostinu je pozitivně asociována s CIMT [5]. Zcela recentní originální studie Quereshiho et al. [36] dokumentovala u pacientů se selháním ledvin asociaci mezi sérovou koncentrací sklerostinu, koronárním kalcifikačním skóre a kalcifikacemi stěny epigastrické arterie (jednalo se o pacienty přicházející k transplantaci, kdy vzorek tepny byl odebrán perioperačně). V kalcifikovaných arteriích však nebyla prokázána exprese sklerostinu (negativní mRNA pro sklerostin). To sice znamená, že cévní stěna není zdrojem pro systémovou hladinu sklerostinu, na druhou stranu spojitost mezi cirkulující hladinou sklerostinu a intenzitou kalcifikací cév je nepochybná. V této práci byly dále studovány vztahy mezi sérovou koncentrací sklerostinu a mnoha dalšími laboratorními ukazateli. K těm, které se systémovou hladinou sklerostinu nijak nesoúvisely, patří kalcidiol i kalcitriol, CRP, IL-6, fosfor, magnezium, troponin-T, triacylglyceroly, cholesterol a řada dalších, včetně klotho. Na rozdíl od dřívějších prací nebyl v této studii doložen vztah mezi sklerostinem a kostní denzitometrií; inverzní vztah k sérové koncentraci PTH však byl potvrzen i zde.

Dosavadní poznatky jsou však nekompletní a v kontextu vztahu sklerostinu k ose céva-kost jsou nepochybně nutné další studie.

Mají sérové koncentrace sklerostinu u hemodialyzovaných pacientů prognostický význam?

V současné době existuje několik studií zabývajících se prognostickým významem sklerostinu u HD pacientů. V dostupné literatuře jsme našli tři práce, které zjistily příznivý prognostický vliv sérových koncentrací sklerostinu, a naopak dvě jiné práce, které toto nepotvrdily, resp. jejich nálezy jsou opačné.

Post-hoc analýza sledující prospektivně po 2 roky 100 prevalentních HD pacientů vedla k závěru, že vyšší hladiny sérového sklerostinu jsou spojeny s lepší prognózou těchto pacientů [37]. Vysvětlením této skutečnosti je podle autorů to, že zvýšená exprese sklerostinu v cévní stěně brání dalšímu deponování sloučenin kalcia do cévní stěny, a tím chrání cévní stěnu nejen před morfoloickým, ale i funkčním poškozením. Je totiž dobře známo, že dialyzovaní pacienti jsou ve velkém kalcifikačním riziku a že kalcifikované cévní stěny ztrácejí pružnost, nastává jejich ztuhnutí (stiffening), které nejen snižuje orgánovou perfuzi, ale podmiňuje i práci srdce proti odporu a přispívá k srdečnímu selhání a k vyšší mortalitě [38].

Rozsáhlá studie založená na prospektivním sběru dat databáze NECOSAD sledovala pacienty nově vstupující do dialyzačního programu (incidentní pacienti) [28]. Primárním cílem bylo zhodnocení možné souvislosti sérové koncentrace sklerostinu s krátkodobou a dlouhodobou kardiovaskulární (KV) mortalitou i mortalitou z jiných příčin (nekardiovaskulárních). Doba vyhodnocení byla po 18 měsících a 4 letech od zahájení dialýzy a pacienti byli podle hladiny sklerostinu rozděleni do tří tertili (hranice mezi nejnižším a středním terilem byla 41,85 a mezi středním a nejvyšším terilem byla 60,35 pmol/l). Za referenční skupinu byli zvoleni pacienti v 1. tercilu (hazard ratio, HR = 1). Relativní riziko kardiovaskulární mortality po 18 měsících bylo u pacientů ve 3. tertili 0,30 (neboli více než třikrát nižší) a po 4 letech 0,60 (tj. stále významně nižší, než u pacientů s nízkou sérovou koncentrací sklerostinu). I mortalita z jiných (nekardiovaskulárních) příčin byla u pacientů s nejvyšší koncentrací sklerostinu v séru (3. tercil) nižší než v referenční skupině (HR po 18 měsících 0,65 a po 4 letech 0,64, neboli o 35 %, resp. 36 % nižší). Studie tedy ukázala výrazně nižší mortalitu, zejména v krátkodobém sledování a z kardiovaskulárních příčin při vyšších vstupních sérových koncentracích sklerostinu. U dlouhodobé kardiovaskulární mortality byl tento vztah vyjádřen méně.

I další studie [27] potvrdila lepší KV prognózu při dvouletém sledování u HD pacientů s vyšší sérovou koncentrací sklerostinu. Ve skupině s vyšší koncentrací sklerostinu (nad 67,8 pmol/l, median) proběhlo ve sledovaném období méně KV příhod (P = 0,001). Zároveň tato studie zjistila negativní asociaci mezi hladinou sklerostinu a tíží kalcifikace aorty (což však je v kontrastu s jinými studiemi [36]). Pacienti bez viditelných kalcifikací (hodnoceno z laterálního nativního rtg snímku aorty) měli průměrnou koncentraci sklerostinu $81,7 \pm 52,2$ pmol/l, naopak pacienti s těžce kalcifi-

kovanou aortou měli průměrnou koncentraci $59,9 \pm 34,9$ pmol/l, tj. signifikantně nižší. Dalším důležitým zjištěním této studie byla zachovaná inverzní korelace mezi sérovou koncentrací sklerostinu a koncentrací parathormonu v séru. Při vysvětlení rozporných nálezů mezi sérovou koncentrací sklerostinu a kalcifikační zátěží je třeba zohlednit metodu, kterou byly kalcifikace detekovány (podstatně přesnější detekce ve studii Qureshi et al. [36]).

V kontrastu se třemi studiemi, které ukazují na možný příznivý prognostický význam sklerostinu u dialyzovaných pacientů, stojí studie Goncalvesa et al. [39], v níž naopak vychází vyšší koncentrace sklerostinu jako nezávislý rizikový ukazatel vyšší mortality. Ve studii bylo po dobu deseti let prospektivně sledováno 91 hemodialyzovaných pacientů. Pomocí regresních modelů byla prokázána pozitivní asociace mezi vyšší mortalitou a vyšší hladinou sklerostinu ($HR = 2,2$). Ani studie Nowaka et al. [29] sledující dialyzované pacienty prospektivně po 4 roky nepotvrdila prognostický význam sklerostinu v predikci KV mortality.

Protilátka proti sklerostinu v léčbě osteoporózy; její možné terapeutické využití u pacientů se selháním ledvin

Vzhledem k výše uvedeným poznatkům o roli sklerostinu v inhibici kostní formace je logická snaha vyvinout protilátku proti sklerostinu, která by se primárně užívala v léčbě osteoporózy. První klinickou studií s protilátkou proti sklerostinu (Scl-Ab) s přípravkem AMG 785 (romosozumab) provedl Desmond et al. [40]. Primárním cílem studie byla bezpečnost a tolerance Scl-Ab. Jako sekundární cíl byly stanoveny jednak farmakokinetika protilátky, a rovněž dynamika markerů kostního obratu a změny BMD. Do dvojitého zasklepené a placebem kontrolované studie bylo zařazeno 72 zdravých mužů a postmenopauzálních žen, kterým byla jednorázově podána Scl-Ab buď subkutánně (s.c.), nebo intravenózně (i.v.), a to v několika různých gramážích. Dle závěrů autorů bylo její podání bezpečné a pacienti protilátku obecně dobře tolerovali. Farmakokinetika byla nelineárně závislá na dávce, shodně jako většina léčiv. Markery kostní novotvorby (N-terminální propeptid prokolagenu I, P1NP, kostní isoforma alkalické fosfatázy, BAP a osteokalcin) se zvyšovaly lineárně s dávkou, a to nejvíce při podání dávky 10 mg/kg s.c., kdy došlo k navýšení o 184 %, 126 % a o 176 %, resp. při dávce 5 mg/kg i.v. o 167 %, 125 % a 143 %. Ukazatel kostní resorpce C-terminální telopeptid kolagenu I (sCTX) se s dávkou 10 mg/kg s.c. naopak snížil, a to o – 54 %, resp. s dávkou 5 mg/kg i.v. o – 49 %. Dále byl zjištěn významný vzestup BMD v bederní páteři a v oblasti kyčle, a to lineárně s podanou dávkou. Nejvýraznější nárůst BMD nastal 85. den po subkutánním podání 10 mg/kg Scl-Ab, a to o 5,3 % v oblasti bederní páteře a o 1,1 % v oblasti kyčelního kloubu. Při použití Scl-Ab tedy dochází k oddělení kostní novotvorby od kostní resorpce (zvyšuje se selektivně novotvorba), což se jeví unikátní vlastností této látky.

Význam Scl-Ab v nefrologii, resp. v léčbě CKD-MBD (a zejména její kostní komponentě) je zatím nejasný. Studie na zvířecích modelech s CKD s nízkým kostním obratem prokazují zvýšenou tvorbu trabekulární kosti a zlepšení mi-

neralizace po podání Scl-Ab (Moe et al.) [41]. Klinické studie zatím nebyly provedeny.

Shrnutí a závěr

Sklerostin patří mezi důležité inhibitory Wnt signalizační dráhy. Je exprimován téměř výhradně v osteocytech a lokálně působí útlum kostní novotvorby.

Hladina sklerostinu pozitivně koreluje s věkem, fyzickou inaktivitou a BMI, potažmo procentem tukové tkáně. Vyšší hladiny sklerostinu u mužů v porovnání se ženami se po přepočtu na BMC, věk, BMI, fyzickou aktivitu a renální funkci téměř vyrovnají. U pacientů s renálním onemocněním se hladina sklerostinu zvyšuje s poklesem glomerulární filtrace a s věkem. U HD pacientů dochází v čase k dalšímu nárůstu sklerostinu. Hladina PTH je negativně asociována s hladinou sklerostinu, neboť PTH potlačuje expresi sklerostinu. Tento vztah byl prokázán na pacientech s onemocněním příštích tělísek. Vysoké hladiny sklerostinu jsou možná v příčinné souvislosti s rozvojem adynamické kostní choroby u pacientů s CKD.

Při sledování vlivu sklerostinu na kostní tkáň bylo zjištěno, že sklerostin je v pozitivní korelaci s BMD a abnormální mikroarchitekturou kosti, a to jak u nedialyzovaných, tak dialyzovaných pacientů. Zároveň je vyšší hladina sklerostinu spojena s vyšším rizikem fraktury.

Wnt dráha se u pacientů s CKD účastní procesu kalcifikace cév, neboť podporuje transformaci VSMC na osteocytům podobné buňky. Tento efekt je nejspíše blokován sklerostinem, jehož vysoké hladiny u CKD pacientů mohou značit lepší životní prognózu.

V osteologii jsou velké naděje vkládány do využití Scl-Ab v léčbě osteoporózy. V nefrologii je využití této protilátky zatím nejasné.

V oblasti výzkumu sklerostinu jsou stále nejasnosti. Dosud nebyla standardizována metoda jeho měření, není jasný vliv biologické variability na jeho hladinu a nebyl dostatečně prozkoumán způsob jeho vylučování z organismu. Fyziologické meze sklerostinu se tedy v různých studiích liší a v důsledku toho jsou jejich výsledky špatně srovnatelné. Ačkoliv se zatím zdá, že sklerostin hraje roli i v procesu kalcifikace cév u CKD pacientů, k rutinnímu užití vyšetřování sérových koncentrací sklerostinu v klinické praxi je ještě dlouhá cesta. Naproti tomu využití Scl-Ab v osteologii může být otázkou blízké budoucnosti, pro nefrologii by se hypoteticky mohlo jevit slibné v některých případech adynamické osteopatie spojené s nízkou koncentrací parathormonu.

Podpořeno grantovými projekty: MZ CR CZ – RVO UHHK 00179906; PRVOUK – P37/11; MZ CR – RVO VFN 64165 a PRVOUK – P25/LF1/2.

Literatura

1. Moester MJC, Papapoulos SE, Lowik CWG et al. Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif Tissue Int* 2010;87:99–107.
2. van Bezooijen RL, ten Dijke P, Papapoulos SE et al. SOST/sclerostin, an osteocyte-derived negative regulator of bone formation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:319–327.

