

# 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 Žofková, 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 jakékoliv formě či jakýmkoliv způ-  
sobem (ať mechanickým, nebo elektronickým –  
včetně pořizování fotokopíí, nahrávek či informač-  
ních databází).

Časopis věnovaný problematice skeletu



## OBSAH

### PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**Management ONJ u osteologických a onkologických pacientů** **79**

*J. Jambura, L. Hauer, D. Hrušák, V. Vyskočil, L. Hostička,  
P. Andrlé, P. Pošta, J. Genčur*

**Je obezita skutečně ochranným faktorem před osteoporózou?** **89**

*Ľ. Cibičková, J. Schovánek, D. Karásek*

### KRÁTKÉ SDĚLENÍ

**Primární hyperparatyreóza s těžkou osteoporózou –  
recidiva onemocnění po 5 letech úplné remise** **92**

*M. Krčma*

**Multidisciplinární přístup v terapii polymorbidního pacienta  
se sekundární osteoporózou – klinická kazuistika** **96**

*J. Svobodová, R. Fuchsová*

### INFORMACE

**Ze světové literatury** **101**

### ZPRÁVA

**Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická  
onemocnění skeletu ČLS JEP** **105**

**Obrázek na titulní straně:** Léčbou vyvolaná osteonekróza čelisti u onkologické pacient-  
ky s karcinomem prsu. Na OPG je jasně patrná osteolýza s perifokální sklerózou a kra-  
niálně lokalizované změny bez patologické zlomeniny  
[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 Kutílek, 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

- Management of ONJ in bone disease and oncology patients** **79**  
*J. Jambura, L. Hauer, D. Hrušák, V. Vyskočil, L. Hostička,  
P. Andrlé, P. Pošta, J. Genčur*

- Is obesity really a protective factor for osteoporosis?** **89**  
*L. Cibičková, J. Schovánek, D. Karásek*

### SHORT COMMUNICATION

- Primary hyperparathyroidism with severe osteoporosis –  
relapse following five-year complete remission** **92**  
*M. Krčma*

- Multidisciplinary approach in the treatment of a comorbid patient  
with secondary osteoporosis – a clinical case report** **96**  
*J. Svobodová, R. Fuchsová*

### INFORMATION

- News from around the world** **101**

### NEWS

- Report from the Committee meeting of SMOS** **105**

**Cover page:** Medication related osteonecrosis of the jaw in oncologic patient with breast cancer. On OPG is clear visible osteolysis with perifocal sclerosis and cranially localised pathological changes without osteonecrosis-induced pathological fracture [file image doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.]

# Management ONJ u osteologických a onkologických pacientů

J. JAMBURA<sup>1</sup>, L. HAUER<sup>1</sup>, D. HRUŠÁK<sup>1</sup>, V. VYSKOČIL<sup>2</sup>, L. HOSTIČKA<sup>1</sup>,  
P. ANDRLE<sup>1</sup>, P. POŠTA<sup>1</sup>, J. GENČUR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Stomatologická klinika, LF UK a FN Plzeň, Odd. ÚČOCH; <sup>2</sup>Osteocentrum, II. interní klinika, KOTPÚ, LF UK a FN Plzeň

## SOUHRN

Jambura J., Hauer L., Hrušák D., Vyskočil V., Hostička L., Andrle P., Pošta P., Genčur J.: **Management ONJ u osteologických a onkologických pacientů**

Osteonekróza čelistí navozená jako nežádoucí účinek systémové farmakoterapie (Medication related osteonecrosis of the jaw – MRONJ) je sice raritní, ale závažnou komplikací, která postihuje pacienty užívající antiresorpční a/nebo biologickou léčbu ovlivňující kostní metabolismus. Navíc se zvyšující se incidencí užívání těchto léků a zaváděním nových rizikových léčiv se zvyšuje i výskyt tohoto onemocnění. Terapie je někdy velmi obtížná, často zdlouhavá a dosud bez jednoznačného konsenzu mezi odbornou veřejností. Poznatky poslední doby však ukazují, že při léčbě osteonekróz čelistí lze dosáhnout lepších výsledků radikální chirurgickou terapií než konzervativním postupem. Chirurgická léčba by měla být indikována jako časná, bez ohledu na stadium onemocnění, konzervativní přístup má pak svůj význam při kontraindikaci tohoto způsobu ošetření. Nejdůležitější strategií ale stále zůstává dodržování preventivních opatření a mezioborová spolupráce.

Autoři ve svém sdělení uvádějí přehled současných možností medicíny při diagnostice, stagingu a léčbě MRONJ.

**Klíčová slova:** osteonekróza čelistí, antiresorpční léčba, kostní metabolismus, diagnostika, staging, terapie

## SUMMARY

Jambura J., Hauer L., Hrušák D., Vyskočil V., Hostička L., Andrle P., Pošta P., Genčur J.: **Management of ONJ in bone disease and oncology patients**

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a rare but severe complication affecting patients receiving antiresorptive and/or biological therapy influencing bone metabolism. Moreover, the increasing use of these drugs and introduction of high-risk medicines increases the incidence of this condition. The therapy is sometimes very difficult, often lengthy and, so far, without clear consensus among experts. However, recent findings suggest that in the management of osteonecrosis of the jaw, better results are achieved with radical surgical therapy than a conservative approach. Surgical therapy should be indicated as early, regardless of the disease stage; if this way of treatment is contraindicated, the conservative approach is reasonable. The most important strategy, however, is compliance with preventive measures and interdisciplinary cooperation. In their paper, the authors provide an overview of the current options for the diagnosis, staging and treatment of MRONJ.

**Keywords:** osteonecrosis of the jaw, antiresorptive therapy, bone metabolism, diagnosis, staging, therapy

*Osteologický bulletin 2016; 21(3):79–88*

**Adresa:** MUDr. MDDr. Jan Jambura, Stomatologická klinika, LF UK a FN Plzeň, odd. ÚČOCH, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, e-mail: janjambura@seznam.cz

Došlo do redakce: 20. 4. 2016

Přijato k tisku: 18. 9. 2016

## Úvod

Osteonekróza čelistí (ONJ) je patologický stav, charakterizovaný různě rozsáhlou nekrotizací čelistních kostí. Příčiny vzniku těchto lézí jsou variabilní. Nejčastěji se setkáváme s ONJ navozenou iatrogeně (radioterapie, určitý typ farmakoterapie, vzácně i jako komplikace chirurgického výkonu). Dále ONJ může vznikat u rozsáhlých traumat, působením chemických tox (bílý fosfor, arsen, kokain aj.), v důsledku infekcí orofaciální oblasti (bakteriálních, viro-

vých, invazivních mykotických) nebo na podkladě některých systémových kostních onemocnění eventuálně i malignit hlavy a krku [1,2]. U některých nemocných se setkáváme s etiologií smíšenou. Vzácně se nepodaří původ ONJ zjistit (idiopatické osteonekrózy). V užším slova smyslu se dnes za osteonekrózu čelistí považuje především osteoradionekróza (ORN) a osteonekróza čelistí, způsobená léčivou (MRONJ). Klinický i radiologický nálezn je neohledě na etiologii těchto lézí ve většině případů podobný.

Osteonekróza čelistí, vznikající jako vedlejší účinek systémové farmakoterapie (MRONJ) je relativně vzácná, nicméně velmi závažná komplikace léčby onkologických pacientů a nemocných s metabolickým onemocněním ske-

letu. MRONJ je popisována jako nežádoucí účinek antiresorpční terapie i cílené léčby, ovlivňující kostní metabolismus. První případy MRONJ byly publikovány v souvislosti s léčbou bisfosfonáty (rok 2003), v pozdějších letech pak

**Obr. 1**

Osteonekróza maxilly – 45letý muž s generalizovaným karcinomem ledviny, vznik po extrakci zubů bez preventivních opatření, rizikové léky do vzniku osteonekrózy: 2 měsíce zoledronát, 11 měsíců pamidronát v konkomitanci s biologickou léčbou (12 měsíců sunitinib, 2 měsíce sorafenib)

**Obr. 2**

Osteonekróza mandibuly – 57letý muž s generalizovaným karcinomem ledviny, vznik po extrakci zubů bez preventivních opatření, rizikové léky do vzniku osteonekrózy: 7 měsíců perorálně kloridronát, 10 měsíců zoledronát, 3 měsíce pamidronát v konkomitanci s biologickou léčbou (13 měsíců sunitinib)

**Obr. 3**

Perimandibulární absces jako komplikace bisfosfonátové osteonekrózy mandibuly

**Obr. 4**

Orbitální celulitida s proptózou a oftalmoplegií jako komplikace bisfosfonátové osteonekrózy maxilly





Tabulka 1  
AAOMS staging MRONJ

| Pacienti v riziku | Léčba antiresorpční a antiangiogenní terapií, bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti čelistí, bez příznaků                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0. stadium        | bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti čelistí, nespecifické příznaky, jinak nevysvětlitelný klinický či radiologický nález                                                                                                                                                                                         |
| I. stadium        | asymptomatická obnažená nekrotická kost čelistí, nebo kost sondovatelná přes intraorální či extraorální píštěl, bez známek infekce                                                                                                                                                                                     |
| II. stadium       | symptomatická obnažená nekrotická kost čelistí nebo kost sondovatelná přes intraorální či extraorální píštěl se známkami infekce – bolest, erytém přilehlých měkkých tkání s/bez hnisavé exudace                                                                                                                       |
| III. stadium      | příznaky II. stadia a alespoň jeden z následujících: obnažená nekrotická kost, přesahující oblast alveolu (dolní okraj nebo větev mandibuly, čelistní dutina, lící kost), patologická zlomenina, oroantrální/oronazální komunikace, osteolýza až k dolní hraně mandibuly nebo ke spodině čelistní dutiny, zevní píštěl |

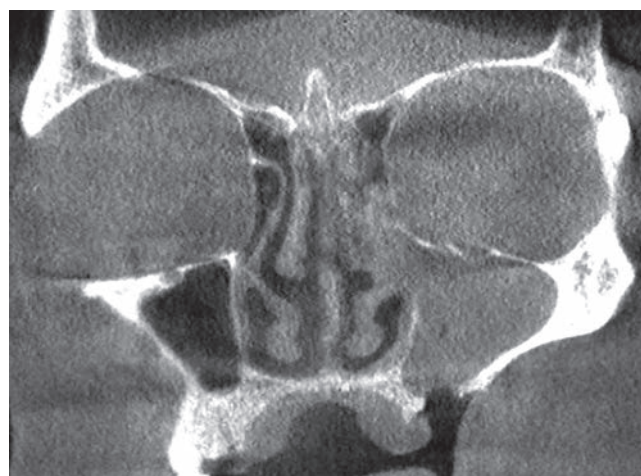
i jako následek léčby bevacizumabem (rok 2008), denosumabem (rok 2010) a sunitinibem (rok 2011) [3,4,5,6]. Dále byla popsána osteonekróza čelistí při užívání everolimu (rok 2013), ale u pacienta s anamnestickým údajem již 6 let vysazeného preparátu s kyselinou zolendronovou [7]. MRONJ vzniká i při monoterapii výše zmíněnými léky, ovšem v případě jejich vzájemné kombinace se zvyšuje nejen riziko jejího vzniku, ale i závažnějšího klinického průběhu onemocnění. Zkracuje se i doba od začátku užívání těchto léků do vzniku čelistní osteonekrózy [8]. To platí i při konkomitantní terapii některými léky, které samy o sobě podle současných znalostí čelistní osteonekrózy nevyvolávají (např. některá cytostatika, kortikoidy, chorobu modifikující antirevmatika aj.), ale mohou způsobovat erozivní až ulcerózní postižení měkkých tkání dutiny ústní i komplikované hojení ran. Definitivní seznam léků, které mohou způsobovat MRONJ nebo ovlivňovat její vznik stále není

znám a je předmětem dalšího zkoumání. Kromě druhu léčiv, která pacient užívá, a jejich dávky hraje při rozvoji MRONJ roli i celkový zdravotní stav a diagnóza, pro kterou je anti-resorpční léčba indikována. U nemocných s nasazenou anti-resorpční léčbou pro maligní onemocnění je významně vyšší riziko rozvoje MRONJ, než u pacientů léčených stejnými preparáty pro osteoporózu.

MRONJ dokáže významně zhoršit kvalitu života pacienta. Omezuje ho v příjmu potravy, může způsobovat chronickou bolest, zápach z úst a zánětlivé komplikace. Některé příznaky těchto lézí mají značně negativní sociální dopad. Nemocný je tak kromě fyzických obtíží významně zatížen i psychicky. Vzhledem k výše uvedenému je zřejmé, že je vyvíjen značný tlak na prevenci vzniku těchto lézí a na jejich efektivní léčbu. Z toho důvodu předkládají autoři tento článek, kde shrnují fakta o definici, diagnostice, stagingu a terapii těchto lézí.

Obr. 5, 6

Bisfosfonátová osteonekróza maxilly 3. stadia. Na CB CT (koronární řez) je vlevo patrná oroantrální komunikace a slizniční hyperplazie vyplňující celou čelistní dutinu při chronické maxilární rinosinitidě



### Klinické projevy ONJ

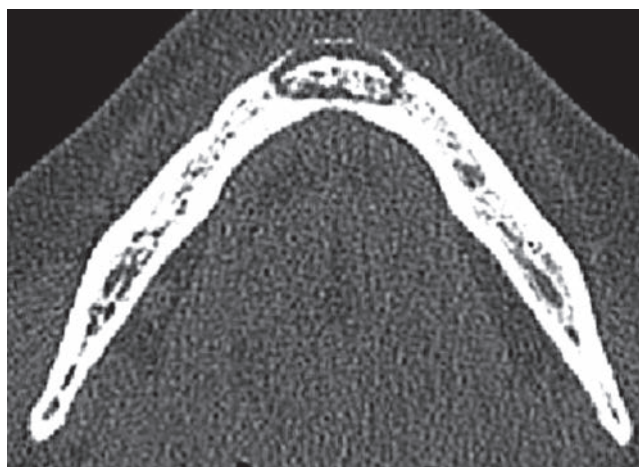
Klinické projevy MRONJ jsou podobné bez ohledu na typ léku, při jehož podávání tato komplikace vznikla. MRONJ postihuje jak ozubené, tak bezzubé čelisti. Léze může být pouze ojedinělá, nebo vznikají mnohočetná ložiska. Postižena může být pouze jedna čelist, nebo i obě současně (cca 10 % případů) [9]. Dolní čelist bývá zasažena přibližně dvakrát častěji než horní [10]. Ložiska mívají žlutohnědou, šedou nebo načernalou barvu (*obr. 1, 2*). Obvykle je patrná obnažená nekrotická kost, která zeje přes slizniční

ránu do dutiny ústní, případně je exponována extraorálně. Velikost je variabilní. Léze mohou mít jen několik milimetrů v průměru nebo komunikují navenek jen drobnou slizniční, či kožní píštělí. Na druhé straně vidáme MRONJ, které postihují většinu čelisti a jsou doprovázené rozsáhlým slizničním, nebo kožním defektem. Obvykle platí, že skutečný rozsah nekrotické kosti je větší, než je klinicky patrné.