3. Pelletier S, Confavreux CB, Haesebaert J, Guebre-Egziabher F, Bacchetta J, Carlier C, Chardon L, Laville M, Chapurlat R, London GM, Lafage-Proust MH, Fouque D. Serum sclerostin: the missing link in the bone-vessel cross-talk in haemodialysis patients? *Osteoporosis Int* 2015;26:2165–2174.
4. Brandenburg VM, Kramann R, Koos R, Krüger T, Schurgers L, Mühlenbruch G, Hübner S, Gladziwa U, Drechsler Ch, Ketteler M. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2013;14:219.
5. Kirkpantur A, Balci M, Turkvatan A, Afsar B. Independent association between serum sclerostin levels and carotid artery atherosclerosis in prevalent haemodialysis patients. *Clin Kidney J* 2015;8(6):737–743.
6. McNulty M, Singh RJ, Li X, Bergstralh EJ, Kumar R. Determination of serum and plasma sclerostin concentrations by enzyme-linked immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1159–1162.
7. Amrein K, Drexler C, Dimai HP, Dobnig H, Pfeifer K, Tomaschitz A, Pieber Tr, Fahrleitner-Pammer A. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):148–154.
8. Battaglini RA, Sudhakar S, Lazzari AA, Garshick E, Zafonte R, Morse LR. Circulating sclerostin is elevated in short-term and reduced in long-term SCL. *Bone* 2012;52:600–605.
9. Urano T, Shiraki M, Ouchi Y, Inoue S. Association of circulating sclerostin levels with fat mass and metabolic disease-related markers in Japanese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):E1473–1477.
10. Modder UI, Hoey KA, Amin S, McCready LK, Achenbach SJ, Riggs BL et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res* 2011;26:373–379.
11. Ardawi MS, Al-Kadi HA, Rouzi AA, Qari MH. Determinant of serum sclerostin in healthy pre- and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2011;97:148–154.
12. Modder UI, Clowes JA, Hoey K, Peterson JM, McCready, Oursler MJ et al. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone Miner Res* 2011;26:27–34.
13. Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, Monier-Faugere MC. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:1254–1262.
14. Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC, Hadj-Aissa A, Fouque D. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:819–823.
15. Bonani M, Rodríguez D, Fehr T, Mohebbi N, Brockmann J, Blum M, Graf N, Fry D, Wüthrich RP. Sclerostin blood levels before and after kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2014;39:230–239.
16. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–1441.
17. Yu EW, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, Leder BZ. Acute Decline in Serum Sclerostin in Response to PTH Infusion in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):E1848–E1851.
18. Belido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, Manolagas SC, Jilka RL. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005;146:4577–4583.
19. Silvestrini G, Ballanti P, Leopizzi M, Sebastiani M, Berni S, Di Vito M, Bonucci E. Effects of intermittent parathyroid hormone (PTH) administration on SOST mRNA and protein in rat bone. *J Mol Histol* 2007;38:261–269.
20. Drake MT, Srinivasan B, Modder UI, Peterson JM, McCready LK, Riggs BL et al. Effects of parathyroid hormone treatment on circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5056–5062.
21. van Lierop AH, Witteveen JE, Hamdy NA, Papapoulos SE. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *Eur J Endocrinol* 2010;163:833–837.
22. Ardawi MS, Al-Sibiany AM, Bakhsh TM, Rouzi AA, Qari MH. Decreased serum sclerostin levels in patients with primary hyperparathyroidism: a cross-sectional and a longitudinal study. *Osteoporosis Int* 2012;23:1789–1797.
23. Costa AG, Cremers S, Rubin MR, McMahon DJ, Sliney Jr. J, Lazaretti-Castro M et al. Circulating sclerostin in disorders of parathyroid gland function. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3804–3810.
24. Garnero P, Somay-Rendu E, Munoz F, Borel O, Chapurlat RD. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFFELY study. *Osteoporosis Int* 2013;24:489–494.
25. Ishimura E, Okuno S, Ichii M, Norimine K, Yamakawa T, Shoji S, Nishizawa Y, Inaba M. Relationship between serum sclerostin, bone metabolism markers, and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4315–4320.
26. Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, Fardo DW, Monier-Faugere MC, Diarra D, Haas M, Malluche HH. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:877–882.
27. Yang CY, Chang ZF, Chau YP, Chen A, Yang WC, Yang AH, Lee OK. Circulating Wnt/β-catenin signalling inhibitors and uraemic vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:1356–1363.
28. Drechsler Ch, Evenepoel P, Vervloet M, Wanner Ch, Ketteler M, Marx N, Floege J, Dekker FW, Brandenburg VM. High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:288–293.
29. Novak A, Artunc F, Serra AL, Pollock E, Krayenbühl PA, Müller Ch, Friedrich B. Sclerostin Quo Vadis? – is this a useful long-term mortality parameter in prevalent hemodialysis patients? *Kidney Blood Press Res* 2015;40:266–276.
30. Arasu A, Cawthon PM, Lui LY, Do TP, Arora PS, Cauley JA et al. Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2027–2032.
31. Ardawi MS, Rouzi AA, Al-Sibiany SA, Al-Senani NS, Qari MH, Mousa SA. High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the Center of Excellence for Osteoporosis Research Study. *J Bone Miner Res* 2012;27:2592–2602.
32. Cejka D, Jäger-Lansky A, Kiewig H et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:226–230.
33. de Oliveira RA, Barreto FC, Mendes M, dos Reis LM, Castro JH, Britto ZML, Marques IDB, Carvalho AB, Moysés RM, Jorgetti V. Peritoneal dialysis per se is a risk factor for sclerostin-associated adynamic bone disease. *Kidney Int* 2015; 87:1039–1045.
34. Yhu D, Mackenzie NC, Millan JL, Farquharson C, MacRae VE. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells. *PLoS One* 2011;6:e19595.
35. Moss DW, Eaton RH, Smith JK, Whitby LG. Association of inorganic pyrophosphatase activity with human alkaline phosphatase preparations. *Biochem J* 1967;102:53–57.
36. Qureshi AR, Olsson H, Witasch A, Haarhaus M, Brandenburg V, Wernerson A, Lindholm B, Soderberg M, Wennberg L, Nordfors L, Ripsveden J, Barany P, Stenvinkel P. Increased circulating sclerostin levels in end-stage renal disease predict biopsy-verified vascular medial calcification and coronary artery calcification. *Kidney Int* 2015;88:1356–1364.
37. Viaene L, Behets GJ, Claes, Meijers B, Blocki F, Brandenburg V, Evenepoel P, D'Haese PC. Sclerostin: another bone-related protein related to all-cause mortality in haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:3024–3030.
38. Moe S, Drueke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
39. Gonçalves FLC, Elias RM, dos Reis LM, Gracioli FG, Zampieri FG, Oliveira RB, Jorgetti V, Moysés RMA. Serum sclerostin is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2014;15:190.
40. Desmond P, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011;26:19–26.
41. Moe SM, Chen NX, Nexman CL, Organ JM, Kneissel M, Kramer I, Gattone VH, Allen MR. Anti-sclerostin antibody treatment in a rat model of progressive renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 2015;30:499–509.
42. Drueke TB, Lafage-Proust MH. Sclerostin: just one more player in renal bone disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:700–703.

Osteoporóza a diabetes mellitus – klinické aspekty

M. ŽUREK, P. HORÁK

III. interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc

SOUHRN

Žurek M., Horák P.: **Osteoporóza a diabetes mellitus – klinické aspekty**

Diabetes mellitus 1. a 2. typu je onemocnění spojené se zvýšeným rizikem vzniku nízkoeenergetických zlomenin. Hodnoty denzity kostního minerálu jsou u diabetiků 1. typu většinou sníženy, u diabetiků 2. typu bývají normální nebo vyšší při srovnání s obecnou populací. Poruchy mikroarchitektoniky kostní tkáně jsou u DM 1. i 2. typu diagnostikovatelné pomocí periferní počítačové tomografie s vysokým rozlišením, nebo stanovením trabekulárního kostního skóre. Novotvorba kosti je u diabetu obou typů snížena. Pacienti s diabetem a anamnézou prodělané nízkoeenergetické zlomeniny nebo ti, kteří mají denzitometrický nález v pásmu osteoporózy dle definice Světové zdravotnické organizace (WHO) mají zvýšeno riziko fraktur. Pro použití specifických léků nejsou v této specifické indikaci k dispozici žádné dlouhodobé údaje, proto jsou využívána léčiva s prokázanou účinností z registračních studií u postmenopauzální osteoporózy.

Klíčová slova: diabetes mellitus, osteoporóza, riziko zlomenin, hodnoty denzity kostního minerálu, léčba osteoporózy

SUMMARY

Žurek M., Horák P.:

Osteologický bulletin 2016;21(1):18–23

Adresa: MUDr. Martin Žurek, Ph.D., III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, I. P. Pavlova 6, Olomouc 779 00, e-mail: martin.zurek@fnol.cz

Došlo do redakce: 15. 1. 2016

Přijato k tisku: 8. 6. 2016

Úvod

Osteoporóza je onemocnění skeletu charakterizované sníženou kostní denzitou (BMD), změněnou kvalitou kosti, které je spojeno se zvýšeným výskytem nízkoeenergetických zlomenin. Osteoporotické zlomeniny krčku stehenní kosti a obratlových těl jsou spojeny se zvýšenou morbiditou a mortalitou [1]. Diabetes mellitus (DM) je onemocnění

s vysokou a stále narůstající prevalencí. Dlouholetý průběh DM je provázen vznikem mikrovaskulárních (nefropatie, neuropatie, retinopatie) a makrovaskulárních (akutní koronární syndrom, cévní mozkové příhody, obliterující ateroskleróza dolních končetin) komplikací. Diabetická osteopatie je významnou komorbiditou u DM 1. i 2. typu. U diabetiků se můžeme setkat s různými formami onemoc-

nění skeletu, kromě osteoporózy také s osteomalácií, osteodystrofií či osteopetrózou [2].

Diabetes mellitus a riziko zlomenin

Vyšší výskyt zlomenin u DM 1. a 2. typu než odpovídá jejich výskytu v obecné populaci je znám déle než 20 let. Hojení dislokovaných zlomenin léčených otevřenou repozicí je u DM 1. a 2. typu při srovnání s obecnou populací prodloužené [3]. Výsledky norské studie Nord-Trondelag Health Survey prokázaly statisticky zvýšené riziko vzniku zlomenin kyčle u žen s DM 1. typu (RR 6,9, CI 2,2–21,6) při srovnání se ženami bez diabetu (při adjustaci na věk, BMI a kouření). Absolutní počet zlomenin kyčle však byl u DM 1. typu nízký ($n = 3$). Muži s DM 1. typu neměli riziko zlomeniny kyčle statisticky významně zvýšeno. Ženy s DM 2. typu ve věku 50–74 let při trvání DM více jak 5 let měly statisticky významně vyšší riziko zlomeniny kyčle (RR 1,8; 95% CI, 1,1–2,9) při srovnání s kontrolami bez diabetu [4]. Rovněž ve studii provedené u populace zdravotních sester (Nurses' Health Study) byl po dobu více jak 20 let sledován výskyt zlomenin kyčle. Ženy s DM 1. typu měly zvýšené riziko zlomeniny kyčle (RR 6,4; CI 3,9–10,3) stejně jako ženy s DM 2. typu (RR 2,2; CI 1,8–2,7) při srovnání se ženami bez diabetu. Relativní riziko bylo kalkulováno po adjustaci na BMI, kouření, fyzickou aktivitu, menopauzu, denní příjem vápníku, vitamínu D, bílkovin a užívání hormonální substituční léčby. Relativní riziko zlomeniny se zvyšovalo s dobou od diagnózy DM 2. typu (doba trvání > 12 let – RR 3,1 (CI 2,3 až 4,0) [5]. Ve Women's Health Initiative (WHI) studii, byl u postmenopauzálních žen s DM zjištěn nárůst rizika fraktur až o 20 % pro všechny typy zlomenin (zlomeniny krčku stehenní kosti, proximálního humeru, obratlových těla a nohy) při srovnání s kontrolami bez diabetu [6]. Metaanalýza Vestergaarda z roku 2007 zahrnovala celkem 5 studií zabývajících se problematikou výskytu zlomenin u DM. V této metaanalýze bylo stanoveno riziko vzniku zlomeniny krčku stehenní kosti u DM 1. typu RR 6,94 (95% CI, 3,25–14,78), u DM 2. typu RR 1,38 (95% CI, 1,25–1,53). Relativní riziko zlomenin zjištěné metaanalýzou bylo významně vyšší, než riziko zlomeniny odhadované pouze z hodnot BMD (RR = 1,4) [7]. V metaanalýze Janghorbaniho z roku 2007, která zahrnovala celkem 16 studií, bylo zjištěno zvýšené riziko zlomenin jak u mužů s DM 2. typu (RR 1,4; 95% CI 1,2–6,6), tak i u žen RR 2,1 (95% CI, 1,6–2,7). Relativní riziko zlomenin krčku stehenní kosti u DM 1. typu bylo také vyšší než v obecné populaci (RR = 6,3; 95% CI, 2,6–15,1) [8]. Nálezy metaanalýz ukazují na to, že oba typy diabetu jsou spojeny se zvýšeným rizikem zlomeniny krčku stehenní kosti, riziko je výrazně vyšší u DM 1. typu. Výsledky těchto pozorování jsou konzistentní ve studiích v Evropě i Spojených státech a vztah mezi diabetem a zlomeninami je pozorován jak u žen, tak i mužů. Hodnocení výskytu vertebrálních zlomenin je ve velkých observačních studiích obtížné. Vyšší výskyt jak klinicky zřejmých zlomenin obratlových těl, tak výskyt morfometrických deformit obratlů byl zjištěn u DM 2. typu opět při srovnání s nediabetiky [6,9]. Pacienti s DM 1. typu po kombinované transplantaci slinivky břišní a ledvin mají podobně jako pacienti po jiných orgánových transplantacích

zvýšený výskyt osteoporotických zlomenin včetně fraktur obratlových těl [10].

Diabetes mellitus a hodnoty denzity kostního minerálu (BMD)

Vzhledem k počátku DM 1. typu v mladším věku, bývá pro chybějící anabolický vliv inzulínu dosaženo suboptimálního vrcholu kostní hmoty „peak bone mass“ [11,12]. Děti a dospívající s diabetem 1. typu mají sníženou denzitu kostního minerálu (BMD) v oblasti distálního předloktí, nižší hodnoty BMD v oblasti bederní páteře však všechny studie neprokázaly [13]. Dospělí s DM 1. typu mají obvykle normální hodnoty BMD u bederní páteře, ale hodnoty BMD u proximálního femuru jsou při srovnání s nediabetickou populací nižší [14,15]. Metaanalýza studií zabývajících se hodnocením BMD a rizikem zlomenin u DM 1. typu našla výrazně nižší BMD proximálního konce stehenní kosti (Z-skóre, $-0,37 \pm 0,16$) a bederní páteře (Z-skóre, $-0,22 \pm 0,01$). Mírně snížené hodnoty BMD však nevysvětlují pozorované vysoké riziko zlomenin. Vyšší věk a delší trvání diabetu byly spojeny s nálezem snížených hodnot BMD v oblasti L páteře, ne však u kyčle. Nebyl zjištěn žádný vztah mezi BMD a BMI nebo hodnotami glykovaného hemoglobinu A1c. Vyšší věk a delší doba trvání onemocnění jsou rizikové faktory pro nález nízké hodnoty BMD bederní páteře u DM 1. typu. Delší doba trvání onemocnění souvisí úzce s větším rizikem rozvoje diabetických komplikací, chybí však přesvědčivá data o prokazující souvislosti výskytu komplikací se sníženými hodnotami BMD u DM 1. typu. Již citovaná metaanalýza Vestergaarda z roku 2007 prokázala u DM 2. typu, že hodnoty BMD proximálního konce stehenní kosti (Z-skóre, $0,27 \pm 0,01$) a bederní páteře (Z-skóre, $0,41 \pm 0,01$) jsou při srovnání s nediabetickou populací dokonce vyšší [7]. V metaanalýze observačních studií autorů Ma et al. z roku 2011 se hodnoty BMD u DM 2. typu od obecné populace nelišily. Vyšší index tělesné hmotnosti (BMI) byl identifikován jako jeden z důležitých faktorů, přispívající k vyšším hodnotám BMD u DM 2. typu [16]. Výše uvedená zjištění byla primárně založena na výsledcích z Evropy a Severní Ameriky. Studie sledující hodnoty BMD u DM 2. typu v populaci východní Asie přinesly méně konzistentní výsledky. Je to způsobeno nejspíše tím, že v tomto regionu DM 2. typu není tak silně spojen s nadváhou či obezitou [9,17,18]. Studie čínských autorů přinesla zjištění, že starší ženy s DM 2. typu a vyšším BMI měly vyšší hodnoty BMD, zatímco ženy s DM 2. typu s normální hmotností měly hodnoty BMD nižší při srovnání s nediabetickou populací [19,20]. Longitudinálním sledováním změn BMD se zabývalo jen málo autorů. Zrychlený úbytek BMD byl nalezen pouze u žen kavkazského etnika s DM 2. typu, tento nález však nebyl potvrzen v kavkazské mužské populaci ani u afroamerických žen i mužů [21–23]. Zřejmě i vzhledem k nejisté době začátku DM 2. typu nebyl také nalezen jasný vztah mezi dobou od diagnózy a hodnotami BMD [24–28]. Zvýšené riziko zlomenin u pacientů s DM 2. typu při normálních nebo vyšších hodnotách BMD naznačuje, že za vyšší riziko zlomenin jsou pravděpodobně odpovědné i jiné kvalitativní vlastnosti kosti, a ne pouze její kvantita. Klasické stanovení BMD metodou dvoufotonové absorpcio-

metrie sice představuje zlatý standard a jde o nejčastěji využívané vyšetření při diagnostice osteoporózy, ale přinejmenším v případě diabetiků 2. typu se o dobrý diagnostický nástroj nejedná.

Diabetes a poruchy mikroarchitektoniky kosti

Jsou to zejména poruchy kostní mikroarchitektury doprovázené sníženou kvalitou kosti, které zodpovídají za zvýšené riziko zlomenin u diabetiků [29]. Klasickou kostní densitometrií však není možné tyto změny spolehlivě diagnostikovat [30,31].

HRpQCT (periferní kvantitativní počítačová tomografie s vysokým rozlišením) je neinvazivní trojrozměrné zobrazení umožňující stanovení objemové hustoty kostního minerálu (vBMD), což je při srovnání s areální hustotou kostního minerálu (aBMD) metoda přesnější, umožňující rozlišit hustotu kosti trabekulární od hustoty kosti kompaktní [32]. Vyšetření žen s DM 2. typu, které již prodělaly osteoporotickou frakturu metodou HRpQCT, prokázalo zvýšenou porozitu kortikálního typu kosti včetně a bérkové [33]. Zvýšená porozita kortikální kosti se vyskytuje především u diabetiků s mikrovaskulárními komplikacemi diabetu [34]. Naopak objemová hustota kostního minerálu (vBMD) trabekulární kosti včetně a bérkové je u DM 2. typu vyšší než u jedinců bez diabetu [35]. Pacienti s DM 1. typu a mikrovaskulárními komplikacemi vykazují značný úbytek kortikální i trabekulární kosti u distálního radia a bérkové kosti ve srovnání se zdravými kontrolami [36]. Toto vyšetření se využívá zatím v rámci výzkumu, není dostupné v rámci rutinní diagnostiky osteoporózy.

Trabekulární kostní skóre (TBS) je novější parametr založený na hodnocení nehomogenity jednotlivých „pixelů“ získaných při klasickém densitometrickém skenu bederní páteře [37]. TBS bederní páteře je schopno predikovat výskyt osteoporotických zlomenin nezávisle na hodnotách BMD. V retrospektivní kohortové studii stanovení trabekulárního kostního skóre TBS bederní páteře u žen s diabetem identifikovalo více žen s prodělanou zlomeninou než stanovení

BMD. TBS bederní páteře je citlivější při identifikaci žen po menopauze s diabetem se zvýšeným rizikem zlomeniny, u nichž je BMD je paradoxně zvýšeno. TBS bederní páteře identifikuje lépe osteoporotické zlomeniny u pacientů s DM a zachycuje větší část diabetiků s rizikem zlomenin než BMD. Kombinované vyšetření BMD a TBS zlepšuje predikci vzniku zlomenin v diabetické populaci [37]. Ve studiích byla využita také modifikace magnetické rezonance micro-MRI zobrazení, která prokázala alteraci kostní mikroarchitektury trabekulární kosti tibie mladých žen se začátkem DM 1. typu v dětství [38].

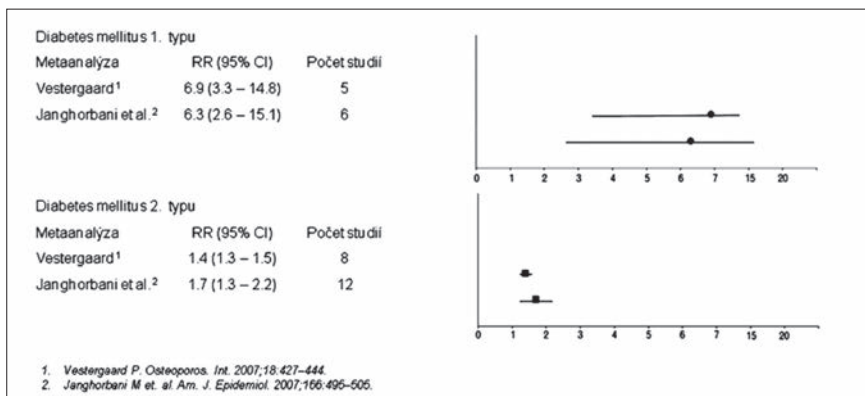
Změny kostní remodelace u diabetiků

Diabetická osteopatie je charakteristická celkovým snížením kostního obrátu, s převahou útlumu novotvorby kosti. Tato skutečnost je dokumentovaná především v pracích zabývajících se stanovením biochemických markerů kostní remodelace, které jsou u osob s diabetem při porovnání s nediabetiky většinou sníženy [39–42]. U DM 2. typu jsou nacházeny snížené biochemické ukazatele novotvorby kosti (specifické kostní alkalické fosfatázy, osteokalcinu), ale také nižší hladiny ukazatelů kostní resorpce (např. karboxyterminální peptid kolagenu typu 1) [43]. Nedeakarboxylovatelná forma osteokalcinu zřejmě ovlivňuje také glukózovou homeostázu, ale její přesná role není u člověka plně objasněna a většina poznatků pochází z prací na zvířatech [44]. Snížení osteokalcinu a současné snížení parathormonu u postmenopauzálních žen s DM 2. typu bylo spojeno s vyšším rizikem zlomeniny obratlů [45]. Histomorfometricky byla porucha kostí novotvorby prokázána u myši se streptozocinem indukovaným DM [46], stejně tak byl prokázán úbytek trabekulární kosti a snížení pevnosti kosti u kry s diabetem [47]. Velmi málo prací se zabývalo histomorfometrickým vyšetřením kostí u pacientů s DM. Histomorfometrická data u 6 diabetiků s DM 2. typu a 2 mužů s DM 1. typu odpovídala snížené kostní remodelaci [48]. Další studie s malým počtem vyšetřených diabetiků histomorfometricky potvrdila útlum kostní remodelace [49], další však tento náleznepotvrdily [50,51].

Významná role v patogenezi osteoporózy u DM 2. typu byla nedávno přiřazena sklerostinu. Sklerostin je produkt inhibující anabolickou Wnt signální cestu osteogeneze, jeho produkce je inhibována estrogeny a parathormonem. Cirkulující hladiny sklerostinu jsou u DM 2. typu zvýšeny, zatímco u DM 1. typu se od kontrolní skupiny nediabetiků nelišily [52]. Zajímavým poznatkem je fakt, že u DM 1. a 2. typu nebyl pozorován inhibiční efekt PTH na produkci sklerostinu popsáný u nediabetické populace [52,53]. Hladina sklerostinu koreluje u postmenopauzálních žen s DM 2. typu s výskytem vertebrálních zlomenin [54]. Hladina sklerostinu u DM 1. a 2. typu pozitivně korelovala s dobou trvání onemocnění, s hladinou glykovaného

Obr.

Diabetes mellitus 1. a 2. typu a riziko zlomeniny krčku stehenní kosti metaanalýzy kohortových studií a studií případů a kontrol



hemoglobinu a negativně s některými biomarkery kostního obrátu [56]. Zvýšené hladiny sklerostinu byly nalezeny u pacientů s DM 2. typu s vyššími hodnotami BMD, s prodělanými zlomeninami obratlů a aterosklerotickým postižením (abnormální tloušťkou intimy-medie, s nálezem karotických plátů a aortálních kalcifikací) [57]. Podání protilátek neutralizujících efekt sklerostinu v animálním modelu u krys bylo schopno zabránit negativním dopadům DM 2. typu na skelet [58]. Romosozumab, monoklonální protilátka inhibující efekt sklerostinu, je nyní v III. fázi klinického zkoušení v léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen a v budoucnu by mohla být vhodným lékem v léčbě osteoporózy rovněž u nemocných DM 2. typu [59].

Identifikace nemocných DM s vysokým rizikem zlomeniny

DM 1. a 2. typu je nezávislým rizikovým faktorem pro nízkooenergetické zlomeniny. Zvýšené riziko zlomenin souvisí s nálezem snížených hodnot kostního minerálu u DM 1. typu, skutečné riziko zlomenin u DM 1. typu je však vyšší než jeho odhad z hodnot BMD. U DM 2. typu jsou hodnoty BMD normální nebo i zvýšené, proto hraje densitometrické vyšetření k identifikaci nemocných se zvýšeným rizikem zlomeniny omezené pouze omezenou roli. Periferní CT s vysokým rozlišením (HpQCT) prokazuje u pacientů s mikrovaskulárními komplikacemi zvýšenou kortikální porozitu, ale jde o metodu výzkumnou poskytující důležité poznatky o patofyziologii diabetické osteopatie, její širší zavedení do praxe však zatím možné není. Trabekulární kostní skóre (TBS) v oblasti bederní páteře je slibnou metodou, která v kombinaci s klasickou kostní densitometrií může poskytnout další informace týkající se rizika zlomenin [60]. Rizikové faktory osteoporotických zlomenin jsou diabetiků stejné jako v obecné populaci. DM 1. typu je zahrnut jako rizikový faktor zlomenin v nástroji pro odhad absolutního rizika zlomeniny FRAX v sekci sekundární osteoporóza. DM 2. typu však v kalkulaci odhadu absolutního rizika FRAX zahrnut není, proto je riziko zlomeniny odhadované pomocí tohoto nástroje podhodnoceno [61,62]. V současné době se jako vysoce rizikové jeví pacienti s diabetem a anamnézou prodělané nízkooenergetické zlomeniny (zvláště kyčle nebo obratlových těl), nebo ti, kteří mají hodnoty T-skóre v pásmu osteoporózy dle definice WHO.