Potíže související s obnaženou nekrotickou kostí mohou být různě závažné. Některé léze jsou asymptomatické. Častěji se však vyskytuje bolest, parestezie až anestezie v iner-

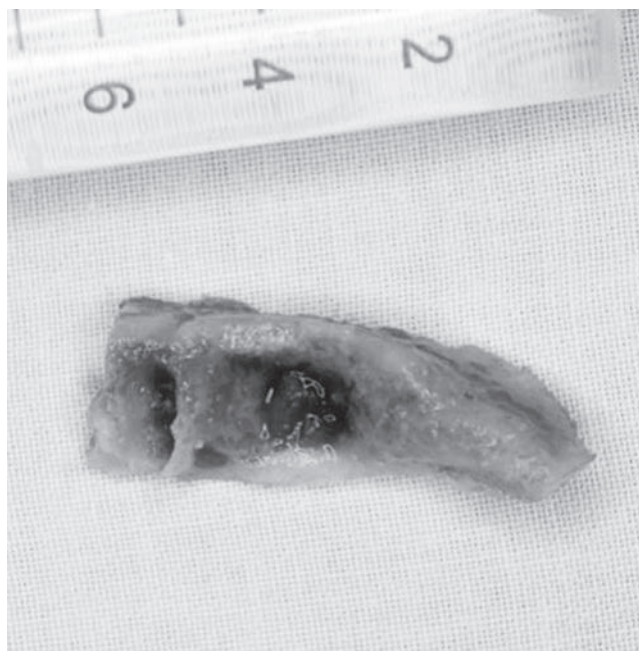
Obr. 7, 8

Bisfosfonátová osteonekróza mandibuly 2. stadia. Na CT (axiální řez) je patrný odlučující se kostní sekvestr a ventrálně od něj kost novotvořená periostální osifikací. Dále je viditelná zvýšená sklerotizace spongiosy mandibuly, způsobená prodlouženou sekundární mineralizací při antiresorpční terapii



Obr. 9, 10

Marginální resekce mandibuly z důvodu bisfosfonátové osteonekrózy





vační oblasti nervus alveolaris inferior (Vincentův příznak), případně nervus infraorbitalis, související s poškozením těchto nervových struktur. Dochází ke ztrátě zubů nebo ke vzniku sekvestrů. Průběh MRONJ bývá obvykle provázen více, či méně závažnými příznaky zánětu. Setkáváme se se zarudnutím a otoky přilehlých měkkých tkání, hnisavou exudací z oblasti nekrotické kosti, zápachem z úst, mohou vznikat intraorální nebo i extraorální píštěle. Záněty většího rozsahu se dokáží šířit do regionálních krčních uzlin, nebo postihnout hluboké krční a hlavové prostory a vést až k život ohrožujícím stavům (obr. 3, 4). Pokud postihne nekróza větší část čelisti, lze se setkat s patologickými frakturami mandibuly. Rozsáhlejší ONJ maxily zase může vést ke vzniku oroantrální, či oronazální komunikace, která se může dále komplikovat maxilární sinusitidou.

Jak již bylo uvedeno výše, MRONJ v některých závažných případech dokáže nemocného ohrozit i na životě. Nicméně u většiny pacientů dochází především k narušení jeho kvality. Častým problémem jsou chronické bolesti, pouze obtížně léčitelné i přes mezioborovou spolupráci. Mohou se vyskytovat potíže s příjmem potravy a malnutrice. Dále vzhledem k postižení viditelné části těla, hraje roli i riziko sociálního vyloučení a psychického strádání.

### Definice

Donedávna byla obecně uznávána definice z roku 2006, vytvořená odbornou společností American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) pro bisfosfonátovou osteonekrózu čelistí (BRONJ) [11]. Její problém spočíval v tom, že se týkala právě pouze lézí navozených bisfosfonáty a nezohledňovala ONJ navozené jinými léčivými. Proto došlo v roce 2014 k její úpravě tak, aby byl tento nedostatek odstraněn. V současné době můžeme o MRONJ dle AAOMS hovořit za předpokladu, že jsou splněny následující tři podmínky [12,13]:

1. současné/předěšlé užívání antiresorpčních nebo antiangiogenních léků;
2. obnažená kost nebo kost sondovatelná přes intraorální nebo extraorální píštěl v maxilofaciální oblasti prezistující po dobu 8 týdnů;
3. pacient bez léčby radioterapií v oblasti hlavy a krku, kde by čelist byla v ozařovaném poli, bez metastatického postižení čelistí.

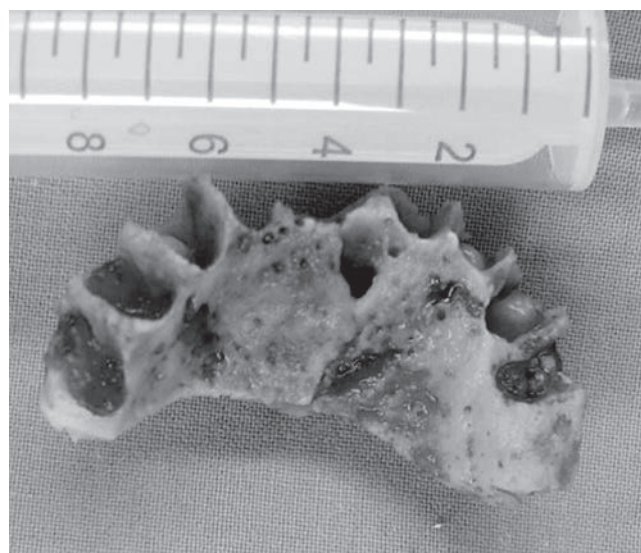
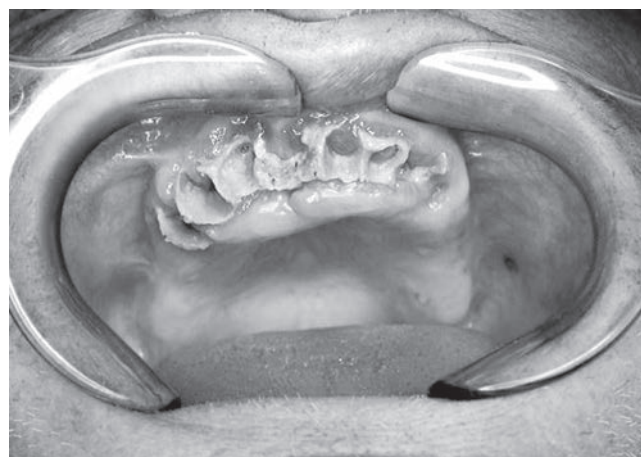
### Staging

AAOMS spolu s definicí BRONJ vypracovala v roce 2006 i její staging [11]. V roce 2009 došlo k úpravě – bylo doplněno 0. stadium [14] a v roce 2014 provedla AAOMS zatím poslední aktualizaci, která již zohledňuje i jinou etiologii než bisfosfonátovou [12]. Současnou podobu shrnuje tabulka 1.

### Diagnostika

Diagnóza je obvykle stanovena pouze na základě klinického vyšetření a anamnestických údajů. Žádná zobrazovací vyšetření nedokáží odlišit MRONJ od jiných kostních patologií. Využíváme je ke zjištění rozsahu postižení – tedy sta-

Obr. 11, 12  
Parciální resekce maxily z důvodu bisfosfonátové osteonekrózy



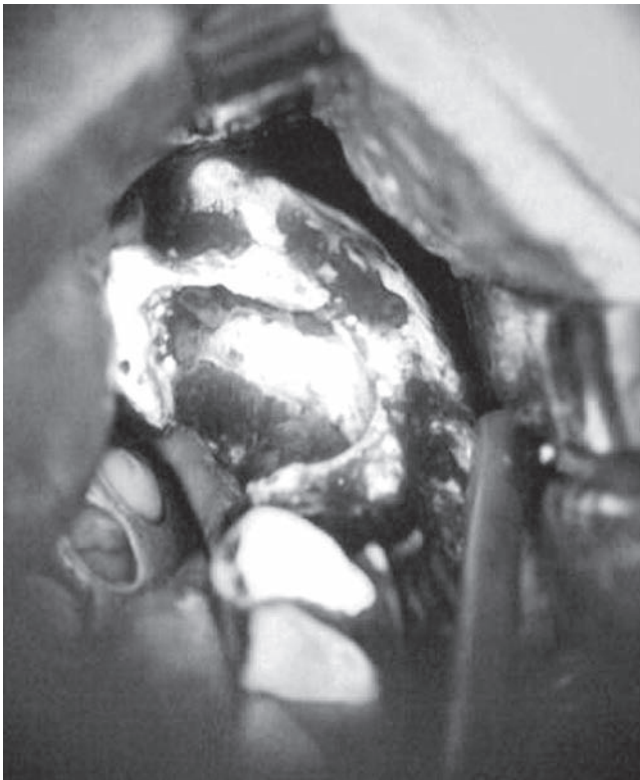
Obr. 13  
Přístroj VELscope (Visually Enhanced Lesion Scope)



gingu a plánování případné chirurgické léčby. K dispozici máme následující metody:

Obr. 14, 15

Vyšetření přístrojem VELscope u bisfosfonátové osteonekrózy mandibuly. Naoranžovělá fluorescence je dána bakteriální infekcí v oblasti nekrotické kosti



**Ortopantomogram (OPG):** Patří mezi standardní stomatologické RTG vyšetření. Poskytuje 2D obraz čelistí. Ke zjištění rozsahu MRONJ není příliš vhodný pro malou senzitivitu. Dle jedné studie byla v souboru 24 pacientů osteonekróza čelistí detekovatelná na OPG pouze v 54 % případů, oproti 92 % na magnetické rezonanci (MR) a 96 % na počítačové tomografii (CT) [15].

**CT:** Je zatím nejlepší grafická metoda využívaná při vyšetřování osteonekrózy. Používá se buď klasické CT, nebo ve stomatologii zavedené tzv. cone-beam CT (CB CT). Umožní nám stanovit přesnou lokalizaci a rozsah kostních

morfologických změn, nikoliv ale přesný rozsah nekrotického kostního postižení. Slouží tak k diagnostice a určení velikosti kostních sekvestrů, stanovení vzdálenosti patologických změn od nervových struktur nebo čelistní či nosní dutiny, zjištění patologických změn sliznice vedlejších nosních dutin a přítomnosti patologické zlomeniny (obr. 5–8).

**Ostatní 3D zobrazovací metody:** V současnosti se využívají minimálně vzhledem k tomu, že oproti CT neposkytují významnější výhody a navíc jsou hůře dostupné.

Z dalších vyšetření se někdy provádí **kostní biopsie**. Histologický nálezn je ovšem při osteonekróze nespecifický – nevitální kost bez osteoblastů a osteoklastů, přítomnost prázdných lakun bez osteocytů, zánětlivý infiltrát – především neutrofilní granulocyty a plazmocytů, častá přítomnost aktinomycet (až ve více než 90 % případů) [16], eventuálně hyf a spór mykotických organismů aj. Proto biopsii indikujeme pouze v případě podezření na maligní proces. V případě zánětlivých komplikací odesíláme patologicky změněné tkáně nebo exsudát na **mikrobiologické vyšetření**, což někdy pomůže lépe cílit antibiotickou (ATB) léčbu.

### Terapie

Co se léčby týče, máme možnost MRONJ řešit konzervativně, nebo chirurgicky. Dodnes neexistuje shoda ohledně ideálního postupu.

### Konzervativní léčba

Primárně byly tyto léze léčeny chirurgicky, tzn. odstraňováním nekrotické kostní tkáně. Překvapivě však tento způsob terapie často vedl k progresi onemocnění [13]. Bylo to vysvětlováno působením bisfosfonátů (v té době jediného známého příčinného léku) na celou čelist, kdy vznikem nové kostní rány v resekčních okrajích opět může docházet k problematickému hojení a vzniku kostní nekrózy [14]. Na základě těchto zjištění vypracovala AAOMS doporučení pro léčbu (2006, 2009) s preferencí co nejkonzervativnějšího přístupu. Chirurgická intervence byla doporučována pouze u pacientů se symptomatickým onemocněním ve 3. stadiu nebo pro případy uvolněného, dobře definovaného kostního sekvstru [11,14]. Většina nemocných byla následně léčena pouze konzervativně. Byl kladen důraz na prevenci vzniku nových lézí, řešení zánětlivých komplikací, nutrici a terapii bolesti. Chirurgická léčba byla používána pouze jako doplněk (léčba zánětů, egalizace ostrých kostních okrajů, odstraňování volných kostních sekvstrů). Tento přístup ovšem u většiny pacientů nedokázal již vzniklou MRONJ vyléčit. K úplnému zhojení došlo pouze u 13–23 % nemocných [17,18].

### Chirurgická léčba

Jelikož nebyly výsledky konzervativní terapie příliš uspokojivé, rozhodla se část lékařů pokračovat v chirurgické léčbě. Předpokládali, že příčinou selhání prvních nekrektoimí byla nedostatečná radikalita výkonu, kdy nebyly odstraněny všechny nekrotické tkáně a rána nebyla uzavřena dostatečně



kvalitním lalokem. Díky tomu vznikly první prospektivní studie ukazující významně větší úspěšnost radikální chirurgické terapie oproti konzervativnímu přístupu (59–100 %) [19,20,21,22,23,24,25,26]. Při výkonu je nutné provést radikální odstranění nekrotické kosti a defekt krýt kvalitním lalokem měkkých tkání tak, aby se zabránilo většímu průniku orálních patogenů do rány. V současnosti není ještě k dispozici dostatek informací ohledně další rizikové medicíny, ale dá se říct, že u BRONJ je chirurgická léčba indikována pro všechna stadia a bez ohledu na to, z jakého důvodu pacient bisfosfonáty užívá [20,21,23]. Dá se předpokládat, že u ONJ navozených jinými léky budou závěry podobné. I přes dobré výsledky této terapie stojí AAOMS stále v opozici a doporučuje nadále konzervativní postup [27].

### Plánování výkonu

Při plánování chirurgické léčby musíme samozřejmě zohlednit celou řadu faktorů. Důležitý je celkový stav pacienta a jeho únosnost k výkonu. Tzn., že nemocný musí absolvovat kompletní předoperační vyšetření. Pokud je onkologicky léčen, konzultujeme onkologa. V případě, že zdravotní stav nemocného nedovoluje chirurgické řešení, je na místě konzervativní postup [23]. Samotnou operaci je též nutno pečlivě naplánovat. Zobrazovací vyšetření obvykle nedokáží přesně určit rozsah nekrotické kosti, a proto musíme vždy počítat s rezervou. S ohledem na to určujeme i druh anestezie. Otázkou zůstává účelnost vysazení rizikové medicíny před výkonem. Většina autorů se shoduje, že předoperační vysazení bisfosfonátů nemá vliv na výsle-

Obr. 16, 17

Uzávěr rány v dolní čelisti suturou ve dvou vrstvách s využitím části musculus mylohyoideus



Obr. 18, 19

Uzávěr rány v horní čelisti suturou ve dvou vrstvách s využitím stopkatého tvářového tukového laloku



dek léčby [19]. U denosumabu je situace trochu složitější. Vzhledem k reverzibilnímu účinku může jeho vysazení vést k lepšímu hojení rány [28]. Musíme však pečlivě zvážit, zda vysazení léku nebude mít závažné následky, jako je progresse základního onemocnění.