Léčba osteoporózy u diabetes mellitus

Stejně jako v případě ostatních komplikací diabetu je na místě snaha o co nejlepší kompenzaci choroby, ačkoliv chybí přesvědčivá data, že by adekvátně vedená léčba snižovala riziko zlomenin. Existují však přesvědčivé důkazy o tom, že hyperglykemie zhoršuje funkci osteoblastů [63]. Špatná kompenzace diabetu zhoršuje odpověď osteoblastů a osteoklastů na 1,25 (OH)₂ vitamín D u DM 2. typu [64]. Špatná kontrola DM 1. typu u žen je spojena s nižšími hodnotami BMD především u krčku stehenní kosti, s nízkými hodnotami markerů osteogeneze (osteokalcin), ale s normálními markery osteoresorpce (N-telopeptid), což vede k negativní kostní bilanci [65]. Zlepšení kompenzace diabetu vede ke

zvýšení markerů kostního obrátu (jak osteoresorpce, tak novotvorby) u žen i mužů s DM, zřejmě zprostředkovaně cestou zvýšení hladiny inzulínu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1) [66]. Zlepšení kompenzace špatně kontrolovaného DM 2. vede ke zvýšení hladiny osteokalcinu a poklesu markerů osteoresorpce [67]. Z obecných principů léčby osteoporózy jsou na prvním místě indikována nefarmakologická opatření, pravidelná pohybová aktivita a prevence pádu. Základem farmakoterapie je zajištění adekvátního příjmu kalcia (1 000–1 200 mg/den) a vitamínu D (800–1 000 IU/den). Existuje jen několik málo prací zabývajících se problematikou léčby osteoporózy u diabetiků [68–73]. V léčbě osteoporózy u diabetiků nemáme k dispozici vědecky podložená data dokazující snížení rizika zlomenin u této konkrétní populace. Léčba bisfosfonáty zvyšuje BMD u diabetiků ve stejném rozsahu jako nediabetiků. Ve studii FIT (Fracture Intervention Trial) nebyl pozorován rozdíl mezi diabetiky a nediabetiky při hodnocení změn BMD při podávání alendronátu [70]. Léčba alendronátem po dobu 3 let u starších žen s diabetem 2. typu vedla ke vzestupu BMD o 6,6 % v bederní páteři a k vzestupu BMD o 2,4 % v oblasti kyčle [71]. Jiná práce popsala zpomalení úbytku kostní hmoty v oblasti distálního předloktí a významné snížení markerů osteoresorpce při léčbě alendronátem u postmenopauzálních žen s diabetem 2. typu [72]. Jiní autoři však vzestup BMD u žen s DM 2. typu po menopauze léčebných bisfosfonáty po dobu téměř 5 let neprokázali [73]. Dlouhodobé účinky bisfosfonátů na densitu kostního minerálu a na pevnosti kostí nebyly u DM 1. typu zkoumány. V studii MORE bylo při léčbě raloxifenem pozorováno snížení rizika zlomenin diabetiků srovnatelné s nediabetiky. Sledování efektu anabolických preparátů jako jsou analoga PTH a monoklonální protilátky proti sklerostinu je zatím omezeno pouze na zvířecí modely s diabetem. Nezodpovězená tak zůstává otázka, zda je u diabetiků výhodnější léčba osteoanabolická či léčba antiresorpční s přihlédnutím k mechanismu úbytku kostní hmoty [74,75].

Závěr

Diabetes mellitus je onemocnění, které vede k chronickým komplikacím, k nimž patří i diabetická osteopatie. Zvýšený výskyt zlomenin při srovnání s nediabetickou populací je pozorován především u DM 1. typu, hodnoty BMD jsou u diabetiků 1. typu sníženy, především v důsledku chybění anabolického vlivu inzulínu. U pacientů s DM 2. typu je riziko zlomenin zvýšeno také, přestože hodnoty BMD jsou při srovnání se zdravou populací stejné nebo vyšší. Celkový útlum kostní remodelace, poruchy kostní mikroarchitektoniky jsou schopny vysvětlit zvýšenou fragilitu kostí. Možnosti identifikace nemocných se zvýšeným rizikem zlomeniny jsou především u DM 2. typu omezené. Snaha o dosažení co nejlepší kontroly diabetu je obzvláště důležitá z důvodu prevence mikrovaskulárních komplikací diabetu (retinopatie, neuropatie), které mohou vést ke zvýšení rizika pádu a následně k vzniku zlomeniny. Pro použití klasických antiresorpčních i osteoanabolických léků v této specifické indikaci nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje, účinnostní data jsou převzata s post-hoc analýz registračních studií u postmenopauzální osteoporózy. V bu-

doucnu by měly být provedeny studie, které by cíleně hodnotily ovlivnění rizika zlomenin při léčbě osteoporózy u DM 1. a 2. typu.

Literatura

- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D and T. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–795.
- Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:1–10.
- Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1988;210–216.
- Forsén L, Meyer HE, Midthjell K, and Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999;42:920–925.
- Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective Study of Diabetes and Risk of Hip Fracture: The Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2006; 29:1573–1578.
- Bonds DE, Larson JC, Schwartz A V, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3404–3410.
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18: 427–444.
- Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166: 495–505.
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 2009;24:702–709.
- Rakel A, Sheehy O, Rahme E, Leloir J. Does diabetes increase the risk for fractures after solid organ transplantation? A nested case-control study. *J Bone Miner Res* 2007;22:1878–1884.
- Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest* Kemink, S. A. Division of Endocrinology, University Hospital Nijmegen, The Netherlands.; 2000;23:295–303.
- Dooms L, Bouillon R, Ravltssin E. Influence of Age, Sex, and Insulin on Osteoblast Function: Osteoblast Dysfunction in Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1194–1202.
- Weber G, Beccaria L, de' Angelis M, Mora S, Galli L, Cazzuffi M et al. Bone mass in young patients with type I diabetes. *Bone Miner* 1990;8:23–30.
- Compston JE, Smith EM, Matthews C, Schofield P. Whole body composition and regional bone mass in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:289–293.
- Mastrandrea LD, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Hovey KM, Clark A, Quattrin T. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care* 2008;31:1729–1735.
- Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: A meta-Analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* 2012;27:319–332.
- Majima T, Komatsu Y, Yamada T, Koike Y, Shigemoto M, Takagi C, Hatanaka I, Nakao K. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int* 2005;16:907–913.
- Shan PF, Wu XP, Zhang H, Cao XZ, Yuan LQ, Liao EY. Age-related boneminerale density, osteoporosis rate and risk of vertebral fracture in mainland Chinese women with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2011;34:190–196.
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Bone mineral density is not sensitive enough to assess the risk of vertebral fractures in type 2 diabetic women. *Calcif Tissue Int* 2007;80:353–358.
- Hamann C, Kirschner S, Günther K-P, Hofbauer LC. Bone, sweet bone—osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol Nature Publishing Group*; 2012;8:297–305. 21. Khalil N, Sutton-Tyrrell K, Strotmeyer ES, Greendale G a., Vuga M, Selzer F et al. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: A cohort study. *Osteoporos Int* 2011;22:1367–1376.
- Schwartz AV, Ewing SK, Porzig AM, McCulloch CE, Resnick HE, Hillier T et al. Diabetes and change in bone mineral density at the hip, calcaneus, spine, and radius in older women. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:1–9.
- Hamilton EJ, Rakic V, Davis W, Paul Chubb S, Kamber N, Prince RL et al. A five-year prospective study of bone mineral density in men and women with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Acta Diabetol* 2012;49:153–158.
- Vasilkova O, Mokhort T, Sanec I, Sharshakova T, Hayashida N, Takamura N. Testosterone is an independent determinant of bone mineral density in men with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:99–103.
- Hadjidakis DI, Androulakis II, Mylonakis AM, Sfakianakis ME, Raptis E, Papaefstathiou G et al. Diabetes in postmenopause: different influence on bone mass according to age and disease duration. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117:199–204.
- Di Somma C, Rubino M, Faggiano A et al. Spinal deformity index in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2013;43:651–658.
- Anaforoglu I, Nar-Demirer A, Bascil-Tutuncu N, Ertorer ME. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes. *J Diabetes Complic* 2009;23:12–17.
- Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1084–1091.
- Schaffler MB, Burr DB. Stiffness of compact bone: effects of porosity and density. *J Biomech* 1988;21:13–16.
- Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? *Bone* 2007;41:308–317.
- Holzer G, von Skrbensky G, Holzer LA, Pichl W. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. *J Bone Miner Res* 2009;24:468–474.
- MacNeil JA, Boyd SK. Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys* 2007; 29:1096–1105.
- Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP et al. Increased cortical porosity in Type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res*;28: 313–324.
- Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, Jørgensen NR, Hermann AP, Henriksen JE, Brixen K. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease. *Eur J Endocrinol* 2015;174:115–124.
- Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5045–5055.
- Shanbhogue VV, Hansen S, Jørgensen NR, Brixen K, Gravholt CH. Bone Geometry, Volumetric Density, Microarchitecture, and Estimated Bone Strength Assessed by HR-pQCT in Klinefelter Syndrome. *J Bone Miner Res* 2014;29: 2474–2482.
- Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:602–609.
- Abdalahman N, McComb C, Foster JE, McLean J, Lindsay RS, McClure J et al. Deficits in Trabecular Bone Microarchitecture in Young Women With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res* 2015;30:1386–1393.
- Rakel A, Sheehy O, Rahme E, LeLorier J. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34:193–205.
- Oz SG, Guven GS, Kilicarslan A, Calik N, Beyazit Y, Sozen T. Evaluation of bone metabolism and bone mass in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Natl Med Assoc* 2006;98:1598–1604.
- Dobnig H, Piswanger-Solkner JC, Roth M, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, Maier E, Maritschnegg P, Sieberer C, Fahrleitner-Pammer A. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3355–3363.
- Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995;44:775–782.
- Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, Obrant KJ. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2005;16:1506–1512.
- Clemens TL, Karsenty G. The osteoblast: An insulin target cell controlling glucose homeostasis. *J. Bone Miner Res* 2011;26:677–680.
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1277–1284.
- Verhaeghe J, Visser WJ, Einhorn TA, Bouillon R. Osteoporosis and diabetes: Lessons from the diabetic BB rat. *Horm Res* 1990; 34:245–248.
- Silva MJ, Brodt MD, Lynch MA, McKenzie JA, Tanouve KM, Nyman JS, Wang X. Type 1 diabetes in young rats leads to progressive trabecular bone loss, cessation of cortical bone growth, and diminished whole bone strength and fatigue life. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1618–1627.
- Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995;44:775–782.
- Bouillon R. Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int* 1991 49:155–160.
- McNair P. Bone mineral metabolism in human type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1988 35:109–121.
- Armas LAG, Akhter MP, Drincic A, Recker RR. Trabecular bone histomorphometry in humans with Type 1 Diabetes Mellitus. *Bone* 2012;50:91–96.
- Gennari L, Merlotti D, Valenti R, Ceccarelli E, Ruvio M, Pietrini MG, Capodarca C, Franci MB, Campagna MS, Calabro A, Cataldo D, Stolkakis K, Dotta F, Nuti R. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1737–1744.
- Gaudio A, Privitera F, Battaglia K, Torrisi V, Sidoti MH, Pulvirenti I, et al. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3744–3750.
- Ardawi MS, Akhtar DH, Alshaikh A et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone* 2013;56:355–362.
- Gennari L, Merlotti D, Valenti R, Ceccarelli R, Ruvio M, Pietrini MG, et al. Circulating sclerostin levels in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1737–1744.

56. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4030–4037.
57. Morales-Santana S, Garcia-Fontana B, Garcia-Martin A, RozasMoreno P, Garcia-Salced JA, Reyes-Garcia R, et al. Atherosclerotic disease in type 2 diabetes is associated with an increase in sclerostin levels. *Diabetes Care* 2013;36:1667–1674.
58. Hamann C, Rauner M, Höhna Y et al. Sclerostin antibody treatment improves bone mass, bone strength, and bone defect regeneration in rats with type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2013;28:627–638.
59. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Romosozumab. ClinicalTrials.gov A service of the US National Institutes of Health. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=romosozumab&Search=Search>. Accessed February 11, 2015.
60. Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2004;53:261–268.
61. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305: 2184–2192.
62. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012;27:301–308.
63. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res* 2012;27:2231–2237.
64. Inaba M, Terada M, Koyama H, et al. Influence of high glucose on 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced effect on human osteoblast-like MG-63 cells. *Journal of Bone and Mineral Research* 1995;10:1050–1056.
65. Inaba M, Nishizawa Y, Mita K et al. Poor glycemic control impairs the response of biochemical parameters of bone formation and resorption to exogenous 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in Patients with Type 2 Diabetes. *Osteoporosis International* 1999;9:525–531.
66. Danielson KK, Elliott ME, LeCaire T, Binkley, Palta M. Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with Type 1 Diabetes. *Osteoporosis International* 2009;20:923–933.
67. Rosato MT, Schneider SH, Shapses SA. Bone turnover and insulinlike growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Calcified Tissue International* 1998;63:107–111.
68. Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:2915–2920.
69. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis International* 2010;21:1151–1154.
70. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013;29:305–313.
71. Murphy MG, Weiss S, McClung M, Schnitzer T, Cerchio K, Connor J et al. Effect of alendronate and MK-677 (a growth hormone secretagogue), individually and in combination, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1116–1125.
72. Keegan TH, Schwartz A V, Bauer DC, Sellmeyer DE, Kelsey JL. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care* 2004;27: 1547–1553.
73. Ikeda T. Long-Term Effect of Alendronate on Bone Mineral Density in Postmenopausal Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab* 2012;01:2–5.
74. Dagdelen S, Sener D, Bayraktar M. Influence of type 2 diabetes mellitus on bone mineral density response to bisphosphonates in late postmenopausal osteoporosis. *Adv Ther* 2007;24:1314–1320.
75. Hamann C, Rauner M, Höhna Y, Bernhardt R, Mettelsiefen J, Goettsch C, Günther KP, Stolina M, Han CY, Asuncion FJ, Ominsky MS, Hofbauer LC. Sclerostin antibody treatment improves bone mass, bone strength, and bone defect regeneration in rats with type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2013;28: 627–638.

Regeneration of the long bone after implantation into its defect of osteoplastic material «Cerabone®»

A. KORENKOV

Sumy State University, Department of Human Anatomy, Sumy, Ukraine

SOUHRN

Korenkov A.:

SUMMARY

Korenkov A.: **Regeneration of the long bone after implantation into its defect of osteoplastic material «Cerabone®»**

Objective: This work is aimed at the morphological study of the dynamics of healing of compact bone tissue defects after implantation into its cavity of «Cerabone®».

Materials and Methods: The experiment was conducted on 24 Wistar rats. In the middle third of the femoral diaphysis we created perforated defect to the medullary canal in the diameter of 2.5 mm, into which the osteoplastic material «Cerabone®» was implanted. Fragments of the injured bones were examined on the 60th and the 120th day with the methods of light microscopy with morphometry and scanning electron microscopy.

Results: The experimental study found that osteoplastic material «Cerabone®» in the area of the defect does not cause any inflammatory reaction, and adjacent to the site of implantation maternal bone there are lacunae with typical osteocytes. In the area of the defect lamellar bone tissue with a high content of osteoblasts and osteocytes was formed directly on the surface of «Cerabone®». The number of test material in the area of its implantation within the duration of the experiment remained almost unchanged.

Conclusions: Osteoplastic material «Cerabone®» in the area of compact bone tissue defect shows high biocompatibility, osteoconductive properties and ensures the stability of defect volume due to the good integration with bone tissue and absence of significant signs of resorption throughout the period of the experiment.

Keywords: bone, hydroxyapatite, reparative osteogenesis.

Osteologický bulletin 2016;21(1):24–2

Adresa: assistant MD. Alexsey Korenkov, PhD, Sumy State University, Department of Human Anatomy 2, Rymasko-Korsakova Ost., Sumy, 40007, Ukraine, e-mail: korenkov-alexsey@mail.ru

Došlo do redakce: 5. 1. 2016

Přijato k tisku: 20. 6. 2016

Introduction

One of the major problems faced by podiatrist in their practice is the tissue regeneration in the area of bone defects, which determines the need to find tools that would ensure their complete healing. [1]. Transplantation of the bone tissue to replace bone defects has a long history, during which there has been achieved considerable success.

However, because of the high incidence of complications that may arise after such operations, the interest in the calcium-phosphate osteoplastic materials has increased in recent years [2]. The similarity of the chemical structure of such materials to bone tissue and relative inertness to biological tissues make it possible to widely use these to replace the lost bone tissue [3,4].

Osteoplastic drug from the bovine bone «Cerabone®» appeared on the market since January 2002. For this time it has demonstrated relatively high safety as to allergic reactions, bovine spongiform encephalopathy and other infections. This due to the fact that in the course of its production it is subjected to deproteinization by calcination at a temperature of 1 200 °C [5]. «Cerabone®» and other drugs based on bovine hydroxyapatite proved themselves as osteoplastic materials that are well integrated into the newly formed bone tissue [6,7] and provide excellent long-term stability of the defect volume because of the very slow resorption [8,9]. However, studies, on the basis of which the above facts were received, were held at the cancellous bone, and information on the impact of osteoplastic material «Cerabone®» on the dynamics of the healing of the defect of compact bone tissue in the scientific literature has not been found. Most studies, devoted to the studies of the «Cerabone®», are concerned with morphological studies, which lack morphometric characteristics of histological preparations and microscopic, especially the electron-microscopic characteristics of the tissue-specific structures of regenerate. Therefore the aim of our study was to investigate the healing process of the compact bone tissue defect after implantation of osteoplastic material «Cerabone®» using histological, morphometric and electron microscopic techniques.

Materials and Methods

The experiment was performed on 24 white Wistar rats eight months of age with a mean mass of 250 ± 10 g. All procedures were agreed with the Commission on Biomedical Ethics of Sumy State University (Minutes 4/13 of 05.18.2015). The study protocol was in accordance with the provisions „European Community Directive of 24 November 1986 on the maintenance and use of laboratory animals for research purposes“. Before surgery, animals were initially injected with 0.6 mg of acepromazine (2.5 mg per 1 kg body weight of rat), and in 5 minutes 18 mg of ketamine (75 mg per 1 kg of rat weight). After the introduction of the animals in anesthesia, we drilled, under aseptic conditions, the defect to the medullary canal with the diameter of 2.5 mm, this in the middle third of the femoral shaft, using a portable drill with a spherical cutter at low speed with cooling, and without rigid fixation, we filled it with the osteoplastic material «Cerabone®» (Botiss, Germany registration number 2012/12810 FES). It is a natural hydroxyapatite of spongy substance of the tubular bones of cows in the form of granules (2 mm, Ca/P-1.67), which have a three-dimensional pore structure (pore size is 200–350 microns) rough and hydrophilic surface (Fig. 1) [10]. In addition, 1 g of «Cerabone» contains about 1 mg of bone morphogenetic protein-2, with the regulatory action of which the adequacy of osteogenesis, osteogenic differentiation of precursor cells into osteoblasts is associated [11].

Before the implantation the granules of «Cerabone®» were moistened in own blood of a rat, which was taken from the tail vein to fill the pores and remove residues of air from the material and also to provide more plastic consistency of the material. After entering into the bone defect of osteoplastic material, the wound was tightly stitched with silk

thread through all layers of soft cover, the seam was treated with 3% alcohol solution of iodine. Then, during the next 3 days after operation for prevention of septic complications the after-operation seam was treated with an alcohol solution of iodine, and for analgesia ketorolac was injected intramuscularly at a dose of 0.6 mg 2 times a day.

After 60 and 120 days after surgery the animals were taken out of the experiment by decapitation under deep ether anesthesia with further research of the injured bones by the methods of light (with morphometry) and scanning electron

Figure 1
The microstructure of osteoplastic material «Cerabone®». One can see the pores ranging in size from 67 to 323 microns.
Electronic scanning image. X 120 magnification

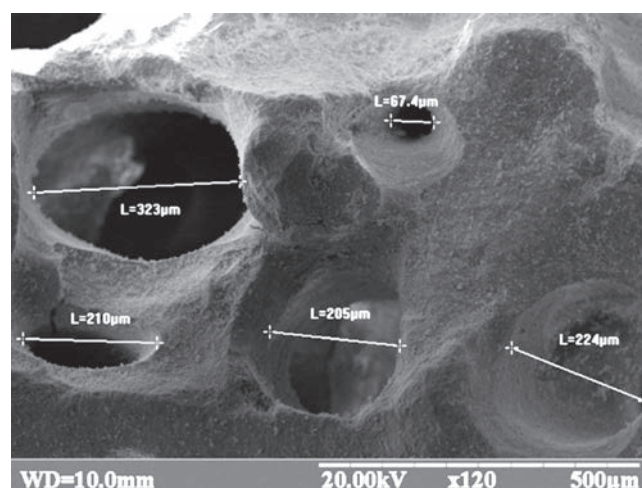
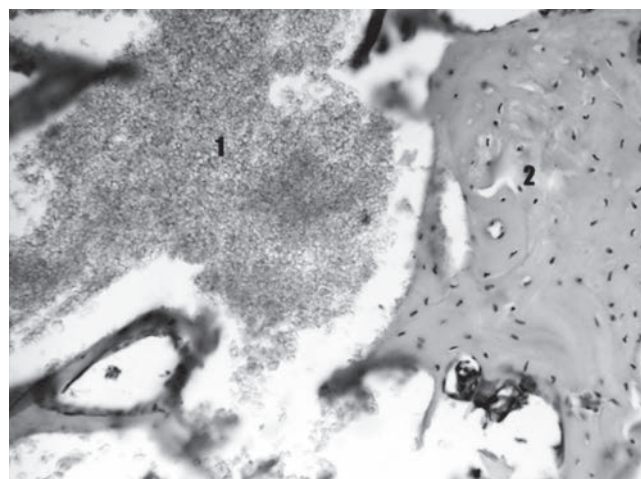


Figure 2
The area of the femur defect of a rat on the 60th day after the implantation of «Cerabone®». Remains of osteoplastic material (1) integrated into lamellar bone tissue of the regenerate (2). Haematoxylin and Eosin staining. X 200 magnification



microscopy, which was performed on the electron microscope „REM 106-I“. Histological cuts stained with hematoxylin and eosin, were analyzed in light microscope «OLYMPUS», photographed with a digital camera. Morphometric analysis was performed using image processing program „Video-Test“ and „Video-Size“ [12]: we determined in the area of the defect the relative percentage of bone tissue and remnants of osteoplastic material as the ratio of the area of these components (%) to the total area of the site

of the defect (100 %). In addition, we investigated the state of the structure of the adjacent to the site of implantation maternal bone in order to establish or refute postoperative complications due to the presence or absence of signs of necrobiosis and necrosis of osteocytes [13]. The obtained values were processed statistically calculating the mean value (M) and standard error (SE). The significance of differences between comparable indicators was evaluated using Student t-test with the use of statistical computer program MS Excel XP. The differences were considered significant at $p < 0.05$ [14].

Figure 3

The area of the femur defect of rat on the 60th day after the implantation of «Cerabone®». Secondary osteoblasts (1) and osteocytes (2) in the bone tissue, which was formed directly on the surface of osteoplastic material. Electronic scanning image. X 3000 magnification

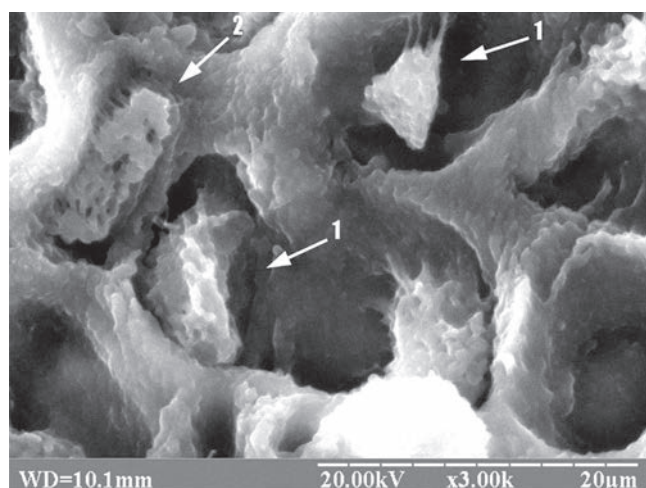
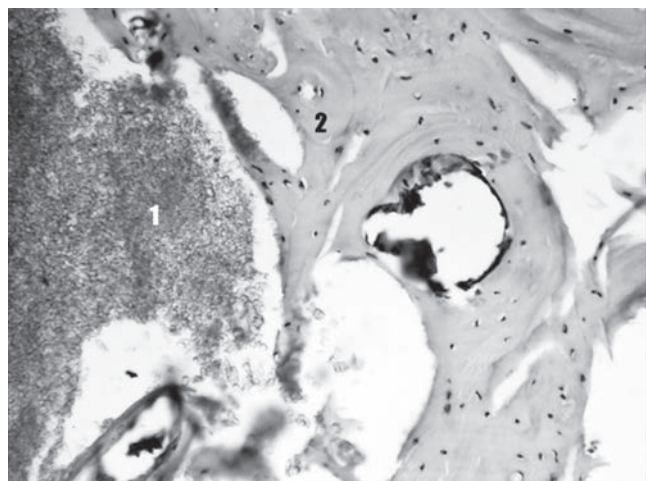


Figure 4

The area of the femur defect of a rat on the 120th day after the implantation of «Cerabone®». Remains of osteoplastic material (1) integrated into lamellar bone tissue of the regenerate (2). Haematoxylin and Eosin staining. X 200 magnification



Results

On the 60th day of the experiment the site of the defect without evidence of inflammation was filled with newly-formed bone tissue of regenerate and integrated into its structure remains of «Cerabone®». Here, osteoplastic material and bone tissue occupied $40.81 \pm 1.69\%$ and $59.19 \pm 1.69\%$ of the total area of the defect, respectively. At the time of observation the connective tissue in the area of the defect was not detected, and the bone tissue of the regenerate had a lamellar structure and contained in its composition secondary osteoblasts and osteocytes (Fig. 3). The formation of bone tissue with the generated osteons occurred directly on the outer surface of the «Cerabone®», but inside the remnants of the implanted material osteogenic cells and foci of osteogenesis were not found. As part of the parent bone adjacent to the implant site of «Cerabone®» there were observed typical osteocytes with long spikes.