### Chirurgický výkon

Výkon peroperačně kryjeme antibiotiky. Obvykle podáváme ATB penicilinové (PNC) řady. V případě kontraindikace lze ordinovat linkosamidy. Zatím neexistuje jednotný protokol. Údaje autorů se liší (předoperačně od jednorázového po sedmidenní podávání, pooperačně pak od pětidenního po čtrnáctidenní, a to intravenózně (i. v.) nebo i perorálně (p. o.)) [20,21,23,24,25]. Na našem pracovišti obvykle ordinujeme ATB p.o. den před výkonem a ponecháváme je do zhojení rány.

Vlastní provedení operace se též liší podle pracoviště. Někde je preferován resekční výkon [22,29], jinde dávájí přednost odbroušení nekrotické kosti rotačními nástroji [24,25]. Shoda panuje v tom, že odstranění nekrotické kosti musí být radikální. Způsob, jakým se toho docílí, pravděpodobně již nehraje roli (*obr. 9, 10, 11, 12*).

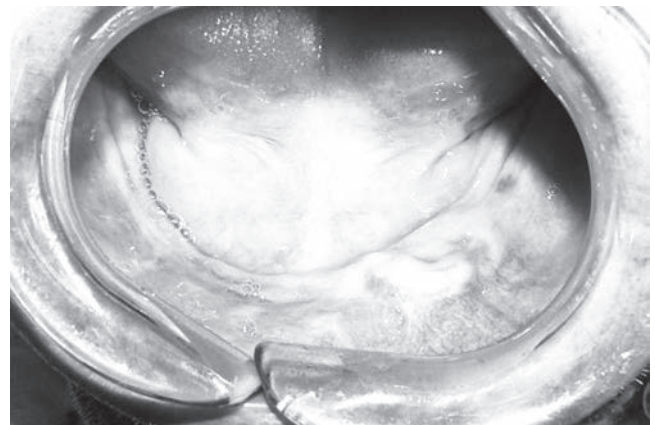
Aby bylo možné radikálně odstranit veškerou nekrotickou kost, musíme jednoznačně určit její hranici. Někdy je tento přechod dobře viditelný pouhým okem (podle barvy), jinde mohou vzniknout dohady. Z toho důvodu se využívá k rozlišení zdravé a nekrotické kosti metoda fluorescence tetracyklinového (TTC) antibiotika navázaného v kosti při osvětlení světlem o specifické vlnové délce. Princip spočívá v tom, že pacient předoperačně užívá tetracyklinové antibiotikum, které dobře proniká do vitálních kostí. V našich podmínkách podáváme obvykle cca týden před výkonem Doxycyklin 100 mg á 24 h p. o., ale zdá se, že by stačila i kratší doba. Tato metoda byla úspěšná i při pouhém jednorázovém intravenózním podání 100 mg doxycyklinu 1 h před výkonem [23]. Při peroperačním osvětlení zdrojem záření ve spektru UVA až viditelného světla fialovo-modré barvy pak živá kost na rozdíl od nekrotické fluoreskuje.

Klasicky se při této metodě užívá tzv. Woodova lampa (UVA záření, cca 365 nm) vynalezená R. W. Woodem v roce 1903 a používaná především v dermatologii. Pro osteonekrózu čelistí způsobenou léčivou byla tato metoda popsána a dále studována s využitím přístroje VELscope (Visually Enhanced Lesion Scope) emitujícím viditelné světlo vlnové délky 400–460 nm (*obr. 13*) [23,30]. Je to zřejmě dáno snazší dostupností tohoto přístroje na pracovištích maxilofaciální chirurgie, neboť byl původně vyvinut pro časnou diagnostiku patologických změn ústní sliznice. Fluorescenční vyšetření je prováděno opakovaně během chirurgického výkonu. Při zhasnutých operačních světlech osvěcujeme obnaženou kost, zbavenou všech měkkých tkání a krve. Živá kost zelenkavě fluoreskuje, zatímco kost nekrotická je tmavá. Někdy se můžeme setkat s oranžovou fluorescencí, která je považována za obraz bakteriální kolonizace (*obr. 14, 15*) [23,30]. Je důležité zmínit, že ani vyšetření pomocí fluorescence není 100% spolehlivé.

Po odstranění veškeré nekrotické kosti je nutné egalizovat důkladně všechny ostré okraje, které by mohly poškodit kryt měkkých tkání [13,25]. Diskutována je stále otázka, zda odstranit, či ponechat periost naléhající na oblast nekrózy. Někde využívají tuto tkáň k následně vícevrstevné sutuře při primárním uzávěru měkkých tkání nad oblastí provedené osteonekrectomie [19,24]. Jiní argumentují, že se jedná o infikovanou tkáň, která by měla být odstraněna, neboť může být příčinou komplikovaného hojení [31]. S tímto názorem se ztotožňujeme a odstraňujeme i zánětlivě změněnou naléhající sliznici čelistní dutiny, včetně zánětlivé granulační tkáně kolem sekvestrů. Někdy dochází při nekrectomii k porušení kontinuity dolní čelisti. V těchto případech provádíme stabilizaci pomocí osteosyntetických dlah. V případě většího rozsahu postižení může být nutná i rozsáhlejší rekonstrukce. Zuby, které jsou v oblasti nekrotické kosti, a zuby se špatným biologickým faktorem extrahujeme. Na závěr je nutno provést důkladnou toaletu rány a suturu měkkých tkání. Je doporučeno uzavírat ránu ve více vrstvách a bez napětí [19,23,24]. Kvalitní uzávěr je základním předpokladem zhojení rány (*obr. 16, 17, 18, 19*).

Obr. 20, 21

Zhojená bisfosfonátová osteonekróza dolní čelisti po provedené osteonekrectomii





Obr. 22, 23

Zhojení bisfosfonátová osteonekróza horní čelisti po provedené osteonekrektomii



### Pooperační péče

Jak již bylo zmíněno výše, pacient je pooperačně kryt ATB. Dále podáváme analgetika dle potřeby. Musíme zajistit dostatečnou hygienu dutiny ústní a stomatologickou dietu. V některých případech lze s výhodou použít nasogastrickou sondu. Stehy odstraňujeme cca po 14 dnech, případně je ponecháváme spontánní eliminaci. I přes veškerá opatření se rány někdy hojí sekundárně. Pokud však bylo odstranění nekrotické kosti radikální, jsou výsledky hojení obvykle dobré (obr. 20, 21, 22, 23). Všechny pacienty po výkonu dispenzarizujeme. Jestliže byla po dohodě s ošetřujícím lékařem na dobu výkonu vysazena riziková medikace, nebo prodloužen aplikační interval, což má smysl u léků s reverzibilním efektem na kostní supresi, nebo bisfosfonátů se slabou afinitou ke kosti, může být po zhojení rány opět nasazena. U bisfosfonátů s vysokou afinitou ke kosti a dlouhou retencí ve skeletu při delším podávání nemá přerušení význam. Žádoucí je též naplánovat protetickou sanaci chrupu. V případě recidivy MRONJ lze zvážit opakování chirurgické léčby.

### Závěr

MRONJ je velice závažným nežádoucím účinkem podávání antiresorpčních a antiangiogenních léků. Jak bylo uvedeno výše, léčba není jednoduchá a dodnes nebyla nalezena shoda ohledně ideálního postupu. Závěry poslední doby však ukazují, že při léčbě osteonekrózy čelistí lze docílit prokazatelně lepších výsledků radikální chirurgickou terapií než léčbou konzervativní. Chirurgická léčba by měla proto být indikována jako časná, bez ohledu na stadium onemocnění, konzervativní přístup má pak svůj význam při kontra-indikaci tohoto způsobu ošetření. I přes významný pokrok v terapii tohoto onemocnění však i nadále zůstává nejdůležitější strategií udržování preventivních opatření a uvážlivé ordinování rizikové medikace.

### Literatura

1. Almazroo SA, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J Am Dent Assoc* 2009;140(7):864–875.
2. Hauer L. Historie a etiologie čelistních osteonekróz. *Prakt Zub Lék* 2009; 57(5):71–75.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115–1117.
4. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26(24): 4037–4038.
5. Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010;48(3):221–223.
6. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jager E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg* 2011;15(1):63–66.
7. Kim DW, Jung YS, Park HS, Jung HD. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51(8):e302–304.
8. Troeltzsch M, Woodlock T, Krieglstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc* 2012;78:e85.
9. Hauer L, Hrušák D, Hostička L, Andrlé P, Jambura J, Maňáková T, Mukenšabl P. Bisfosfonáty a dutina ústní. *Stomateam* 2010;10(5):5–14.
10. Hauer L, Hrušák D, Hostička L, Andrlé P, Jambura J, Pošta P. Osteonekróza čelistí v souvislosti s celkovou léčbou bisfosfonáty – doporučení pro praxi. *LKS* 2011;21(5):94–105.
11. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):369–376.
12. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938–1956.
13. Khan AA et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015;30(1):3–23.
14. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67 (5 Suppl):2–12.
15. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, Nkenke E. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 2010;14(3):311–317.
16. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, Kirkpatrick CJ. Actinomycosis of the jaws – histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 2007;451(6):1009–1017.



17. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23(6):826–836.
18. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(4):850–855.
19. Holzinger D, Seemann R, Klug C, Ewers R, Millesi G, Baumann A, Wutzl A. Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncol* 2013;49(1):66–70.
20. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, Neukam FW, Nkenke E. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 2010;18(4):449–460.
21. Stockmann P, Burger M, von Wilmowsky C, Ebker T, Lutz R, Bauersachs A, Nkenke E, Neukam FW, Wehrhan F. The outcome after surgical therapy of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-results of a clinical case series with an average follow-up of 20 months. *Clin Oral Investig* 2014;18(4):1299–1304.
22. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5 Suppl):85–95.
23. Assaf AT, Zrnc TA, Riecke B, Wikner J, Zustin J, Friedrich RE, Heiland M, Smeets R, Gröbe A. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42(5):e157–164.
24. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, Lemound J, Metzger MC, Schmelzeisen R. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40(8):719–725.
25. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2010,39(3):251–255.
26. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(2):290–293.
27. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10):1938–1956.
28. Epstein MS, Ephros HD, Epstein JB. Review of current literature and implications of RANKL inhibitors for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116(6):e437–442.
29. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM, Gennai S, Goia F, Miccoli M, Peluso F, Scoletta M, Solazzo L, Colella G. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(11):2501–2507.
30. Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANKL-inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;41(7):694–698.
31. Rosa J, Pavlíková G, Palička V. Osteonekróza čelisti u pacientů užívajících antiresorpční léčbu osteoporózy. *Osteologický bulletin* 2013;18(3):68–76.

# Je obezita skutečně ochranným faktorem před osteoporózou?

L. CIBIČKOVÁ, J. SCHOVÁNEK, D. KARÁSEK

3. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie, FN Olomouc

## SOUHRN

Cibičková L., Schovánek J., Karásek D.: **Je obezita skutečně ochranným faktorem před osteoporózou?**

Donedávna byla obezita jednoznačně považována za ochranný faktor před vznikem osteoporózy. Novější výzkumy však poukazují na souvislosti mezi abdominální obezitou a snížením hustoty kostní hmoty, nárůstem fraktur a rozvojem osteoporózy. Tyto vztahy byly popsány jak v populačních studiích, tak v *in vivo* experimentech. V popředí zájmu je vzájemná komunikace a ovlivňování mezi kostní a viscerální tukovou tkání. Tyto jsou zprostředkovány řadou hormonů a cytokinů produkovaných oběma tkáněmi a byly nazvány jako „osa kost-tuková tkáň“. Dále se obézní pacienti potýkají s problémy, jako je snížení fyzické aktivity a nevhodné redukční diety, což opět může mít negativní dopad na kostní tkáň. Obezita se zvýšeným obsahem viscerálního tuku je rizikovým faktorem pro rozvoj osteoporózy, což je nutno zohlednit při péči o obézní pacienty.

**Klíčová slova:** obezita, osteoporóza

## SUMMARY

Cibičková L., Schovánek J., Karásek D.: **Is obesity really a protective factor for osteoporosis?**

Until recently, obesity was consistently regarded as a factor protecting against the development of osteoporosis. However, newer studies point to associations between abdominal obesity and decreased bone mineral density, increased fractures and the development of osteoporosis. The associations were reported by both population studies and in vitro experiments. Much attention has been given to communication and interaction between bone and visceral adipose tissues. These are mediated by numerous hormone and cytokines produced by both tissue types and referred to as a bone-fat axis. Additionally, obese patients suffer from problems such as lower physical activity and inadequate weight loss diet, once again negatively influencing bone tissue. Obesity with higher visceral fat volume is a risk factor for the development of osteoporosis which must be taken into account when caring for obese patients.

**Keywords:** obesity, osteoporosis

*Osteologický bulletin 2016; 21(3):89–91*

**Adresa:** MUDr. Lubica Cibičková, Ph.D., 3. interní klinika – FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc,  
e-mail: cibickova@seznam.cz

Došlo do redakce: 6. 6. 2016

Přijato k tisku: 1. 11. 2016

Přestože osteoporóza a obezita představují na první pohled dvě zcela odlišná onemocnění, mají mnohé společné. A možná, že je toho společného ještě více, než si zatím uvědomujeme, či víme. Obě tato onemocnění představují globální zdravotní problém, obě mají narůstající prevalenci a zvyšují mortalitu i morbiditu celosvětově [1,2,3]. Jedná se o multifaktoriální onemocnění častější u žen, jejichž výskyt stoupá s věkem [3,4]. Pokud bychom z této „globální“ úrovně pohledu sklouzli na pohled „mikroskopický“, pak zjistíme, že buňky tukové tkáně a buňky kostní tkáně mají společnou kmenovou pluripotentní mezenchymální buňku, která se dle vlivu transkripčních faktorů může diferencovat buď v adipocyt, anebo v osteoblast [5].

Tradičně byla obezita vnímána jako ochranný faktor proti osteoporóze a v tomto kontextu je také ve vypočteném riziku zlomeniny (FRAX skóre) zvýšená tělesná hmotnost

prvkem snižujícím riziko fraktury. Toto pojetí se zakládá především na pracích Reida a kol., kteří ve svých studiích provedených před 15–20ti lety poukázali na lineární korelaci mezi tělesnou hmotností a denzitou kostního minerálu (bone mineral density, BMD) [4]. Tělesná hmotnost byla tak označena jako hlavní determinant BMD, mající větší vliv než věk [4]. Jedním vysvětlením pro tento efekt byla nadprodukce aromatázy tukovou tkání, díky níž dochází k syntéze estrogenů z androgenních prekurzorů. Tato produkce je obzvláště důležitá při poklesu produkce pohlavních hormonů vaječníky u žen po menopauze [4]. Dalším předpokládaným mechanismem je působení leptinu, produkovaného tukovou tkání na osteoblasty a osteoklasty, kterým dochází ke snížení aktivity osteoklastů a zvýšení aktivity osteoblastů, a tím k přírůstku kostní hmoty [6]. Leptin zároveň reguluje sekreci inzulinu prostřednictvím sympatického

nervového systému. Inzulin pak zvyšuje produkci pohlavních hormonů přímo stimulací jejich tvorby a také nepřímo snížením koncentrace sex-hormon binding globulinu, čímž stoupá volná frakce pohlavních hormonů a posléze narůstá BMD [4,7].

Přestože se role tukové tkáně zdála být po mnoho let jednoznačným benefitem pro kost, v posledních letech přibývá prací, které popisují opačný efekt. Dle těchto prací nárůst tukové hmoty vede k osteoporóze [8]. Konkrétně zvýšení abdominálního tuku může být považováno za rizikový faktor pro snížení BMD a pro rozvoj osteoporózy [9,10]. Abdominální obezita byla spojena se vzestupem rizika fraktur kyčelního kloubu [11,12]; páteře a zápěstí [12]; také kotníku a bérce [13].

Ne všechny práce však přinesly jednoznačné výsledky [14]. Rozdíl je dán především tím, zda se sleduje pouze hmotnost, anebo typ přítomné tukové tkáně. Přibývají důkazy pro zhoršení kvality kostní tkáně, snížení pevnosti a snížení kostní formace při centrální obezitě, jak v klinických studiích [15], tak i v experimentu [16]. V experimentu *in vivo* byla nalezena snížená aktivita osteoblastů při přítomnosti abdominální obezity [16]. Zvýšení viscerálního tuku je tak spojováno se zvýšením obsahu tuku v kostní tkáni a sníženou BMD, přičemž tato souvislost nebyla prokázána při přítomnosti tuku podkožního [8].

Kost a tuková tkáň se navzájem ovlivňují na molekulární úrovni. Adipocyty jsou zdrojem mnoha hormonů, z nichž u leptinu, adiponektinu i rezistinu byl na molekulární úrovni prokázán vliv na kost. U obezních pacientů je známo, že mají zvýšené hladiny leptinu, ale zároveň i rezistenci k působení tohoto hormonu [17]. V *in vivo* studiích leptin působí na mezenchymální kmenové buňky, podporuje jejich diferenciaci na osteoblasty a inhibuje jejich diferenciaci v adipocyty [18]. Na druhou stranu byla popsána zvýšená kostní formace u extrémně obezních leptin-deficientních ob/ob myší [6]. Obezní pacienti mají snížené hladiny adiponektinu, který zvyšuje BMD potlačením geneze osteoklastů a aktivací vzniku osteoblastů [19]. Zvýšené hladiny rezistinu u obezních vedou ke zvýšení proliferace osteoblastů a diferenciaci osteoklastů [20]. Kromě hormonů je tuková tkáň zdrojem zánětlivých mediátorů, například TNF a IL-6, které prostřednictvím ovlivnění systému RANK/RANKL snižují hladinu osteoprotegerinu [21] a hrají zásadní roli v aktivaci osteoklastů [22].

Mimo toho, že tuková tkáň ovlivňuje tkáň kostní, tak také kostní tkáň ovlivňuje tukovou. Zde sehraje hlavní roli osteokalcin, který je produkován osteoblasty a je hlavním zastupcem non-kolagenní bílkovinné složky kostní tkáně [23], má vliv na tukovou tkáň a potažmo také na metabolický syndrom. Osteokalcin zvyšuje produkci inzulinu a tím energetický metabolismus. Jeho nedostatek vedl v experimentu k inzulinové rezistenci a zvýšenému množství viscerálního tuku [24]. V pilotní studii s dětmi školního věku byla zjištěna negativní korelace mezi sérovou hladinou osteokalcinu a obezitou; a zároveň obdobná inverzní korelace mezi hladinou nedostatečně karboxylovaného osteokalcinu a funkcí beta-buněk pankreatu a inzulinové rezistence [25]. Podávání osteokalcinu myším, užívajícím glukokortikoidy, zabraňovalo rozvoji inzulinové rezistence, snížené tolerance glukózy a nárůstu tělesné hmotnosti [26]. Komunikace mezi kost-

ní a tukovou tkání je tedy velmi živá a označuje se dnes jako osa „kost-tuková tkáň“ [8].

Pokud odhlédneme od experimentů a „molekulární úroveň“ problému vztahu mezi kostí a tukovou tkání, tak v běžné klinické praxi čelíme ve vztahu mezi kostmi a obezitou několika problémům. Obezní pacienti se hůře pohybují, a tím jsou omezeny přirozené stimuly pro nárůst BMD. Díky menší míře pohybových aktivit ve venkovním prostředí a méně kvalitnímu stravování hrozí obezním pacientům nedostatek vitamínu D a snížení svalové síly, což se opět negativně projeví na kvalitě kostní tkáně. Při redukční dietě mají pacienti problém s dodržением doporučeného množství vápníku, protože ten se nachází mimo jiné v mlékařských výrobcích s vyšším energetickým obsahem. Meta-analýza klinických studií provedených Zibellini et al. prokázala malý pokles BMD v oblasti kyčelního kloubu při redukci hmotnosti, tento pokles je však malý v porovnání se známými metabolickými benefity redukce hmotnosti [27].

Lze uzavřít, že obezita se zvýšeným obsahem viscerálního tuku má negativní vliv na kostní tkáň. Tuto skutečnost je nutné zohlednit při péči o naše obezní pacienty.

*Práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892).*

## Literatura

1. Kado D, Huang M, Karlamangla A, Barrett-Connor E, Greendale G. Hyperkyphotic posture predicts mortality in older community-dwelling men and women: a prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1662–1667.
2. Rossner S. Obesity: the disease of the twenty-first century. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26 (Suppl. 4):S2–S4.
3. Hu F. Overweight and obesity in women: health risks and consequences. *J Women Health (Larchmt)* 2003;12:163–172.
4. Reid IR. Relationships among Body mass, Ins Components, And Bone. *Bone* 2002;31:547–555.
5. Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung U, Kubota N et al. PPAR insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004;113:846–855.
6. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100(2):197–207.
7. Mizuno A, Murakami T, Otani S, Kuwajima M, Shima K. Leptin affects pancreatic endocrine functions through the sympathetic nervous system. *Endocrinology* 1998;139(9):3863–3870.
8. Greco EA, Lenzi A, Miglaccio S. The obesity of bone. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6(6):273–286.
9. Yang S, Nguyen N, Center J, Eisman J, Nguyen T. Association between abdominal obesity and fracture risk: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2478–2483.
10. Greco E, Francimano D, Fornari R, Marocco C, Lubrano C, Papa V et al. Negative association between trunk fat, insulin resistance and skeleton in obese women. *World J Diabetes* 2013;4:31–39.
11. Sogaard A, Holvik K, Omsland T, Tell G, Dahl C, Schei B et al. Abdominal obesity increases the risk of hip fracture. A population-based study of 43,000 women and men aged 60–79 years followed for 8 years. Cohort of Norway. *J Intern Med* 2015;277:306–317.
12. Compston J, Flahive J, Hosmer D, Watts N, Siris E, Silverman S et al. Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res* 2014;29:487–493.
13. Watts N. GLOW investigators. Insights from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:412–422.
14. Copès R, Comim F, Langer F, Codevilla A, Sartori G, de Oliveira C et al. Obesity and Fractures in Postmenopausal Women: A Primary-care Cross-Sectional Study at Santa Maria, Brazil. *J Clin Densitom* 2015;18:165–171.
15. Cohen A, Dempster D, Recker R, Lappe J, Zhou H, Zwahlen A et al. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):2562–2572.



16. Wannenes F, Papa V, Greco E, Fornari R, Marocco C, Baldari C et al. Abdominal Fat and Sarcopenia in Women Significantly Alter Osteoblasts Homeostasis In Vitro by a WNT/ – Catenin Dependent Mechanism. *Int J Endocrinol* 2014;278316.
17. Considine R, Sinha M, Heiman M, Kriauciunas A, Stephens T, Nyce M. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;34:292–295.
18. Thomas T. The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:295–300.
19. Jurimae J, Rembel K, Jurimae T, Rehand M. Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. *Horm Metab Res* 2005;37:297–302.
20. Thommesen L, Stunes A, Monjo M, Grosvik K, Tamburstuen M, Kjobli E et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem* 2006;99:824–834.
21. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross P, Teitelbaum S. IL-1 mediates TNF-induce osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:282–290.
22. Pacifici R, Brown C, Puscheck E, Friedrich E, Slatopolsky E, Maggio D et al. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5134–5138.
23. Palička V. Kostní tkáň a hormony. *Postgraduální medicína* 2013;15:737–740.
24. Yoshikawa Y, Kode A, XU L et al. Genetic evidence points to an osteocalcin-independent influence of osteoblasts on energy metabolism. *J Bone Miner Res* 2011;26:2012–2025.
25. Boucher-Berry C, Speiser PW, Carey DE et al. Vitamin D, Osteocalcin and risk for adiposity as comorbidities in middle school children. *J Bone Miner Res* 2012;27:283–293.
26. Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest* 2012;122:3854–3857.
27. Zibellini J, Seimon RV, Lee CM, Gibson AA, Hsu MS, Shapses SA, Nguyen TV, Sainsbury A. Does Diet-Induced Weight Loss Lead to Bone Loss in Overweight or Obese Adults? A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Bone Miner Res*. 2015;30(12):2168–2178.

# Primární hyperparatyreóza s těžkou osteoporózou – recidiva onemocnění po 5 letech úplné remise

M. KRČMA

1. interní klinika, FN a LF UK, Plzeň

## SOUHRN

Krčma M.: **Primární hyperparatyreóza s těžkou osteoporózou – recidiva onemocnění po 5 letech úplné remise**

Primární hyperparatyreóza, komplexní porucha kalciumfosfátového metabolismu, zasahující různé orgánové systémy, je jednou z méně častých příčin sekundární osteoporózy. Vyvíjí se dlouho skrytě a je pravděpodobně poddiagnostikována. Předložená kazuistika ilustruje na příkladu osmiletého sledování nemocného s těžkou hyperparatyreózou některé aspekty diagnostiky, léčby a terciární prevence.

*Klíčová slova:* hyperparatyreóza, příštítná tělíska, hyperkalcémie, sekundární osteoporóza

## SUMMARY

Krčma M.: **Primary hyperparathyroidism with severe osteoporosis - relapse following five-year complete remission**

Primary hyperparathyroidism, a complex disorder of calcium-phosphate metabolism affecting many organs and tissues, is one of less common causes of secondary osteoporosis. Metabolic changes are long-term and the disease is underdiagnosed. The present case report shows some aspects and pitfalls of the diagnosis, treatment and follow-up.

*Keywords:* hyperparathyroidism, parathyroid glands, hypercalcemia, secondary osteoporosis

*Osteologický bulletin 2016; 21(3):92–95*

**Adresa:** MUDr. Michal Krčma, Ph.D., 1. interní klinika, FN a LF UK, Plzeň, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, e-mail: krcmam@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 15. 8. 2016

Přijato k tisku: 10. 10. 2016

## Úvod

Primární hyperparatyreóza patří ke středně vzácným onemocněním, její prevalence se odhaduje na 2 případy na 10 tisíc patientských let, starší studie popisují prevalenci okolo 0,5–0,8 %, a přestože výskyt těžkých forem v průběhu let klesá, díky lepší diagnostice incidence onemocnění narůstá [1,2]. Maximum výskytu je v 6. deceniu a častěji jsou postiženy ženy. V 85 % se jedná o solitární adenom, méně častěji o hyperplazii, vzácně o karcinom. Relativně vzácně (do 5 %) může být součástí mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN 1 nebo MEN 2A). Diagnostika je jednoduchá v situaci, kdy na onemocnění myslíme; řada příznaků je však nespecifických (nervozita či únava, polyurie, svalové slabosti, bolesti kostí, tvorba ledvinových a žlučových kamenů) a pozornosti uniká [3,4]. Nežádka až patologická fraktura nebo extraoseální kalcifikace podnítl úvahu o této nemoci.

## Kazuistika

Pan Josef, narozený v r. 1948, byl zhruba do r. 2002 v dispenzární péči praktického lékaře, bez chronických onemoc-

nění či medikace, vyjma nekomplikovaného glaukomu a hyperplazie prostaty bez potřeby farmakoterapie. Pracoval jako technik v oblasti strojírenství. V rodinné anamnéze bez endokrinních či nádorových onemocnění, oba rodiče měli diabetes mellitus 2. typu a zemřeli po 75. roce věku na cévní mozkovou příhodu, sourozenci a děti pacienta byli zdraví a bez významnějších subjektivních obtíží.

Od r. 2002 se objevovaly chronické bolesti LS páteře, bez neurologického deficitu a pacient byl léčen různými analgetiky, rehabilitační léčbou až stav vyústil v částečný invalidní důchod. Tehdejší radiologické nálezy máme k dispozici jen ve formě popisu a neprokazovaly zásadní patologii. V r. 2005 byl pacient hospitalizován pro drobnou ischemickou CMP ve vertebrobazilárním povodí se spontánní reparací neurologického nálezu. Zhruba od té doby do r. 2007 se postupně zhoršovaly bolesti zad a mobilita. Závěrem roku 2007 byla nalezena osteolytická ložiska na dlouhých kostech (obr. 1), následovaly opakované kontakty s neurologem, ortopedem a navýšování analgetické léčby. V dubnu 2008 byl pacient nasměrován k internímu vyšetření, kde byla zjištěna vysoká hladina sérového kalcia (první odběr Ca),

doplněna hladina PTH, která již jasně poukázala na primární hyperparatyreózu a po scintigrafickém vyšetření byl pacient směřován k paratyreoidektomii pravého dolního příštítného tělíska, histologicky byly nalezeny typické struktury adenomu (CHK, FN Motol, Praha). Výkon byl o několik týdnů oddálen kvůli patologické fraktuře levého femuru, k níž došlo při pouhém překládání pacienta z lůžka na lůžko, a která byla ještě před paratyreoidektomií řešena osteosyntézou.

Pooperační průběh byl komplikován extrémně náročným syndromem hladové kosti, který si v krátké době vyžádal hospitalizaci na třech pracovištích interního lékařství, přechodné zavedení centrálního žilního katétru, extrahovaného poté pro katérovou sepsi. Ambulantní léčba byla opakovaně neúspěšná i přes podávání dávek 3 000–5 000 IU D3 denně společně s 5 g kalcia denně, zkoušeno i podání alfa kalcidiolu. Na našem pracovišti bylo dosaženo efektivní substituce až kombinací 2 500 IU D3 v kombinaci s analogem vitamínu D dihydrotachysterolem [Tachystin gtt] a substitucí hořčičku. Dávkování substituční medikace a jeho vývoj v čase shrnuje *obr. 2*.

Velmi zvolna docházelo k reparaci renální insuficience při nefrokalcinóze, až se zpožděním pěti let se upravila glomerulární filtrace na hodnoty, které by odpovídaly jejímu fyziologickému poklesu vztahenému na parametry před vznikem onemocnění (*obr. 3*).

Rychleji se upravila kostní denzita měřená denzitometricky a kostní obrat. Během dvou let se kostní denzita L páteře i pravého femuru dostala do pásma osteopenie (*obr. 4*).

Především se zlepšil klinický stav pacienta, který zrehabilitoval do plné mobility, neproblematicky ujde 10 km denně, někdy s použitím vycházkové hole. Během prvních 6 měsíců byla ukončena analgetická léčba. Upravila se i mírná polyurie a nykturie, původně přisuzovaná hyperplastické prostatě. Antihypertenzní léčbu se podařilo ze čtyřkombinace zredukovat na trojkombinaci (amlodipin 10 mg + telmisartan 80 mg + indapamid 1,5 mg denně).