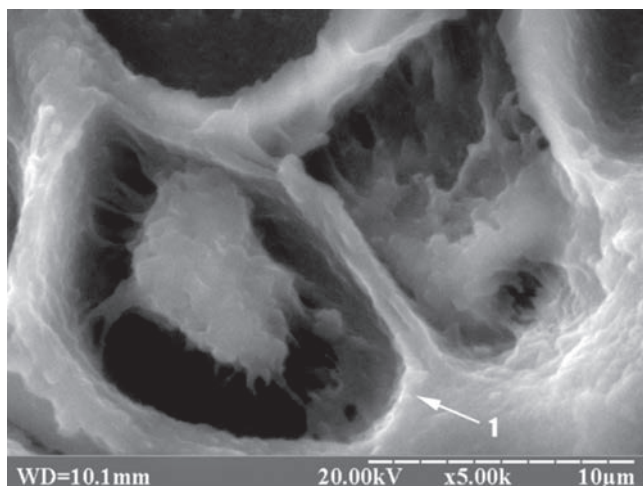
On the 120th day of the experiment a significant portion of the defect was occupied by the remains of osteoplastic material «Cerabone®», which after hematoxylin-eosin staining had a greenish color and were fully integrated into the newly formed bone tissue of regenerate (Fig. 4). The latter was formed directly on the outer surface of the implant, had a lamellar structure and contained in its composition a significant amount of secondary osteoblasts and osteocytes (Fig. 5). In this case, inside the residues of osteoplastic material as on the 60th day of the experiment, there were found neither osteogenic cells nor osteogenic foci. The area, which was in the area of the defect occupied by the osteoplastic material was $38.78 \pm 1.48\%$, while area occupied by bone tissue was $61.22 \pm 1.48\%$. This was insignificantly less ($p > 0.05$) in the first and greater ($p < 0.05$) in the second case compared with the previous period of observation. Signs of inflammation in the area of implantation of osteoplastic material «Cerabone®» were not found, and in structure of the parent bone, as in the previous observation period, there were typical osteocytes.

Discussion

The performed study found that the osteoplastic material «Cerabone®» has high biocompatibility, as evidenced by the absence of inflammatory reaction in the area of the defect and the presence of parent bone of lacunae with typical osteocytes adjacent to the site of implantation. Furthermore, «Cerabone®» in the area of the defect showed osteoconductive properties, and also good integration with the bone tis-

Figure 5

The area of the femur defect of a rat on the 120th day after the implantation of «Cerabone®». Osteocytes in a lacuna of bone tissue of regenerate, which is formed directly on the surface of osteoplastic material. Electronic scanning image. X 5000 magnification



sue of regenerate as evidenced by tissue growth directly on the outer surface of osteoplastic material. In this case, at 60–120th day after implantation of «Cerabone®» the newly formed bone tissue was mature as evidenced by formed osteons and also typical secondary osteoblasts and osteocytes in its composition. It should also be noted that throughout the whole period of the experiment the number of osteoplastic material «Cerabone®» in the area of its implantation remained almost unchanged. Research work of other authors report on a slow resorption of osteoplastic materials from bovine bone, but it has been so far demonstrated on the cancellous bones and jaws. Mordenfeld et. al. and Sartori et. al. [15, 16] discovered the remains of osteoplastic material in the upper jaw of people in 10–11 years after its implantation. At the same time using histological and morphometric analysis they showed that the rate of resorption of the implant and its replacement by a newly formed bone tissue is 3.55 % per month in the first two years and 0.58 % in subsequent years. In our study, we did not observe any reliable signs of resorption of «Cerabone®» in the defect of diaphysis of the femoral shaft of rats. This fact was confirmed by measuring the residual area of osteoplastic material that between the 60th (40.81 ± 1.69 %) and 120th

(38.78 ± 1.48 %) day almost did not change, which enabled using «Cerabone®» to ensure the stability of volume of the defect throughout the period of the experiment.

Conclusions

Thus, osteoplastic material «Cerabone®» in the area of the compact bone tissue defect shows a high biocompatibility, osteoconductive properties and ensures the stability of the volume of the defect due to the good integration with bone tissue of regenerate and the absence of reliable evidence of resorption on the whole period of the experiment.

References

1. Zacepin ST. Bone pathology of adults. Guide for physicians. Medicine. Russia, Moscow 2001; p 450.
2. Germanov VG, Kovalersky GM, Cherkashena ZA, Semenov VA. Osteoplastic surgery: From bone transplant to the modern biocomposite materials. Medical Assistance Available 2006;4:16–19.
3. Barinov SM, Komlev VS. Bioceramics based on calcium phosphates. Nauka. Russia, Moscow 2005; p 308.
4. Pankratov AS, Lekishvili MV, Kopetsky IS. Bone grafting in dentistry and maxillofacial surgery. Osteoplastic materials: A Guide for Physicians. BINOM. Russia, Moscow 2011; p 272.
5. Murugan R, Panduranga K, Sampath Kumar RAO, Sampath Kumar TS. Heat-deproteinized xenogeneic bone from slaughterhouse waste: Physico-chemical properties. Bull Mater Sci 2003;26(5):523–528.
6. Artzi Z, Wasersprung N, Weinreb M, Steigmann M, Prasad HS, Tsesis I. Effect of guided tissue regeneration on newly formed bone and cementum in periapical tissue healing after Endodontic Surgery: an in vivo study in the cat. J Endod 2012;38(2):163–169.
7. Rothamel D, Schwarz F, Smeets R, Happe A, Fienitz T, Mazor Z, Zöller J. Sinus floor elevation using a sintered, natural bone mineral – A histological case report study. J Dent Implant 2011;27(1):60–70.
8. Huber FX, Berger I, McArthur N, Huber C, Kock HP, Hillmeier J, Meeder PJ. Evaluation of a novel nanocrystalline hydroxyapatite paste and a solid hydroxyapatite ceramic for the treatment of critical size bone defects (CSD) in rabbits. J Mater Sci 2008;19(1):33–38.
9. Riachi F, Naaman N, Tabarani C, Aboelsaad N, Aboushelib MN, Berberi A, Salameh Z. Influence of material properties on rate of resorption of two bone graft materials after sinus lift using radiographic assessment. International Journal of Dentistry 2012;2012:1–7.
10. Tadic D, Eppele M. A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. Biomaterials 2004;25:987–994.
11. Seidel P, Dingeldein E. Cerabone® – eine Spongiosa-Keramik bovinen Ursprungs. Materialwissenschaft und Werkstofftechnik 2004;35(4):208–212.
12. Sarkisov DS, Perov YL. The microscopic technique. Medicine. Russia, Moscow 1996; p 542.
13. Grigorian AS, Toporkova AK. Problems of integration of implants in bone tissue (theoretical aspects). Technosphere. Russia, Moscow 2007; p 128.
14. Lapach SN, Hubenko AV, Babich PN. Statistical methods in biomedical research using Excel. Morion. Ukraine, Kiev 2000; p 320.
15. Mordenfeld A, Hallman M, Johansson CB, Albrektsson T. Histological and histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone. Clin Oral Implants Res 2010;21(9):961–970.
16. Sartori S, Silvestri M, Forni F, Icaro Cornaglia A, Tesi P, Cattaneo V. Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. Clin Oral Implants Res 2003;14:369–372.

Ze světové literatury

Osteoporos Int. 2014 May;25(5):1455–64. doi: 10.1007/s00198-014-2628-2.

Prevalence of vertebral fractures and minor vertebral deformities evaluated by DXA-assisted vertebral fracture assessment (VFA) in a population-based study of postmenopausal women: the FRODOS study.

Kanterewicz E, Puigoriol E, García-Barrionuevo J, Del Rio L, Casellas M, Peris P; FRODOS Research Group.

U žen s postmenopauzální osteoporózou není mnoho populačních studií zaměřených na morfometrii obratlů pomocí VFA (vertebral fracture assessment).

Úvod: U postmenopauzálních žen je třeba získat odpovídající epidemiologická data o prevalenci zlomenin obratlů (VF). Lze k tomu využít rutinní denzitometrii asistovanou VFA. Autoři se zaměřili na získání informace o prevalenci VF a malých deformit obratlů v populační kohortě 2 968 postmenopauzálních žen ve věku 59–70 let.

Metodika: Účastnice podstoupily měření denzity kostního minerálu (BMD) a VFA. K definici VF byla užita McCloskeyho kritéria (výška obratle pod 3SD dle referenčních hodnot) potvrzená podle Genanta. Navíc se hodnotily také menší deformity obratlů (výška obratlového těla mezi –2 až –2,99 SD).

Výsledky: Ve sledované skupině činila prevalence VF 4,3 % a menší deformity obratlů byly zastiženy u 17 %. 48 % žen s VF mělo nízkou BMD, která u 42 % účastnic svědčila pro osteoporózu a osteopenii. Menší deformity obratlů mělo takřka 40 % žen s VF. Mnohočetná logistická regresní analýza ukázala, že s VF je významně spojen věk, předchozí zlomenina v anamnéze, osteoporotická hodnota BMD, užívání léků proti osteoporóze a současná terapie glukokortikoidy.

Závěry: Ačkoli VFA vyšetření prokázalo v dané kohortě prevalence VF menší než očekávanou, spojení tohoto nálezu s klinickými a denzitometrickými parametry je nepochybně užitečné k identifikaci žen, které jsou v riziku osteoporotické zlomeniny. Je to vhodné zejména pro dlouhodobé sledování. Vysoká prevalence menších deformit obratlů u nemocných s VF ukazuje na potřebu tyto deformity vyhledávat coby rizikový faktor příštích fraktur.

Osteoporos Int. 2014 May;25(5):1439–43. doi: 10.1007/s00198-014-2655-z.

The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group.

Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, Harris ST, Jan de Beur SM, Khosla S, Lane NE, Lindsay R, Nana AD, Orwoll ES, Saag K, Silverman S, Watts NB.

S osteoporózou je spojeno zvýšené riziko zlomenin. Autoři navrhují stále ponechat používání T-skóre jako jednoho ze způsobů určení diagnózy, ale doporučují, aby fraktura v oblasti kyčle, s osteopenií spojená zlomenina obratle,

proximálního humeru, pánve či některé zlomeniny předloktí nebo FRAX skóre s desetiletým rizikem fraktury ≥ 3 % (kyčel) či 20 % (jiná velká zlomenina) eventuálně také sloužily k diagnóze osteoporózy.

Úvod: Osteoporóza je u starších osob častou chorobou se sníženou mechanickou odolností kostní tkáně, která zvyšuje riziko zlomeniny. V USA je standardním kritériem pro diagnózu osteoporózy u postmenopauzálních žen a starších mužů T-skóre rovné nebo nižší než –2,5 v oblasti bederní páteře, krčku femuru nebo celkové kyčli.

Metodika: Pod vedením National Bone Health Alliance bylo 17 kliniků a vědeckých pracovníků pozváno k vytvoření pracovní skupiny, jež dostala pověření stanovit příslušné rozšíření kritérií k diagnostice osteoporózy.