Pacient byl nadále kontrolován pravidelně 2× ročně a v r. 2015 byl jako první zaznamenán lehký pokles glomerulární filtrace, následně pokles potřeby D vitamínu a i přes jeho vynechání zvýšení sérové kalcémie na 2,7 mmol/l (při norm. hladině 25-OH vitamínu D 86 nmol/l a nezvýšené kalciurii). Hladina parathormonu se zvýšila na dvojnásobek horní hranice normy a sonografické vyšetření příštítných tělísek odhalilo recidivu adenomu v místě operace (*obr. 5*), kterou

potvrdila i scintigrafie MIBI (*obr. 6*). Po rozhovoru s nemocným a nastínění možných variant jsme naplánovali operační řešení, které proběhlo v září 2016 na téže pracovišti jako původní operace (CHK, FN Motol), bez komplikací. Histologie potvrdila recidivu adenomu příštítného tělíska převážně z hlavních buněk.

## Diskuze

V první řadě kazuistika ilustruje důležitost vyšetřování hladiny kalcémie u všech pacientů s bolestmi pohybového aparátu. Zbytečná prodleva může vést k vystupňování osteoporózy a kostním traumatům [4]. U popisovaného případu musel být adenom příštítného tělíska přítomný několik (ne-li desítku) let před manifestací osteolytických změn, „hnědých tumorů“, které jsou zachyceny na *obr. 1*.

Pokud jde o indikaci k paratyreoidektomii, snažíme se někdy postupovat konzervativně a většinou respektujeme doporučení při asymptomatické primární hyperparatyreóze

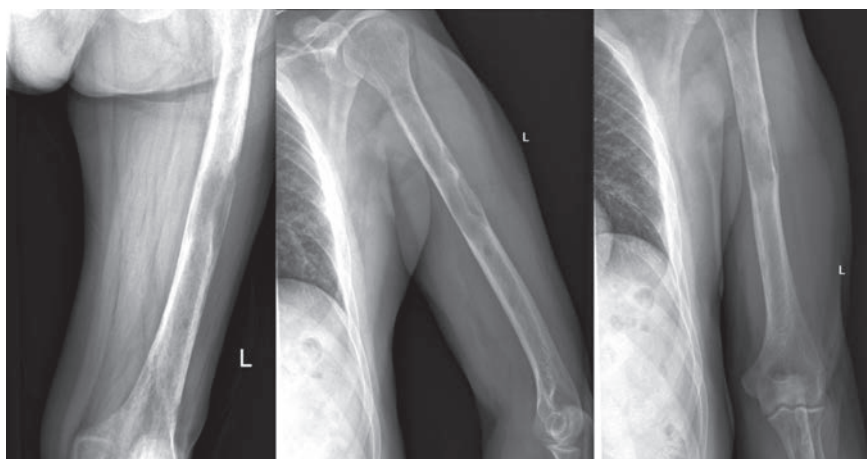
Tabulka 1

Indikace k paratyreoidektomii podle 4. mezinárodního workshopu (upraveno podle Bilezikian JP et al., 2014)

|                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • sérová kalcémie více než 0,25 mmol/l nad horní hranici normálního rozmezí                        |
| • T-skóre méně než –2,5 na bederní páteři, kyčli, krčku kosti stehenní nebo distální třetího radia |
| • zlomenina obratle prokázaná zobrazovacími metodami                                               |
| • clearance kreatininu pod 60 ml/min                                                               |
| • odpad kalcia více než 10 mmol/den (400 mg/den), zvýšené riziko litiázy                           |
| • přítomnost nefrolitiázy nebo nefrokalcinózy na zobrazovacích metodách                            |
| • věk pod 50 let                                                                                   |

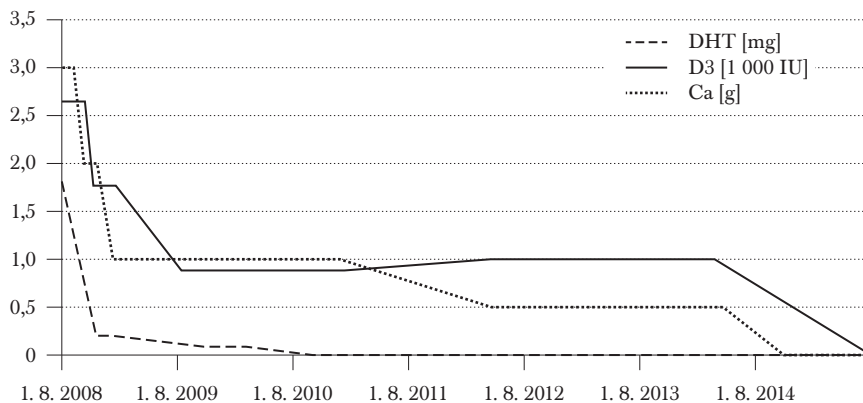
Obr. 1

Osteolytické změny na dlouhých kostech  
(rtg snímky laskavě poskytnuty Klinikou zobrazovacích metod, FN Plzeň)

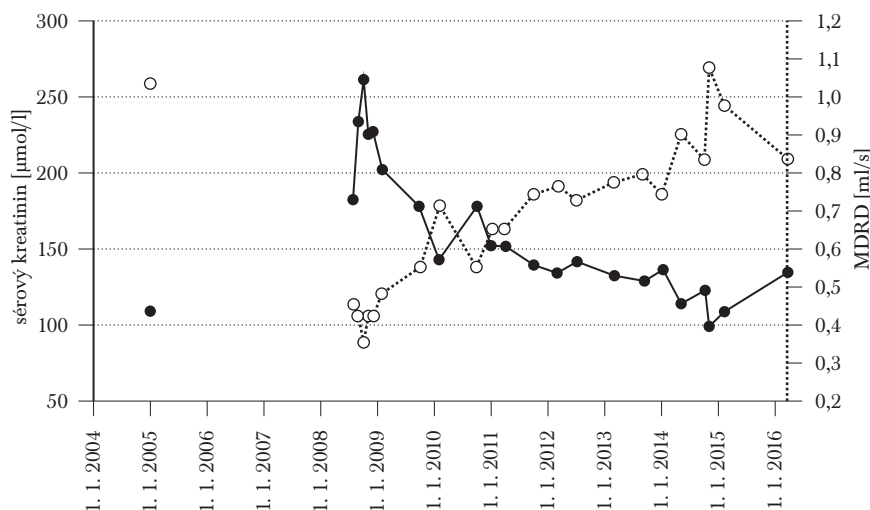




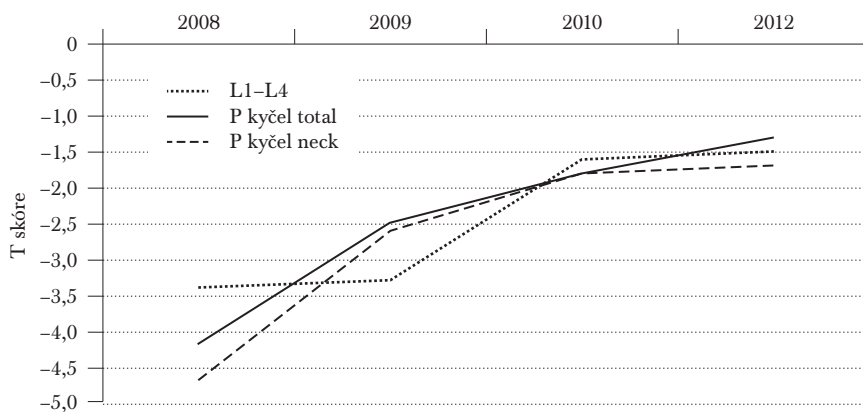
Obr. 2  
Vývoj substituční medikace v průběhu let  
dihydratychysterol DHT, aktivní metabolit vitamínu D D3,  
vápník ve formě rozpustného preparátu Ca



Obr. 3  
Vývoj renální funkce



Obr. 4  
Vývoj denzitometrického nálezu



stanovená 4. mezinárodním workshopem v r. 2014 (*tabulka 1*) [5]. V případě primomanifestace nebylo o indikaci pochyb, v případě recidivy nás vedla k agresivnějšímu přístupu snaha vyhnout se budoucím komplikacím v již fragilním terénu (kosti, ledviny). Otázkou je léčba inhibicí calcium sensing receptoru cinacalcetem, kterou používáme u pacientů, kde operace v celkové anestézii představuje nadměrné riziko z obecně interního pohledu (u těchto pacientů vesměs nedostačuje podávání bisfosfonátu a ostatní opatření). Malý počet pacientů s primární hyperparatyreózou léčenou kalcimimetikem znemožňuje provedení větší studie, zejména randomizované, k zamyšlení jsou však výsledky studie EVOLVE u dialyzovaných pacientů s terciární hyperparatyreózou, kde podání cinacalcetu nezměnilo kardiovaskulární mortalitu ani morbiditu pacientů [6]. V případě nenalezení patologicky funkčního tělíska klasickou MIBI scintigrafií (v uspořádání SPECT/CT) v poslední době přibyla možnost provádění PET/MR vyšetření s 18F značeným flurocholinem (od letošního roku dostupné na Klinice zobrazovacích metod, FN Plzeň). Výhodou je větší senzitivita funkčního vyšetření i detailnější rozlišovací schopnost MR v porovnání s CT [7].

Syndrom hladové kosti, těžká hypokalcémie, způsobený masivním přílivem vápníku z krve do kostí, které přestaly být bourány osteoklasty pod vlivem vysoké hladiny parathormonu, je stále obtížnou komplikací po úspěšném odstranění déletrvající hyperparatyreózy. Prevencí může být předoperační podávání bisfosfonátu (není obecně přijato, jsou k dispozici malé studie prokazující benefit a chybí data z randomizovaných studií) [8], v léčbě používáme vysoké dávky vápníku, vitamínu D (s preferencí alfacalcidolu nebo kalcitriolu) a zapomenout nesmíme ani na substituci hořčíku. Dříve s výhodou používaný analog vitamínu D dihydratychysterol není v ČR dostupný. U pacientů, u nichž byla hyperparatyreóza odstraněna ještě v době, kdy nebyly patrné změny na rtg skeletu, je syndrom hladové kosti spíše výjimečný [9].

Konečně je otázkou délka, frekvence a způsob sledování po paratyroidektomii. V literatuře je toto téma

zmiňováno okrajově, ani výše uvedená guidelines nedávají jednoznačný návod [10]. Frekvence recidiv se odhaduje na méně než 5 % a většina observací trvala mezi 5–10 lety. Na našem pracovišti pacienty sledujeme po dobu zhruba 5 let alespoň jedenkrát ročně (většinou častěji) a dále doporučujeme odběr sérové kalcémie a kreatininu jedenkrát za dva roky (a při podezřelých obtížích) doživotně. Otázka je, zda by nebylo výhodou vyšetřovat i kalcii, resp. frakční exkreci kalcia.

## Závěr

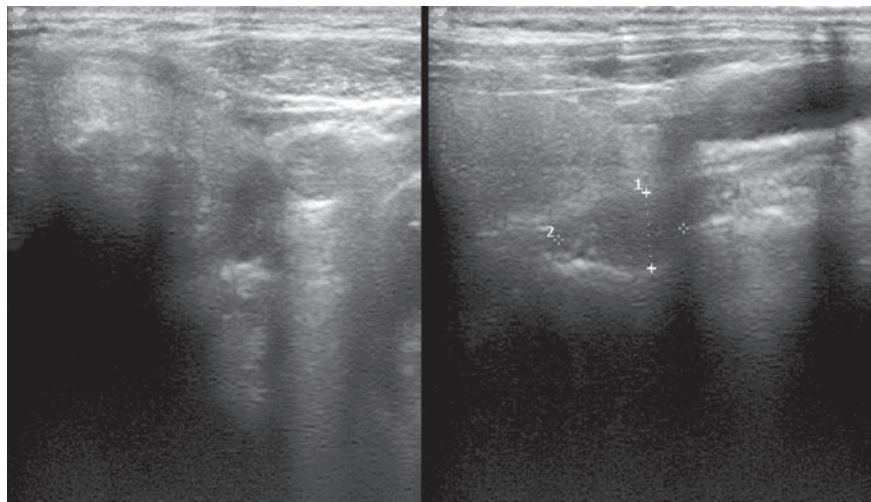
Je důležité vyšetřovat hladiny kalcémie u všech pacientů s bolestmi či frakturami pohybového aparátu. Řada příznaků je nespecifických a nečastých je primární hyperparatyreóza diagnostikována až po několika letech. Diagnostika je založena na funkčním i morfologickém vyšetření nejčastěji pomocí SPECT/MIBI, nebo nyní nově PET/MR s fluorocholinem, léčba je v první řadě chirurgická.

*Práce byla podpořena Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (PRVOUK – P36).*

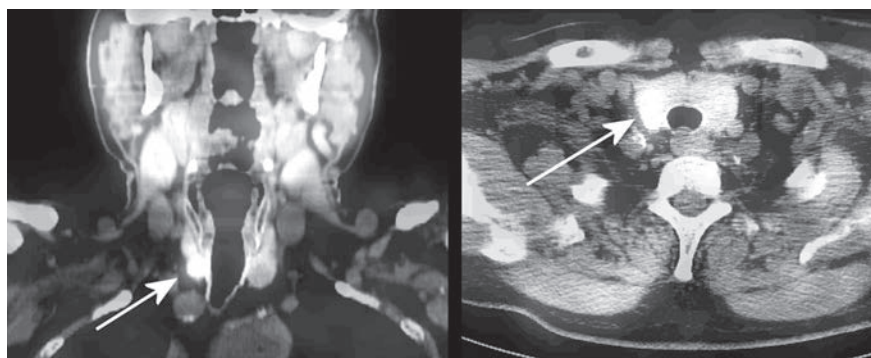
## Literatura

1. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006;21(1): 171–177.
2. Jodkowska A, Tupikowski K, Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A, Bolanowski M, Bednarek-Tupikowska G. Interdisciplinary Aspects of Primary Hyperparathyroidism: Symptomatology in a Series of 100 Cases. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25(2):285–293.
3. Broulík P, Adámek S, Libánský P, Kubinyi J. Changes in the Pattern of Primary Hyperparathyroidism in Czech Republic. *Prague Med Rep* 2015;116(2):112–121.
4. Adámek S, Libánský P, Lischke R, Foltán R, Kubinyi J, Broulík P. Chirurgická léčba primární hyperparatyreózy v kontextu ortopedické diagnostiky a léčby: naše zkušenosti u 441 pacientů. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2011;78(4): 355–360.
5. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3561–3569.
6. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482–2494.
7. Michaud L, Burgess A, Huchet V, Lefèvre M, Tassart M, Ohnona J, Kerrou K, Balogova S, Talbot JN, Périé S. Is 18F-fluorocholine-positron emission tomography/computerized tomography a new imaging tool for detecting hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):4531–4536.
8. Lee IT, Sheu WH, Tu ST, Kuo SW, Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuate hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2006;24(3):255–258.
9. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2013;168(3):R45–53.
10. Hedbäck G, Odén A. Recurrence of hyperparathyroidism; a long-term follow-up after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2003;148(4): 413–421.

Obr. 5  
Sonografický nálezní recidivy adenomu  
(fotodokumentace autora)



Obr. 6  
MIBI + SPECT nálezní recidivy adenomu přístřtného tělíska  
(obrazovou dokumentaci laskavě poskytla  
Klinika zobrazovacích metod, FN Plzeň)



# Multidisciplinární přístup v terapii polymorbidního pacienta se sekundární osteoporózou – klinická kazuistika

J. SVOBODOVÁ<sup>1,2</sup>, R. FUCHSOVÁ<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika, FN Plzeň, osteologie, <sup>2</sup>Lékařská fakulta UK v Plzni, <sup>3</sup>Oddělení nukleární medicíny, laboratoř ID, FN Plzeň

## SOUHRN

Svobodová J., Fuchsová R.: **Multidisciplinární přístup v terapii polymorbidního pacienta se sekundární osteoporózou – klinická kazuistika**

Kazuistika popisuje průběh sledování a terapie pacienta se sekundární osteoporózou. Před převzetím do léčby osteologické ambulance FN Plzeň pacient prodělal kompresivní frakturu L2. Při převzetí do péče byla zjištěna Gravesova-Basedowova (G-B) tyreotoxikóza, osteodenzitometricky (DXA) byla prokázána osteoporóza, laboratorně elevace markerů kostního obrátu. Byla zahájena terapie tyreotoxikózy i osteoporózy. Stav byl komplikován vředovou chorobou gastroduodena, proto byla terapie perorálními bisfosfonáty změněna na terapii stroncium ranelátem. Při této terapii se nejdříve zvýšila denzita kostního minerálu (bone mineral density, BMD), ale po 3 letech terapie stroncium ranelátem došlo k nízkotraumatickému prolomení horní krycí desky obratlového těla L4 a k poklesu BMD. Stav byl hodnocen jako selhání terapie a pacient byl převeden na terapii i. v. bisfosfonáty. Při další DXA kontrole v r. 2015 došlo opět k výraznému poklesu BMD, na jehož vzniku se podílel metastatický proces ve skeletu urologické etiologie, proto byl pacient předán k další ambulantní terapii na Onkologickou a radioterapeutickou kliniku fakultní nemocnice (terapie denosumabem).

**Klíčová slova:** sekundární osteoporóza, hypertyreóza, karcinom prostaty, bisfosfonáty, stroncium ranelát, denosumab

## SUMMARY

Svobodová J., Fuchsová R.: **Multidisciplinary approach in the treatment of a comorbid patient with secondary osteoporosis – a clinical case report**

The case report describes the course of monitoring and treatment of a patient with secondary osteoporosis. Prior to his referral to an outpatient center for bone diseases of the University Hospital Pilsen, the patient had sustained an L2 compression fracture. Upon admission, he was diagnosed with Graves-Basedow thyrotoxicosis; bone densitometry (DXA) revealed osteoporosis and laboratory analyses showed elevated bone turnover markers. Treatment for both thyrotoxicosis and osteoporosis was initiated. As the condition was complicated by gastroduodenal ulcer disease, treatment with oral bisphosphonates was changed to therapy with strontium ranelate. Initially, bone mineral density (BMD) increased but after 3 years of strontium ranelate therapy, low-trauma fracture of the upper surface of the L4 body occurred and BMD decreased. The condition was characterized as therapy failure and i.v. bisphosphonates were initiated. In 2015, another DXA scan showed a further decrease in BMD, contributed to by the metastatic process of urological origin in the skeleton. Therefore, the patient was referred to outpatient care at an oncology and radiotherapy department of the University Hospital (denosumab therapy).

**Keywords:** secondary osteoporosis, hyperthyroidism, prostate cancer, bisphosphonates, strontium ranelate, denosumab

*Osteologický bulletin 2016; 21(3):96–100*

**Adresa:** MUDr. Jana Svobodová, II. interní klinika, FN Plzeň, osteologie, Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň-Bory, e-mail: svobodovaj@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 28. 7. 2016

Přijato k tisku: 4. 11. 2016

## Úvod

Hypertyreóza je rizikovým faktorem osteoporózy, ovlivňuje osteoblasty i osteoklasty. Při hypertyreóze se zvyšuje kostní obrát, zkracuje se remodelační cyklus kosti. Dochází k urychlení kostní resorpce, což vede ke zvýšení sérové koncentrace kalcia. Vyšší hodnoty kalcémie inhibují produkci PTH, jehož nižší koncentrace vede k hyperkalciurii a snižuje

né konverzi vitamínu D na aktivní formy. Nižší hladina 1,25 (OH) vitamínu D vede k nižší absorpci vápníku a fosforu ze střeva. Výsledkem těchto pochodů je osteopenie, resp. osteoporóza [1,2]. Hypertyreóza je velmi silným rizikovým faktorem zlomenin obratlů i periferních zlomenin [3].

Nejčastější příčinou tyreotoxikózy je Gravesova-Basedowova (G-B) nemoc (60–80 % případů), toxická polynodóza



ní struma (10–20 %) a toxický adenom (3–5 %). G-B choro-  
roba je nejčastější u žen mezi 20. a 40. rokem, může se ale  
manifestovat v kterémkoli věku, její etiologie je autoimun-  
ní, tyreotoxikózu způsobují imunoglobuliny stimulující  
TSH receptor. Při G-B toxikóze je suprimovaná hodnota  
TSH, vysoké hodnoty fT3 a fT4, je prokazována přítomnost  
protilátek proti TSH receptoru (aTSH), v sonografickém  
obraze je žláza zvětšená, se zvýšeným průtokem. Terapie  
G-B toxikózy spočívá v první fázi ve zklidnění onemocnění  
tyreostatiky (thiamazol, ev. propylthiouracil), po zklidnění  
hypertyreózy rozhodneme o definitivní terapii (dosažení re-  
mise farmakologicky, operace štítné žlázy, terapie radiojod-  
dem) [4].

Další etiologickou jednotkou, která často vede ke kostní  
ztrátě, a je diskutována v této práci, je karcinom prostaty.  
Karcinom prostaty je třetí nejčastější příčinou úmrtí u mužů  
na zhoubné nádory v ČR a celosvětově představuje každý  
desátý nádor u mužů [5]. U mužů s karcinomem prostaty  
dochází ke kostním změnám v důsledku hormonální léčby –  
využívá se androgen deprivace, která blokuje tvorbu  
testosteronu. Testosteron se konvertuje na estradiol, kte-  
rý snižuje kostní resorpci a zvyšuje kostní novotvorbu buď  
přímo působením na osteoklasty a osteoblasty, nebo nepří-  
mo, prostřednictvím RANK – RANKL a osteoprotegerinu,  
TNF $\alpha$  a IL1. Estrogeny pozitivně ovlivňují metabolismus  
kosti, při jejich poklesu klesá kostní denzita a zvyšuje se ri-  
ziko osteoporózy a patologických fraktur. Karcinom prosta-  
ty metastaticky postihuje kosti v 75–85 %. Ačkoliv kostní  
metastázy karcinomu prostaty vykazují na zobrazovacích  
metodách osteoblastickou aktivitu, je zvýšená aktivita nejen  
osteoblastů, ale i osteoklastů. Dochází k nadměrné novo-  
tvorbě kosti, která je ale méněcenná [6,7,8,9,10].

Pro terapii mužské osteoporózy máme k dispozici andro-  
genní substituční terapii, bisfosfonáty, stroncium ranelát,  
denosumab a teriparatid, základem léčby osteoporózy je  
vždy dostatečná saturace vápníkem a vitamínem D [10].

K prevenci kostních komplikací u pacientů s karcinomem  
prostaty a kostními metastázami mohou být užity kyselina  
zoledronová a denosumab [8]. Denosumab je plně humánní  
monoklonální protilátka, která se váže na ligand RANKL  
(receptor activator of nuclear factor NF – kappaB – ligand),  
RANKL je polypeptid, který působí jako aktivátor RANK.  
RANK je receptor lokalizovaný jak na prekurzorech osteo-  
klastů, tak na již zralých osteoklastech. Vazbou RANK/  
RANKL dochází k diferenciaci nových a aktivaci zralých  
osteoklastů a k následnému zvýšení osteoklastické kostní  
resorpce. Zvýšená aktivita osteoklastů, kterou stimuluje  
RANKL, je klíčovým prostředkem destrukce kosti při jejím  
metastatickém poškození. Denosumab vazbou na RANKL  
zabraňuje interakci RANKL/RANK, a tak inhibuje tvorbu,  
funkci a životnost osteoklastů [12].

### Kazuistika

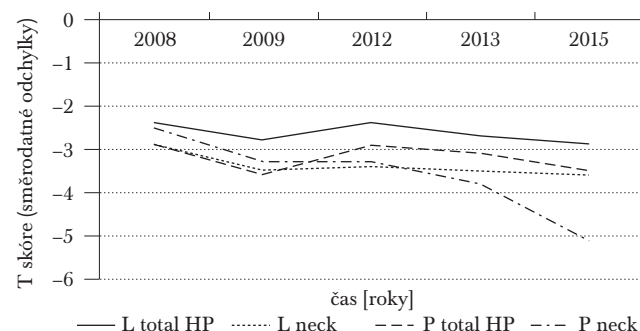
Pacient byl (nar. 1938) na našem pracovišti denzitome-  
tricky vyšetřen 06/2008 s nálezem osteoporózy na DXA  
(L kyčel total HIP: BMD 0,774 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –2,4 SD,  
neck: BMD 0,696 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –2,9 SD, P kyčel total  
HIP: BMD 0,710 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –2,9 SD, neck: BMD  
0,742 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –2,5 SD, L1-4: BMD 0,899 g/cm<sup>2</sup>,

T skóre –2,7 SD, L3-4: T skóre –3,0 SD), byl objednan ke  
kontrolě a k laboratornímu vyšetření, na které se nedostavil.

Kontrolní denzitometrické vyšetření proběhlo 09/2009  
s nálezem výrazného poklesu BMD ve srovnání s předcho-  
zí DXA [L kyčel total HIP: BMD 0,724 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –2,8  
SD (změna –5,1 %), neck: BMD 0,618 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –3,5  
SD, P kyčel total HIP: BMD 0,616 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –3,6 SD  
(změna –10,5 %), neck: BMD 0,642 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –3,3  
SD, L3-4: T skóre –2,0 SD]. Toto vyšetření bylo doporu-  
čeno při hospitalizaci na Neurologické klinice, FN Plzeň,  
kde byl hospitalizován 05/2009 pro stav po kompresivní  
fraktuře těla L2 s prolomením horní krycí desky (obr. 1),  
s centrálním snížením asi o 1/3 původní výše. Zlomenina  
vznikla nízkotraumaticky – při jízdě trolejbusem, při prudší  
změně rychlosti trolejbusu měl pocit „píchnutí“ v kříži, dá-  
le bolesti, které progredovaly a vyžádaly si vyšetření a ná-  
slednou hospitalizaci.

V osteologické ambulanci byl vyšetřen 09/2009. V osob-  
ní anamnéze udával léčenou arteriální hypertenzi, hyper-  
urikémii, psoriasis vulgaris, nikotinismus, stav po fotoselek-  
tivní vaporizaci prostaty v roce 2007 a již výše zmíněnou

Graf změn BMD v oblasti proximálních femurů během  
sledování pacienta v letech 2008–2015



**17. 6. 2008:** L kyčel total HIP: T skóre –2,4 SD, neck: T skóre –2,9 SD, P kyčel total HIP: T skóre –2,9 SD, neck: T skóre –2,5 SD, L1-4: T skóre –2,7 SD, L3-4: T skóre –3 SD.

**22. 9. 2009:** L kyčel total HIP: T skóre –2,8 SD (změna –5,1 %), neck: T skóre –3,5 SD, P kyčel total HIP: T skóre –3,6 SD (změna –10,5 %), neck: T skóre –3,3 SD, L3-4: T skóre –2 SD.

**5. 1. 2012:** L kyčel total HIP: T skóre –2,4 SD (změna 4,7 %), neck: T skóre –3,4 SD, P kyčel total HIP: T skóre –2,9 SD (změna 9,9 %), neck: T skóre –3,3 SD, L3-4: T skóre –0,8 SD (změna 14,9 %).

**6. 11. 2013:** L kyčel total HIP: T skóre –2,7 SD (změna –5,4 %), neck: T skóre –3,5 SD, P kyčel total HIP: T skóre –3,1 SD (změna –4,1 %), neck: T skóre –3,8 SD.

**14. 8. 2015:** [L kyčel total HIP: T skóre –2,9 SD (změna –10,6 %), neck: T skóre –3,6 SD, P kyčel total HIP: T skóre –3,5 SD (změna –11,4 %), neck: T skóre –5,1 SD].

kompresivní frakturu těla L2 v květnu 2009. Aktuálně užívané léky byly tramadol + paracetamol, perindopril, losartan, indapamid a allopurinol. Při vyšetření byla zahájena terapie osteoporózy – acidum alendronicum 70 mg + cholecalciferolum 2 800 IU v dávkování 1× v týdnu a kalcium 500 mg + cholecalciferol 200 IU v dávkování 2× denně. Pro bolesti byla změněna terapie tramadolem a paracetamolem za terapii NSAID. Vzhledem laboratornímu nálezu hypertyreózy byl pacient předán do ambulantní péče osteologa – endokrinologa.

Vyšetření 10/2009 – fyzikální vyšetření: teplejší kůže, akra s jemným tremorem, bez endokrinní orbitopatie, na krku bez rezistence, jinak bez pozoruhodností. Z laboratorního vyšetření: TSH 0,01 mIU/l (0,3–4,0), fT4 30,9 pmol/l (8,0–21,1), fT3 7,7 pmol/l (2,5–5,8), aTSH 2,6 U/l (0–1,5), elevace ALP, osteokalcinu, CTx a PINP, ostatní laboratorní vyšetření v normě. USG štítné žlázy prokázalo lehké zvětšení celkového objemu a degenerativní změny. Byla za-

hájena terapie thiamazolem 10 mg 1× denně, ostatní terapie ponechána beze změny.

Pro dyspeptické potíže byla provedena 12/2009 EGDF s nálezem vředové choroby duodena s floridní ulcerací, chronická aktivní antrumgastritis středně těžkého stupně, *Helicobacter pylori* pozitivní. Gastroenterologem byla zavedena terapie inhibitory protonové pumpy, provedena eradikace *H. pylori*, vysazeny NSAID. Terapie alendronátem byla ukončena ihned po diagnostikování vředové choroby gastroduodena a 04/2010 byla zahájena terapie stroncium ranelátem v dávce 2 g denně, pokračováno v terapii kalcie 500 mg denně, cholecalciferolem 800 IU denně a thiamazolem 10 mg denně. Laboratorně při tyreostatické terapii eutyreóza navozena a udržována od prosince 2009, dávka thiamazolu byla řízena dle aktuálních hodnot TSH a fT4. V tyreostatické terapii bylo pokračováno do března 2011, kdy došlo k vyhasnutí protilátek aTSH, trvala eutyreóza.