Výsledky: Pracovní skupina doporučila, aby stanovení diagnózy osteoporózy proběhlo u postmenopauzálních žen a mužů nad 50 let, pokud mají zjevně zvýšené riziko fraktury do budoucna. To znamená užití T-skóre (je-li rovno nebo nižší než –2,5 na páteři či v oblasti kyčle) jako jedné z metod, ale také uznání diagnózy u jedinců, kteří utrpěli zlomeninu proximálního femuru, ať už podstoupili denzitometrii nebo ne. Dále u těch, kteří mají denzitometricky potvrzenou osteopenii a frakturu obratle, proximálního femuru, pánve nebo v některých případech i předloktí. Konečně, termín osteoporóza by měl charakterizovat stav jedinců se zvýšeným rizikem zlomeniny na základě algoritmu FRAX.

Závěry: Doufáme, že inovace 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí přinese nový přístup k problematice diagnostiky osteoporózy.

Plné znění textu je volně dostupné na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3988515/>.

Occup Environ Med. 2014 May;71(5):329–31. doi: 10.1136/oemed-2013-101967.

Exposure to heavy physical occupational activities during working life and bone mineral density at the hip at retirement age.

Walker-Bone K, D'Angelo S, Syddall HE, Palmer KT, Cooper C, Coggon D, Dennison EM.

Lidé se sedavým zaměstnáním mají vyšší riziko zlomeniny proximálního femuru. To je zase významně spojeno s nízkou denzitou kostního minerálu (BMD) měřenou v oblasti kyčle. Pro nárůst a udržení BMD je potřebná fyzická aktivita, ale vliv pracovní zátěže na kostní zdraví není dostatečně prozkoumán. Autoři se věnovali míře celoživotní fyzické aktivity a jejímu dopadu na BMD v oblasti kyčle.

Metodika: Byla zorganizována epidemiologická průřezová studie se zaměřením na vztahy mezi BMD v kyčli vyšetřenou v důchodovém věku a celoživotní fyzickou zátěží v zaměstnání (stoj/chůze ≥ 4 hod. denně; zvedání břemen ≥ 25 kg; zátěž prací vedoucí k pocení a manuální práce).

Výsledky: Celkové údaje o zátěži zaměstnáním se podařilo získat od 860 dospělých osob (488 mužů a 372 žen), kte-

ré odpracovaly nejméně 20 let. Jejich střední věk byl 65 let a mnozí z nich udávali těžkou fyzickou práci nadměrného trvání. Významný vztah mezi celkovou BMD v oblasti kyčle a ukazateli celoživotní fyzické aktivity v zaměstnání nalezen nebyl, a to ani u mužů ani u žen.

Závěry: Při odchodu na odpočinek není celoživotní kumulativní aktivita v zaměstnání spojena s BMD v oblasti kyčle. Nálezy ukazují, že pokud sedavá práce přispívá ke zvýšení rizika fraktury proximálního femuru, není pravděpodobné, že se tak děje mechanismem poklesu BMD v oblasti kyčle. Může jít o nepřímé účinky, třeba zvýšení rizika pádu.

Arch Gerontol Geriatr. 2014 Jul–Aug;59(1):78–82. doi:10.1016/j.archger.2014.03.010.

Prevalence of vitamin D inadequacy in European women aged over 80 years.

Bruyère O, Slomian J, Beaudart C, Buckinx F, Cavalier E, Gillain S, Petermans J, Reginster JY.

Nedostatečná saturace organismu vitamínem D je spojena se sekundární hyperparatyreózou, zvýšeným kostním obrátem a ztrátou kostní hmoty, což zvyšuje riziko fraktury. Cílem této studie bylo zjistit prevalenci snížené saturace vitamínem D u evropských žen starších 80 let. Autoři stanovili sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25OHD) u 8 532 evropských žen s osteoporózou či osteopenií, z nichž 1 984 bylo starších než 80 let. Na studii se podílely tyto státy: Francie, Belgie, Dánsko, Itálie, Polsko, Maďarsko, Velká Británie, Španělsko a Německo. Byly stanoveny dvě hranice nedostatku 25OHD: pod 75 nmol/l (30 ng/ml) a pod 50 nmol/l (20 ng/ml). Průměrný věk účastnic (SD) činil 83,4 (2,9) let, body mass index byl 25,0 (4,0) kg/m² a koncentrace 25OHD dosáhla 53,3 (26,7) nmol/l = 21,4 (10,7) ng/ml. Napříč evropskými státy bylo možno pozorovat statisticky významné rozdíly ($p < 0,0001$). Uvažujeme-li hranice 75 a 50 nmol/l, pak u žen nad 80 let vychází prevalence nedostatku vitamínu D v 80,9 % a ve 44,5 %, v tomto pořadí. U 397 žen (20,0 %), které dostávaly suplementaci vitamínu D s kalcie či bez něj, byla sérová koncentrace 25OHD významně vyšší než u ostatních pacientek – 65,2 (29,2) nmol/l, oproti 50,3 (25,2) nmol/l $p < 0,001$). Studie tak ukazuje na vysokou prevalenci nedostatku vitamínu D u evropských seniorek. V určitých státech může být tato prevalence i vyšší.

Ann Rheum Dis. 2014 Jun 1;73(6):1037–43. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205283.

Use of strontium ranelate and risk of acute coronary syndrome: cohort study.

Svanström H, Pasternak B, Hviid A.

Podle publikované analýzy studií s náhodným výběrem by mohlo při antiosteoporotické léčbě ranelátem stroncia existovat zvýšené riziko infarktu myokardu. Autoři provedli v Dánsku během let 2005–2011 národní kohortovou studii, aby zjistili riziko akutního koronárního syndromu mezi postmenopauzálními ženami léčenými stronciem ranelátem.

Metodika: Ve studii proběhly dvě analýzy. První zavazala nové pacientky užívající stroncium ranelát ($n = 1\,798$) nebo

jeden ze dvou bisfosfonátů, uznávaných v Dánsku jako terapií první linie (alendronát a risedronát, $n = 65\,236$). Druhá analýza se týkala nemocných zprvu léčených bisfosfonáty první linie, jež posléze přešly na stroncium ranelát ($n = 1\,219$) nebo ibandronát ($n = 2\,290$). Primárním výstupem byl akutní koronární syndrom (nestabilní angina pectoris nebo infarkt myokardu). Druhotně byla sledována mortalita z jakékoli příčiny. K určení relativního rizika byla užita Coxova regresní analýza s korekcí podle skóre rizikovosti choroby.

Výsledky: V porovnání s alendronátem či risedronátem užívání stroncia není spojeno se statisticky významným rizikem akutního koronárního syndromu (na 1 000 osob-roků činí míra výskytu 5,7 pro stroncium a 6,3 pro bisfosfonáty první linie, korigované relativní riziko činí 0,89; 95% interval spolehlivosti CI je 0,52 až 1,55). Podobný nález platí pro mortalitu (korigované relativní riziko 0,96; 95% CI 0,76–1,21). Ani při analýze skupiny žen, u kterých byla terapie změněna, nenalezli autoři spojitost mezi užíváním stroncia a akutním koronárním syndromem (na 1 000 osob-roků míra výskytu 9,9 pro stroncium, 9,9 pro ibandronát; korigované relativní riziko bylo 1,00; 95% CI 0,49 až 2,05). Podobný závěr platí pro mortalitu (korigované relativní riziko 1,45; 95% CI 0,95–2,21).

Závěr: Tato data z praxe nepotvrzují domněnku, že by užívání antiosteoporotické léčby stronciem ranelátem zvyšovalo riziko aktuálního koronárního syndromu.

Br J Nutr. 2014 Jul;112(1):55–60. doi: 10.1017/S0007114514000671

The effect of dried plum on serum levels of receptor activator of NF- κ B ligand, osteoprotegerin and sclerostin in osteopenic postmenopausal women: a randomised controlled trial.

Hooshmand S, Brisco JR, Arjmandi BH.

Ačkoli již několik studií prokázalo protektivní vliv sušených švestek na kostní tkáň, mechanismus tohoto působení zůstává nejasný. Podle posledních výzkumů regulují osteocyty kostní formaci pomocí tvorby sclerostinu a kostní resorpci prostřednictvím receptoru aktivátoru ligandu nukleárního faktoru kappa B (RANKL) a jeho inhibitoru osteoprotegerinu (OPG). Autoři měřili sérové koncentrace RANKL, OPG a sclerostinu u osteopenických postmenopauzálních žen ($n = 160$). Účastnice studie byly náhodně rozděleny do skupiny, která po dobu jednoho roku denně pojídala 100 g sušených švestek nebo do kontrolní skupiny, která dostávala 75 g sušených jablek. Ženy v obou skupinách současně užívaly 500 mg kalcia a 400 IU vitamínu D denně. Na začátku a na konci studie všechny účastnice podstoupily denzitometrické vyšetření (BMD) skeletu dvou-energií rtg absorpciometrií (bederní páteř, předloktí, kyčel a celotělová kostní denzita). Na počátku a po dvanácti měsících také byla všem odebrána krev na vyšetření laboratorních markerů.

Výsledky: V porovnání s kontrolní skupinou došlo u žen na sušených švestkách k významnému vzestupu BMD ulny a bederní páteře. RANKL se u nich zvýšil o 1,99 % (u kontrol o 18,33 %), OPG stoupá o 4,87 % (u kontrol pokles o 2,15 %) a koncentrace sclerostinu v séru poklesla o 1,12 % (u kontrol vzestup o 3,78 %). Přestože změny, vyjádřené

v procentech, nedosáhly statisticky významných rozdílů ($p \leq 0,05$), nepochybně ukazují, že pozitivní vliv sušených švestek na kostní hmotu je zčásti způsoben potlačením produkce RANKL, stimulací OPG a snížením tvorby sclerostinu.

Int J Food Sci Nutr. 2014 Jun 30:1–7.

The effect of olive oil on osteoporosis prevention.

García-Martínez O, Rivas A, Ramos-Torrecillas J, De Luna-Bertos E, Ruiz C.

Ve státech, kde dominuje středomořská strava, je nižší incidence osteoporózy a zlomenin s ní spojených. Autoři uvažovali, zda se na těchto zjištěních podílí aktivní složky olivového oleje, zejména součásti charakteru fenolů. Prošli tedy dostupné studie od r. 2001 v databázích Medline, Embase a Cochrane Library, obsahující klíčová slova: Mediterranean diet, virgin olive oil, phenols, bone, osteoblast, osteoporosis. Publikované práce ukazují, že fenoly olivového oleje mohou být výhodné pro prevenci ztrát kostní hmoty. Mohou příznivě ovlivnit proliferativní kapacitu a dozrávání osteoblastů zvýšením aktivity alkalické fosfatázy a podporou ukládání vápníkových iontů do extracelulární matrix. Bude třeba ještě dalšího výzkumu, ale o účinek olivového oleje na kostní hmotu zřejmě stojí za to se zajímat.

Climacteric. 2014 Aug;17(4):336–41. doi: 10.3109/13697137.2013.871511

Long-term effect of hormone therapy on bone in early menopause: vertebral fractures after 20 years.

Castelo-Branco C, Davila J, Perrelli MF, Peguero A, Ros C, Martínez-Serrano MJ, Balasch J.

Není zcela jasné, jaký je vliv substituční hormonální terapie v menopauze na prevenci zlomenin obratlů po jejím ukončení. Cílem práce bylo určit incidenci vertebrálních fraktur u skupiny žen, jež dostávaly hormonální léčbu v časně menopauze v porovnání se ženami, které takto léčeny nebyly, a to po dobu 20 let sledování obou skupin.

Metodika: Autoři v r. 1990 zařadili do prospektivní studie 177 žen ve věku 43–57 let (střední věk $49,1 \pm 3,9$ let), aby studovali účinek hormonální léčby na kostní metabolismus a densitu kostního minerálu. Po 20–21 letech bylo shromážděno 49 žen z počáteční studie. Tyto byly rozděleny do dvou skupin: ženy, jež užívaly hormonální terapii a pacientky bez intervence. Autoři analyzovali klinické a demografické údaje všech účastnic, zlomeniny obratlů byly zhodnoceny na rtg snímcích podle Genantovy semikvantitativní škály.

Výsledky: Ze 40 zařazených 32 (65,3 %) žen dostávalo hormonální substituční léčbu v průměru po dobu 5,5 roku ($\pm 2,96$ roku), zatímco 17 žen (34,7 %) nijak léčeno nebylo. Vyšší výskyt vertebrálních fraktur byl zachycen u žen s hormonální léčbou v anamnéze ($p = 0,03$). Další analýza – podle stupně závažnosti fraktury – potvrdila vyšší stupeň u léčených žen ve všech případech ($p < 0,05$). Analýza o více proměnných vyloučila vliv klinických a demografických faktorů (aktuální věk; věk při menopauze; body mass index; typ menopauzy a vliv farmak k terapii osteoporózy).

Závěry: Přestože tato studie pracovala s malým souborem, zdá se, že hormonální léčba podávaná v prvních letech me-

nopauzy nepředstavuje dlouhodobou prevenci zlomenin obratlů.

Skeletal Radiol. 2014 Sep;43(9):1313–8. doi: 10.1007/s00256-014-1882-x.

An uncommon cause of acquired osteosclerosis in adults: hepatitis C-associated osteosclerosis.