Kontrolní denzitometrické vyšetření bylo provedeno 01/2012, kdy došlo k nárůstu BMD [L kyčel total HIP: BMD 0,758 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –2,4 SD (změna 4,7 %), neck: BMD 0,628 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –3,4 SD, P kyčel total HIP: BMD 0,677 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –2,9 SD (změna 9,9 %), neck: BMD 0,638 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –3,3 SD, L3-4: BMD 1,147 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –0,8 SD (změna 14,9 %)]. Terapeuticky bylo pokračováno v terapii stroncium ranelátem, substituci vápníku a vitamínu D. Markery kostního obratu byly v normě, trvala eutyreóza, hladina 25(OH) vitamínu D byla optimální, pacient byl bez potíží, bez nových zlomenin.

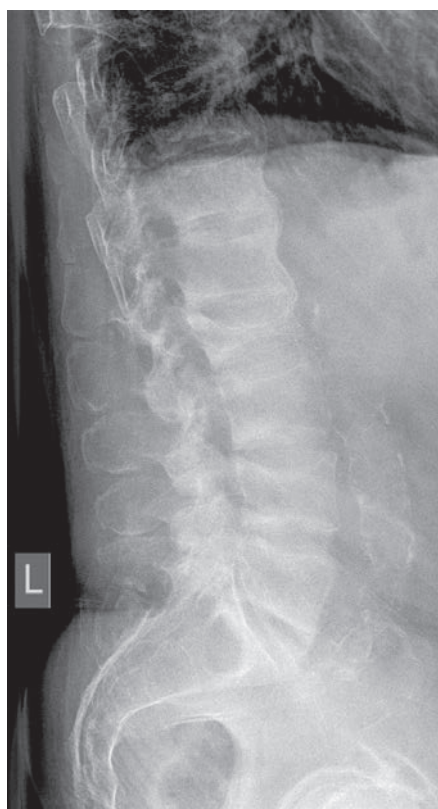
Pro bolesti zad bylo provedeno 07/2013 RTG páteře, bylo nově zjištěno prolomení horní krycí desky L4 (obr. 2), dle provedené DXA 11/2013 došlo k poklesu BMD [L kyčel total HIP: BMD 0,717 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –2,7 SD (změna –5,4 %), neck: BMD 0,611 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –3,5 SD, P kyčel total HIP: BMD 0,649 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –3,1 SD (změna –4,1 %), neck: BMD 0,578 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –3,8 SD], laboratorně osteokalcin a PINP lehce nad horní hranici normy, T-hormony v normě. Stav byl hodnocen jako selhání terapie stroncium ranelátem a pacientovi byla změněna terapie na i.v. ibandronát v dávce 3 mg 1× za 3 měsíce. V terapii bylo pokračováno, pacient byl pravidelně sledován, trvala eutyreóza, bez nových zlomenin, laboratorní nález bez pozoruhodností. Další kontrolní denzitometrické vyšetření bylo provedeno 08/2015, nečekaný výrazný pokles BMD [L kyčel total HIP: BMD 0,678 g/cm<sup>2</sup>, T skóre –2,9 SD (změna –10,6 %), neck: BMD

Obr. 1 (vlevo)

RTG páteře 05/2009 – popis: Stav po kompresivní fraktuře obratlového těla L2 s prolomením horní krycí desky a centrálním snížením asi o 1/3 původní výše. Při horní dorzální hraně L2 osteofyt velikosti 9 × 7 mm, který mírně zasahuje do kanálu páteřního. Přemostující spondylóza na přechodu Th/L páteře. Mírná spondylóza ventrálního a laterálního typu v rozsahu L2–L5.

Obr. 2 (vpravo)

RTG páteře 07/2013 – popis: Kompresivní fraktura L2 má charakter až platyspondylie. Prolomená horní krycí plocha L4.



0,604 g/cm<sup>2</sup>, T skóre -3,6 SD, P kyčel total HIP: BMD 0,600 g/cm<sup>2</sup>, T skóre -3,5 SD (změna -11,4 %), neck: BMD 0,408 g/cm<sup>2</sup>, T skóre -5,1 SD].

Při pátrání po příčině poklesu BMD bylo zjištěno, že pacient je v péči urologa pro karcinom prostaty s metastatickým postižením mediálních partií pravé klíční kosti, 1. žebra vpravo a manubria sterni (obr. 3) (diagnóza 02/2015 – scintigrafie skeletu), 02/2015 byla zahájena terapie antiandrogenem (bikalutamid). Po nálezů poklesu BMD byl kontaktován ošetřující urolog a dále Onkologická a radioterapeutická klinika, FN Plzeň s cílem zvážit terapii denosumabem. Byla ukončena terapie ibandronátem a od ledna 2016 je pacientovi aplikován denosumab v dávce 120 mg s.c. 1× měsíčně.

Po celou dobu antiresorpční terapie i terapie denosumabem byla a je podávána substituce vápníku a vitamínu D. Po počáteční nespokojenosti pacienta se jeho chování změnilo v souvislosti s vznikem nízkotraumatické kompresivní fraktury těla obratle L2 (2009). Od té doby lze hovořit o dobré compliance při užívání ordinovaných léků i respektování termínu jednotlivých kontrol.

K další zlomenině u pacienta nedošlo, je mobilní, s dobrou kvalitou života, kontrolní DXA je v plánu na listopad 2016.

### Diskuze

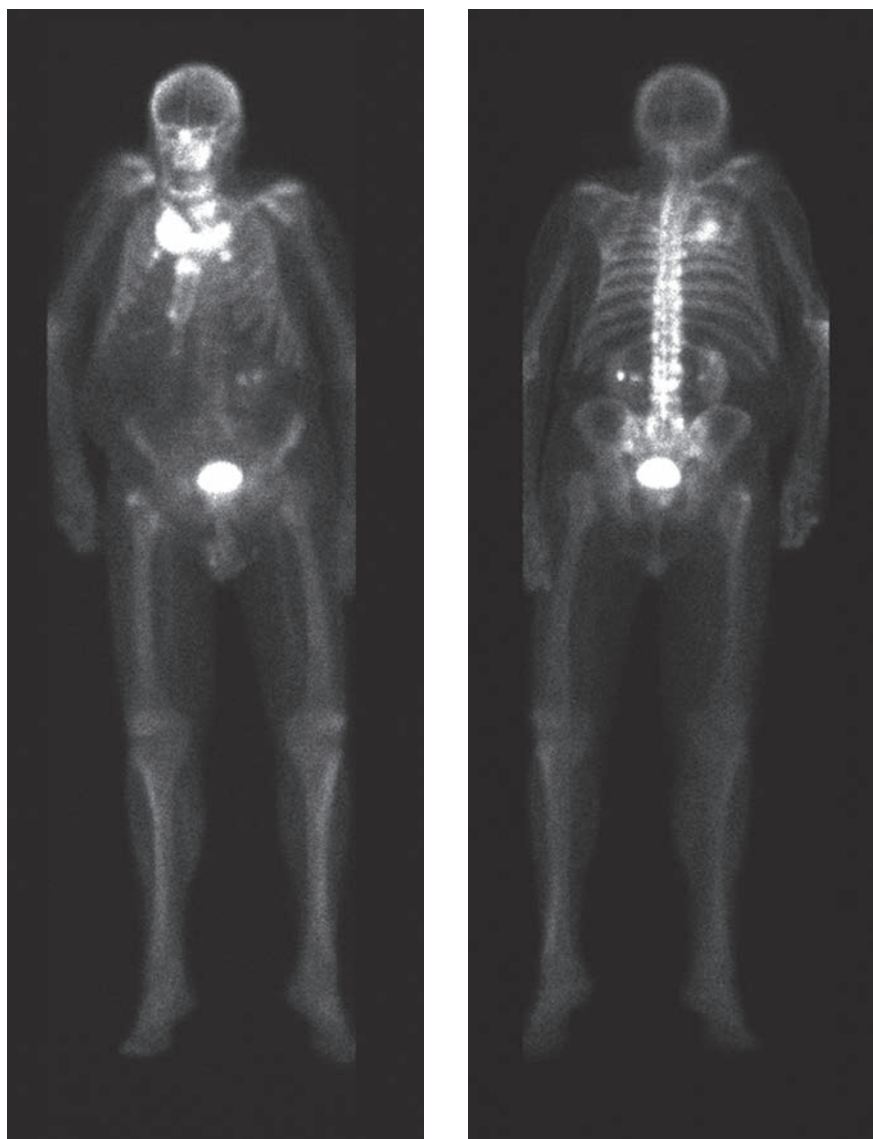
U referovaného pacienta s původně nepochybně involuční osteoporózou, která nebyla sledována ani léčena, byl stav zpočátku modifikován tyreotoxi-kózou. Na výrazném úbytku kostní hmoty mezi DXA měřeními mezi lety 2008 a 2009 se dále také podílel stav po kompresivní fraktuře obratlového těla [11]. Po přechodném zlepšení denzitometrického nálezu při komplexní terapii došlo k další kompresivní fraktuře a poklesu BMD, proto byla terapie změněna na intravenózní bisfosfonát. Při této terapii byl pacient sice bez nových zlomenin, došlo však k dalšímu poklesu BMD, jehož příčinou byla androgen deprivací terapie a generalizace tumoru prostaty do skeletu.

### Závěr

U pacientů s osteoporózou je vhodné pomýšlet na možnost sekundární etiologie osteoporózy, protože neléčené základní onemocnění se může podílet na zhoršení nálezu a výsledcích léčby i přes osteologickou terapii. Terapie našeho

Obr. 3

Změny metabolického obratu, zejména výrazné ložisko v mediálních partiích pravé klíční kosti, 1. žebra vpravo a v manubriu sterni jsou vysoce suspektní z metastatické etiologie



pacienta byla upravována dle aktuálního klinického i laboratorního stavu. Když došlo k nečekanému poklesu BMD při DXA vyšetření při zavedené terapii, pátrali jsme po příčině tohoto poklesu, za účelem optimalizace terapie. Cílem léčby pacienta s primární i sekundární osteoporózou je snížení rizika zlomenin, zlepšení funkčních schopností a léčba bolesti.

### Literatura

1. Sahin SB, Ayaz T, Sumer F, Ilkilic K, Algun E. Bone mineral density in geriatric patients with toxic nodular goiter. *Aging Clinical and Experimental Research* 2015;27:221–226.
2. Biswas D, Dutta D, Maisnam I, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Occurrence of osteoporosis and factors determining bone mineral loss in young adults with Graves' disease. *Indian Journal of Medical Research* 2015;141:321–328.



3. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk – a metaanalysis. *Thyroid* 2003;13:585–593.
4. Hána V. Endokrinologie pro praxi. Maxdorf 2014; pp 82–94.
5. Štern P, Vranovský K, Šafářčík K. Karcinom prostaty – molekulární podstata, diagnostika a ekonomika prevence. *Klin biochem metab* 2008;16(37):19–26.
6. Lipton A, Uzzo R, Amato RJ et al. The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 7:S1–29; quiz S30.
7. Špáníková B, Payer J. Sekundární osteoporóza – negatívne ovplyvnenie kvality života pacientov s karcinómom prostaty (kazuistiky). *Osteologický bulletin* 2014; 19(1):10–15.
8. Gartrell BA et al. Metastatic prostate cancer and the bone: significance and therapeutic options. *Eur Urol* 2015;68(5):850–858.
9. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813–822.
10. Skácelová M, Horák P. Mužská osteoporóza. *Osteologický bulletin* 2013; 18(4):137–142.
11. Bliuc D, Nguyen ND, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men. *Osteoporosis International* 2015;26:1331–1339.
12. Paller ChJ, Carducci MA, Philips GK. Management of bone metastases in refractory prostate cancer – role of denosumab. *Clin Interv Aging* 2012;7:363–372.

## Ze světové literatury

**ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2014;76(6):353–356.**  
**Bisphosphonate-related osteonecrosis of the palatal torus.**  
**Kaneko K, Takahashi H.**

Bisfosfonáty se běžně používají k léčbě osteoporózy a jiných chorob spojených s resorpcí kostní hmoty. Patří také mezi rizikové faktory vzniku osteonekrózy čelisti. Autoři v této práci předkládají vzácný případ osteonekrózy torus palatinus (kostěného výčnělku tvrdého patra). Pacientkou byla 72letá žena, která se léčila s osteoporózou a užívala 35 mg alendronátu jednou týdně po dobu šesti let. Dostavila se k lékaři pro dva měsíce trvající bolesti v ústech, způsobené úporným zánětem sliznice a ulcerací v místě torus palatinus. V anamnéze neměla žádné onkologické onemocnění, radiační léčbu, chemoterapii, kortikoterapii ani stomatologický chirurgický výkon. CT vyšetření ukázalo kostní výčnělek ve střední části tvrdého patra, v němž byla patrná eroze kortikální kosti. Stav lékaři hodnotili jako 2. stadium osteonekrózy čelisti v souvislosti s léčbou bisfosfonáty, způsobené traumatem a doporučili pacientce alendronát vysadit. Současně byla zahájena terapie perorálními antibiotiky a výplachy dutiny ústní. Ulceraci se podařilo zhojit přibližně za deset týdnů, zůstala pouze malá jizva.

**Závěr:** Ačkoli osteonekróza torus palatinus je při léčbě bisfosfonáty vzácnou komplikací, otolaryngolog by ji měl vzít v úvahu při diferenciální diagnostice neustupující ulcerace na tvrdém patře.

**Acta Orthop 2015;86(1):100–107.**

**Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use.**

**Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëlsson K.**

Terapie bisfosfonáty je u žen spojena s rizikem atypických zlomenin femuru. Míra tohoto rizika ve vztahu k době léčby, typu bisfosfonátu také u mužů není zcela jasná. Autoři zkoumali rtg nálezy u 5 342 švédských žen a mužů ve věku 55 let a vyšším, kteří během tříletého období (2008–2010) utrpěli zlomeninu diafýzy femuru. Nalezli 172 pacientů s atypickou frakturou (93 % z nich byly ženy). U nich prostudovali data o medikaci a komorbidity. Riziko atypické fraktury spojené s terapií bisfosfonáty bylo určeno v rámci celonárodní kohortové analýzy. Navíc byla provedena další analýza porovnáním s 952 případy běžné zlomeniny v oblasti diafýzy.

**Výsledky:** Na věk korigované relativní riziko atypické fraktury v souvislosti s terapií bisfosfonáty dosáhlo u žen 55 (95% interval spolehlivosti CI 39–79) a u mužů 54 (CI 15–192). Mezi jedinci léčenými bisfosfonáty měly ženy třikrát vyšší riziko než muži (RR = 3,1; CI: 1,1–8,4). Alendronát byl spojen s vyšším rizikem než risedronát (RR = 1,9; CI: 1,1–3,3). Po čtyřech a více letech terapie dosáhlo relativní riziko 126 pacientů (CI: 55–288), což odpovídá absolutnímu riziku 11 (CI: 7–14) zlomenin na 10 000 pacientů

roků. Toto riziko klesá o 70 % za rok po poslední dávce bisfosfonátů.

**Shrnutí:** Ženy mají vyšší riziko atypické zlomeniny femuru než muži. Jeho výši může ovlivnit typ užívaného bisfosfonátu. Po vysazení bisfosfonátu riziko atypické fraktury rychle klesá.