Epperla N, McKiernan FE.

Osteoskleróza vázaná na hepatitidu C je vzácným stavem, charakterizovaným slabostí, bolestmi zejména dolních končetin, zrychleným kostním obratem a zvýšením množství histologicky normální trabekulární i kortikální kostní tkáně. Autoři představují kazuistiku jednoho takového pacienta. Klinici, kteří pečují o nemocné v riziku infekce hepatitidou C, by měli být o této vzácné komplikaci informováni. Etiopatogeneze onemocnění je zatím neznámá, ale její objasnění by významně přispělo k poznání biologie kostní tkáně a mohlo by vést k vývoji nových postupů terapie osteoporózy.

Plné znění článku včetně zobrazení je přístupné na:

<http://link.springer.com/article/10.1007/s00256-014-1882-x/fulltext.html#Sec2>

Osteoporos Int. 2014 Sep;25(9):2319–20. doi: 10.1007/s00198-014-2768-4.

Exacerbation of myasthenia gravis by alendronate.

Kesikburun S, Güzelkücü U, Alay S, Yavuz F, Tan AK.

Myasthenia gravis je indikací pro dlouhodobou terapii kortikosteroidy. Autoři předkládají kazuistiku pacienta s myasthenia gravis, jehož stav se zhoršil v souvislosti s léčbou alendronátem. Jednalo se o nemocného ve věku 24 let, jenž byl pro diagnózu myasthenia gravis po tři roky perorálně léčen kortikoidy (deflazacort 40 mg denně). Rok předtím u něj došlo k poklesu denzity kostního minerálu v bederní páteři. Proto byl suplementován kalcie, vitamínem D3 a lékaři zahájili terapii alendronátem (tbl po 70 mg jednou týdně). Ve dnech, kdy užil alendronát, pociťoval nemocný výrazné zhoršení svalové slabosti a extrémní únavu. Nemohl vůbec pracovat a musel si brát volno. Léčba alendronátem byla proto ukončena a pacient přešel na intravenózní ibandronát, podávaný jednou za tři měsíce. Při této terapii se svalová slabost ani únavu neobjevila. U nemocných s myasthenia gravis na dlouhodobé kortikoidní léčbě by proto případná terapie alendronátem měla být aplikována s opatrností.

Maturitas. 2014 Sep;79(1):122–32. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.07.005.

The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: A consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO).

Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, Cooper C, Brandi ML, Diez-Perez A, Reginster JY; ESCEO Task Force.

Postmenopauzální ženy starší 50 let se dostávají do rizika rozvoje osteoporózy a sarkopenie v důsledku poruchy mu-

skoloskeletálního zdraví. Obě jmenované choroby zvyšují riziko pádu a zlomenin. Prevencí může být navíc k substituční hormonální terapii (je-li vhodná) také zdravý životní styl s přiměřeným příjmem proteinů, kalcia a vitamínu D a pravidelnou fyzickou aktivitou. Přívod bílkovin a fyzická aktivita jsou hlavní anabolické stimuly k syntéze svalových proteinů. Cvičení vede k nárůstu svalové hmoty a síly, kombinace optimálního příjmu bílkovin a cvičení zvyšuje přírůstek proteinů svalu více než tato opatření izolovaně. Podobně, přiměřená konzumace bílkovin a silová cvičení významně udržují svalovou sílu. Vitamín D se uplatňuje při podpoře svalové hmoty a síly i kostní tkáně. Tato zjištění vedou k představě, že zdravý životní styl je u žen nad 50 let věku nezbytný ke „zdravému“ stárnutí. U postmenopauzálních žen European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) doporučuje k prevenci s věkem spojeným rozpadem muskuloskeletálního zdraví jako optimální příjem bílkovin 1,0–1,2 g/kg tělesné hmotnosti a den s nejméně 20–25 g vysoce kvalitních proteinů v každém jídle. K udržení koncentrace 25-hydroxyvitamínu D v séru nad 50 nmol/l je třeba asi 800 IU vitamínu D denně. Příjem vápníku by měl činit kolem 1 000 mg za den, spolu s pravidelným cvičením 3–5× týdně.

Bone. 2014 Aug 10;68C:41–45. doi: 10.1016/j.bone.2014.08.001.

Duration of breastfeeding as a risk factor for vertebral fractures.

Bolzetta F, Veronese N, De Rui M, Berton L, Carraro S, Pizzato S, Girotti G, De Ronch I, Manzato E, Coin A, Sergi G.

Gynekologická anamnéza (délka fertilního období, gravidity a kojení) patří mezi rizikové faktory osteoporózy a zlomenin. Příčinou ztráty kostní hmoty během laktace jsou změny metabolismu kalcia umožňující přesun minerálu do mléka. Údaje o vlivu kojení na výskyt postmenopauzální osteoporózy nejsou jednotná. Cílem této studie bylo určení vztahu mezi dobou kojení a výskytem zlomenin obratlů u postmenopauzálních žen.

Metodika: Účastnice studie podstoupily měření denzity kostního minerálu v bederní páteři (L1–L4), celkovém proximálním femuru a v krčku femuru pomocí dvouenergiové rtg absorpciometrie, dále pak jim byl zhotoven předozadní a boční snímek hrudní a bederní páteře ke zhodnocení fraktur obratlů.

Výsledky: Studie se zúčastnilo 752 žen ve věku $64,5 \pm 9,3$ roku; 23 % z nich mělo osteoporotické zlomeniny obratlů.

Ženy s frakturami obratlů měly v anamnéze více gravidit ($2,6 \pm 2,2$ versus $2,2 \pm 1,3$; $p = 0,002$) a delší doby kojení ($11,8 \pm 12,9$ versus $9,3 \pm 11,2$ měsíců; $p = 0,03$). Kojení po dobu nad 18 měsíců bylo spojeno s dvojnásobným rizikem vzniku vertebrální fraktury (OR 2,12; 95% interval spolehlivosti 1,14–5,38; $p = 0,04$), a to zejména u žen, které neměly v anamnéze současnou či předchozí terapii přípravky pozitivně ovlivňujícími kostní hmotu.

Závěry: Studie ukázala vztah mezi dlouhou dobou kojení a zlomeninami obratlů, což podporuje představu, že dlouhá laktace patří mezi rizikové faktory osteoporotické fraktury po menopauze. S ohledem na všechny přínosy kojení tyto nálezy ukazují na význam dostatečného příjmu kalcia a vitamínu D během těhotenství a laktace, i s pomocí suplementace, pokud je nezbytná.

Pediatr Nephrol. 2015 Jan;30(1):145–52. doi: 10.1007/s00467-014-2889-1.

Maternal and infantile hypercalcemia caused by vitamin-D-hydroxylase mutations and vitamin D intake.

Dinour D, Davidovits M, Aviner S, Ganon L, Michael L, Modan-Moses D, Vered I, Bibi H, Frishberg Y, Holtzman EJ.

Hyperkalcémie má řadu různých příčin a může způsobit těžké komplikace. V posledních letech byla jako příčina idiopatické infantilní hyperkalcémie u dětí a nefrolitiázy u dospělých popsána inaktivační mutace v genu pro CYP24A1, kódující vitamín D-24-hydroxylázu. Autoři této práce vyšetřovali členy čtyř nepříbuzných izraelských rodin s hyperkalcémií, konkrétně jednu ženu během gravidity a po porodu a tři děti. Klinická a biochemická data získali ze zdravotní dokumentace zúčastněných. Ze vzorků jejich periferní krve byla izolována genomická DNA a proběhla sekvenace genu pro CYP24A1.

Výsledky: U těhotné ženy a uvedených dětí byly zaznamenány typické příznaky hyperkalcémie v souvislosti s podáváním doporučených dávek vitamínu D. Vyšetření u těchto jedinců prokázalo existenci čtyř různých inaktivačních mutací genu pro CYP24A1, přičemž dvě z nich byly popsány vůbec poprvé (p.Trp134Gly a p.Glu315*). Děti z rodiny 1 a 2 jsou heterozygoti, dítě z rodiny 3 a těhotná žena jsou homozygoti.

Závěr: Jedná se o první publikovaný případ hyperkalcémie u matky, způsobený mutací genu pro CYP24A1. Znamená to, že riziko těchto komplikací není omezeno na dětský věk. V éře rozšíření suplementace vitamínem D tak nabývá na důležitosti včasné rozpoznání, diagnóza a léčení stavů spojených s hyperkalcémií.

Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 27. května 2016

Program:

1. Kontrola zápisu z jednání dne 23. října 2015: zápis schválen bez připomínek, některé úkoly trvají. V mezidobí proběhlo jednání výboru SMOS v průběhu Konference Sekundární osteoporóza v Plzni.
2. Výbor schválil udělení čestného členství Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP prof. MUDr. Milanu Bayerovi, CSc., místopředsedovi výboru SMOS.
3. Výbor schválil udělení čestného členství Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP MUDr. Pavolu Masarykovi, CSc.
4. Výbor diskutoval proběhlé akce, především Konferenci Sekundární osteoporóza. Akce je hodnocena jako velmi úspěšná, jak po stránce odborné, tak i organizační a podle předběžných výsledků i ekonomické. S podporou edukačního grantu se kongresu zúčastnilo 5 NZP a 7 lékařů.
5. Příprava akcí ke Světovému dni osteoporózy v říjnu 2016: předpokládá se aktivita jednotlivých pracovišť, edukační přednášky. Společnost Pfizer nabídla podporu aktivit. Předseda se pokusí zajistit prezentaci v odborném tisku.
6. Zpráva o registru pacientů léčených teriparatidem: podle registru se zdá, že počet léčených výrazně klesá, údaje ale nemusí být validní – SÚKL zrušil povinný registr, takže je jen na dobré vůli indikujících lékařů, zda údaje zadají. Společnost Eli Lilly předpokládá ukončení podpory registru, který tak zřejmě v polovině t. r. zanikne – VP bude jednat o možnosti registru pod hlavičkou a krytím ÚZIS. VZP přesto žádá o podrobnou zprávu – předseda naopak požádá ZP, které mají přesná data o počtu léčených, o sdělení údajů. Lék již dávno není možné zařazovat do „inovativních léčebných postupů“, přesto ZP brání jeho obecnému širšímu použití.
7. Plánované akce pod hlavičkou a s podporou SMOS: seminář v Hradci Králové (1. června) a společný kongres SOMOK a SMOS v Žilině.
8. Pro rok 2017 plánuje výbor společný kongres SMOS a SOMOK v České republice, předseda projedná s kongresovou agenturou možnosti.
9. Fracture Liaison Service: výbor projednal informaci Dr. Novosada o jednání se sekretářkou IOF a úspěších jeho pracoviště. Aktivní zprávy mají i jiná pracoviště (např. FN Plzeň), hlavním problémem je ale finanční krytí a nedostatečná kapacita dosavadních osteocenter. Přesto bude výbor SMOS tuto aktivitu podporovat – viz následující bod.
10. Ministerstvo zdravotnictví po mnoha návrzích a podnětech výboru SMOS připravuje vznik „Pracovní skupiny pro prevenci osteoporózy“, ve které ovšem budou mít dominantní převahu pracovníci MZ a reprezentanti ZP. Výbor vzal na vědomí, že podle doporučení MZ budou členy pracovní skupiny prof. Palička, prof. Bayer a prim. Pikner – předpokládá však zásadní spolupráci na úrovni celého výboru a dalších pracovišť (včetně Osteologické akademie Zlín).
11. Předseda informoval o dalším jednání pracovní skupiny k ONJ – situace pomalu směřuje ke společnému stanovisku SMOS a stomatologů. Stanovisko bude zveřejněno na stránkách SMOS a v OB.
12. Předseda informoval o problémech s atestací z klinické osteologie: vzhledem k dlouhodobě trvající naprosto nejasné situaci v atestačním systému razantně klesá zájem o atestace. Předseda připraví zásadní úpravu atestační přípravy a povinností s ní spojených a zašle ji členům výboru k připomínkám. Základem je výrazně usnadnit přístup k atestaci, změnit systém na distanční formu vzdělávání.
13. Prof. Bayer informoval o stavu a situaci Osteologického bulletinu (OB): stav se stabilizoval, problémem je neochota recenzentů a časové zpoždění. Redakce vyvine maximální úsilí o dohnání časového skluzu a o urychlení recenzních řízení. Prof. Bayer informoval o dotazníku systému SCOPUS, ve kterém je OB veden.
14. Členská základna: výbor schválil přijetí MUDr. J. Jiráčkové (Hradec Králové), schválil snížení poplatku u lékařky po dobu rodičovské dovolené a vzal na vědomí ukončení některých členství.
15. Různé:
 - Dr. Rosa pošle členům výboru ke konečným připomínkám text o léčbě OP u mužů.
 - Dr. Pikner pošle informaci o FLS.

Příští schůze výboru bude v pátek dne 2. září 2016 v Praze

Předseda ukončil schůzi výboru v 16.30 h.