**Osteoporos Int 2015;26(2):499–503.**

**Incidence of ocular side effects with intravenous zoledronate: secondary analysis of a randomized controlled trial.**

**Patel DV, Bolland M, Nisa Z, Al-Abuws F, Singh M, Home A, Reid IR, McGhee CN.**

Tato prospektivní studie ukázala, že incidence akutní přední uveitidy (APU), potvrzená oftalmologickým vyšetřením dosahuje u nemocných léčených i.v. zoledronátem 1,1 %. Autoři prospektivně sledovali výskyt oftalmologických vedlejších účinků jednorázové infuze zoledronátu.

**Metodika:** Analýza byla provedena během dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie, při níž byly časné postmenopauzální ženy (n = 1 054) s normální denzitou kostního minerálu nebo s osteopenií náhodně přiřazeny k aplikaci infuze zoledronátu (n = 703) nebo placeba (n = 351). Byly hodnoceny závažné postihy očí během tří měsíců.

**Výsledky:** Příznaky onemocnění oka po infuzi zoledronátu se objevily u 14 účastnic. Všechny byly vyšetřeny oftalmologem – v osmi případech šlo o diagnózu APU, jednou o episcleritidu. Incidence APU a episcleritidy dosáhla u žen na zoledronátu 1,1 % (95% interval spolehlivosti CI 0,5–2,1) a 0,1 % (95% CI 0,0–0,7) podle pořadí. V placebové skupině byla pro obě onemocnění incidence 0,0 % (95% CI 0,0–0,8). Střední doba od infuze do příznaků počínající APU činila tři dny (rozpětí 2–4 dny). Ve třech případech šlo o postižení obou očí najednou. U sedmi nemocných oftalmolog hodnotil APU jako mírnou či lehkou, v jednom případě došlo k těžké APU. Všechny postižené oči byly léčeny lokálním podáváním 1% cyklopentolátu k prevenci vzniku zadních synechií a lokálními kortikosteroidy, jež byly postupně vysazovány podle odpovědi na terapii. Střední doba potřebné terapie činila 26 ± 10 dní (rozpětí 17–44). Střední, nejlépe korigovaná ostrost visu byla v době diagnózy 20/20 (20/20–20/40) a po odléčení APU se nezměnila. Žádná z pacientek neutrpěla ztrátu visu a během dalšího sledování (v rozmezí 3–13 měsíců po infuzi) nedošlo k dlouhodobým následkům.

**Závěr:** Lékař by při zahájení terapie i.v. zoledronátem měl informovat pacienta o možných nežádoucích účincích, týkajících se očí, a pokud by se objevily takové příznaky, ihned nemocného odeslat na oftalmologii.

**Am J Nephrol 2015;41(2):129–137.**

**Hypocalcemia Post Denosumab in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 4–5.**

**Dave V, Chiang CY, Booth J, Mount PF.**

Denosumab, inhibitor ligandu RANK, je úspěšně používán k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen i u mužů. Na rozdíl od bisfosfonátů není vylučován ledvinou. Ovšem zkušenosti s jeho účinností a bezpečností použití u nemocných s vyšším stupněm ledvinné nedostatečnosti (CKD) jsou zatím malé.

Metodika: Studie měla retrospektivní charakter a týkala se nemocných s CKD 4.–5. stupně, kteří byli léčeni denosumabem mezi 1. lednem 2011 a 31. březnem 2014. Hodnoceny byly následující parametry: stupeň CKD, výskyt zlomeniny, denzita kostního minerálu, kalcémie před a po terapii denosumabem, epizody hypokalcémie, další související medikace a výskyt nežádoucích účinků.

Výsledky: Zařazeno bylo osm pacientů s CKD 5. stupně a šest nemocných s CKD 4. stupně. Jednalo se o ženy ve věku  $77,1 \pm 9,9$  let. Střední hodnota kalcémie před léčbou denosumabem činila  $2,42 \pm 0,12$  mmol/l, plazmatická koncentrace PTH byla  $20,2 \pm 14,7$  pmol/l a 25-OH vitamínu D  $69,1 \pm 30,1$  nmol/l. Po terapii denosumabem se u šesti z osmi nemocných s CKD-5 a u dvou z pěti pacientů s CKD-4 objevila významná hypokalcémie. Dvě ženy měly přímou klinickou manifestaci (křeče, laryngospasmus, prodloužené QTc na EKG). Střední čas poklesu kalcémie na minimum byl 21 dní a střední doba potřebná ke korekci hypokalcémie činila 71 dní. Léčba vyžadovala vysoké dávky vápníku per os spolu s kalcitriolem a zvýšení koncentrace kalcia v dialyzátu.

Závěry: U nemocných s pokročilou ledvinnou nedostatečností hrozí při terapii denosumabem závažná hypokalcémie. Pokud je u těchto pacientů denosumab podáván, je na místě pečlivé monitorování stavu a včasná suplementace kalcia a kalcitriolu, aby se rozvoji hypokalcémie zabránilo.

**World J Hepatol 2015;7(9):1258–1264. Bone changes in alcoholic liver disease.**

**González-Reimers E, Quintero-Platt G, Rodríguez-Rodríguez E, Martínez-Riera A, Alvisa-Negrín J, Santolaria-Fernández F.**

Alkoholismus je spojován s poškozením růstu, osteomalacií, opožděným hojením zlomenin a s výskytem aseptických nekrot (např. hlavice femuru). Nicméně hlavní patologií kostní tkáně u pacientů se závislostí na alkoholu jsou osteoporóza a zvýšené riziko fraktur. Osteoporóza je typická poklesem množství kostní tkáně a může k ní dojít omezením novovorby kosti a/nebo zvýšenou kostní resorpcí. Etanol má vliv na oba děje. Všeobecně je přijímáno, že snižuje kostní formaci a většina autorů doložila pokles hladin osteokalcinu, ale co se týče vlivu etanolu na osteoresorpci, názory jsou kontroverzní. U biochemických ukazatelů kostní resorpce (telopeptidy a další) byly publikovány zcela protichůdné nálezy. Nutno připomenout, že k přímému účinku etanolu na kostní tkáň je třeba připočítat další systémová poškození (malnutrice, malabsorpce, hepatopatie, zvýšené koncentrace prozánětlivých cytokinů, alkoholická myopatie a neuropatie, nízká hladina testosteronu, zvýšené riziko traumatu), která k negativnímu vlivu etanolu na kost přispívají. Léčba „alkoholické kostní nemoci“ by měla být zaměřena na podporu formace kostní tkáně a pokles její degra-

dace. V tomto ohledu je suplementace vitamínem D a kalcíem, spolu s terapií bisfosfonáty, nezbytná, ale stejně je důležitá abstinence a zlepšení nutričního stavu nemocného. V článku autoři rozebírají kostní změny u alkoholické hepatopatie a diskutují o možné léčbě.

Článek je v databázi Medline přístupný jako „Free full-text“.

**J Bone Miner Res 2015;30(5):934–944.**

**The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT).**

**Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, Lippuner K, Cummings SR, Hue TF, Mukhopadhyay A, Tan M, Afting RP, Eastell R.**

Optimální doba terapie bisfosfonáty dosud není stanovena. V prodloužené části studie HORIZON vedla aplikace 5 mg kyseliny zoledronové jednou ročně po dobu šesti let v porovnání s léčbou třiletou k udržení denzity kostního minerálu (BMD), poklesu počtu zlomenin obratlů a k mírnému snížení laboratorních ukazatelů kostního obratu (BTMs). Aby vyzkoumali účinnost a bezpečnost této terapie, zahájili organizátoři studie druhé prodloužení, v němž ženy, které byly zoledronátem léčeny po šest let, náhodně rozdělili do skupiny aktivně léčené, nebo placebové pro další tři roky. Jednalo se o multicentrickou, dvojitě zaslepenou studii, které se zúčastnilo celkem 190 žen (95 z nich pokračovalo v terapii kyselinou zoledronovou, 95 dostávalo placebo). Prvotním cílem bylo sledovat změny BMD v oblasti kyčle po devíti letech v porovnání s nálezy šestiletými. Druhotným cílem se stal výskyt zlomenin, změny BTMs a parametry bezpečnosti.

Výsledky: U aktivně léčené skupiny došlo mezi šestým a devátým rokem terapie k poklesu BMD v kyčli o 0,54 %, v placebové skupině byl pokles 1,31 % (rozdíl 0,78 %; 95% interval spolehlivosti CI –0,37 %, 1,93 %;  $p = 0,183$ ). BTMs zaznamenaly u žen na placebo ve srovnání s ženami léčenými aktivně až do devátého roku mírný pokles, který nedosáhl statistické významnosti. Počty nově utrpených fraktur byly nízké a mezi skupinami se nelišily. Terapie se celkově ukázala jako bezpečná, přestože u aktivně léčených žen mírně narostl výskyt srdečních arytmií. Výsledky ukazují, že takřka všichni nemocní, kteří jsou léčeni infuzí kyseliny zoledronové po šest let, mohou tuto terapii na další tři roky přerušit, protože přínos předchozí léčby zjevně přetrvává.

**Bone 2015;75:222–228.**

**Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: A 12-month randomized controlled trial.**

**Mok CC, Ho LY, Ma KM.**

Autoři se zabývali změnami denzity kostního minerálu (BMD) u jedinců dlouhodobě léčených glukokortikoidy při přechodu z perorálního bisfosfonátu na denosumab.

Metodika: Do studie vstoupili dospělí, léčení jeden rok nebo déle prednisolonom v dávce rovné či vyšší než 2,5 mg



denně, kteří současně užívali perorální bisfosfonát alespoň po dobu dvou let. Byli náhodně rozděleni do dvou skupin. Jedna pokračovala v terapii bisfosfonátem per os, druhá byla převedena na denosumab 60 mg subkutánně každých šest měsíců. Sledování trvalo po jeden rok, se sledováním změn BMD (v bederní páteři a kyčli) a ukazatelů kostního obratu (osteokalcin, P1NP, beta-CTx).

Výsledky: Zúčastnilo se 42 žen ve věku  $54,7 \pm 12,9$  let; 21 z nich přešlo na denosumab, 21 zůstalo na bisfosfonátu. Kortikoterapie u všech trvala  $101 \pm 66,3$  měsíců, v dávce  $4,4 \pm 2,1$  mg. Sledované skupiny se nelišily v základních demografických datech, přítomnosti rizikových faktorů osteoporózy ani BMD na měřených místech skeletu. Ve skupině na denosumabu došlo po dvanácti měsících ke vzestupu BMD na bederní páteři o  $3,4 \pm 0,9$  % ( $p = 0,002$ ), v oblasti proximálního femuru o  $1,4 \pm 0,6$  % ( $p = 0,03$ ). V „bisfosfonátové“ skupině činily tytéž změny  $1,5 \pm 0,4$  % ( $p = 0,001$ ) a  $0,80 \pm 0,5$  % ( $p = 0,12$ ). Po korekci na bazální BMD hodnoty, koncentrace  $\beta$ -CTx a ostatní smíšené faktory byla BMD bederní páteře po dvanácti měsících významně vyšší u skupiny léčené denosumabem ( $p = 0,01$ ). Ukazatele kostního obratu ( $\beta$ -CTX a P1NP) byly denosumabem výrazněji sníženy oproti bisfosfonátu. Ve skupině léčené denosumabem se častěji vyskytla lehká infekční onemocnění, všechny jiné pozorované vedlejší účinky se ve skupinách nelišily.

Závěry: U nemocných na dlouhodobé terapii glukokortikoidy vede přechod z perorálního bisfosfonátu na denosumab po jednom roce k významnějšímu navýšení BMD v oblasti bederní páteře a potlačení hladiny ukazatelů kostního obratu.

**Calcif Tissue Int 2015;97(2):125–133.**

**Characterisation of Osteoprotegerin Autoantibodies in Coeliac Disease.**

**Real A, Gilbert N, Hauser B, Kennedy N, Shand A, Gillett H, Gillett P, Goddard C, Cebolla Á, Sousa C, Fraser WD, Satsangi J, Ralston SH, Riches PL.**

U nemocných se závažnou osteoporózou a celiakií byly popsány autoprotilátky, které ruší účinky osteoprotegerinu (OPG). Autoři tuto studii zacílili na určení prevalence a specifity epitopu protilátek proti OPG. Též chtěli nalézt vztah těchto protilátek k denzitě kostního minerálu. Vyvinuli pro to příslušnou laboratorní metodiku (použita metoda ELISA). Ke zhodnocení specifity a afinity těchto protilátek byly použity připravené rekombinantní fragmenty OPG. Zvýšené titry protilátek proti OPG autoři našli u 7/71 (9,8 %) nemocných s celiakií, v porovnání se záchytem u 1/72 (1,4 %) pacientů s osteoporózou, ale bez celiakie ( $p < 0,05$ ). Zdá se, že polyklonální protilátková odpověď vůči OPG je zvýšena u těch nemocných, jež jsou schopni rozpoznat různé epitopy OPG s odlišnou afinitou. Titr protilátek proti OPG byl spojen s nižším Z-skóre denzity kostního minerálu v oblasti proximálního femuru v jednoduché ( $p < 0,05$ ) i vícečetné analýze zahrnující jako další faktory věk, pohlaví, výšku a hmotnost ( $p < 0,01$ ). Polyklonální protilátky proti OPG jsou běžnější u nemocných s celiakií a nezávisle souvisí s nízkým Z-skóre denzity kostního minerálu v oblasti kyčle. Do budoucna bude třeba se zabývat jejich klinickým využitím.

**Asian Spine J 2015;9(4):625–628.**

**Post Pregnancy Severe Spinal Osteoporosis with Multiple Vertebral Fractures and Kyphoscoliosis in a Multigravida: A Rare Case with Management.**

**Hadgaonkar S, Shah KC, Bhatt H, Shyam A, Sancheti P.**

Osteoporóza spojená s graviditou a laktací není běžně známou situací a často se na ni nedbá. Její prevalence, přesná etiologie a patogeneze není zcela objasněna. Většinou se objevuje v prvních třech měsících po porodu u primigravidy. Diagnóza nemusí být stanovena, protože se na tento stav nemyslí a rtg vyšetření (včetně denzitometrie skeletu) se během těhotenství neprovádí. Stav ovšem může vést k osteoporotickým frakturám a invaliditě. V tomto článku autoři popisují případ 24leté multigravidy, vyšetřované čtyři měsíce po porodu pro mnohočetné kompresivní fraktury obratlů a kyfoskoliózu. Laboratorní nálezy měla normální, ale denzitometrie skeletu ukázala výraznou osteoporózu v oblasti bederní páteře. V takovém případě je na místě odstavení dítěte a indikace antiresorpční (bisfosfonáty) či proformační (parathormon) terapie. Tato žena nechtěla přestat své dítě kojít, proto byla léčba omezena na ortézu a suplementaci kalcia s vitamínem D. Během následujících tří měsíců došlo k ústupu bolestí, ale denzita kostního minerálu se nelepšila. Po osmi měsících bylo dítě odstaveno a pacientka zahájila terapii teriparatidem. Po roce této léčby došlo ke zlepšení denzitometrického nálezu, žádné nové zlomeniny se již neobjevily.

Plné znění článku včetně rtg dokumentace je přístupno na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522457/>.

**J Pineal Res 2015;59(2):221–229.**

**Melatonin improves bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial.**

**Amstrup AK, Sikjaer T, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L.**

Melatonin je znám coby regulátor cirkadiánních rytmů. V nedávné době se objevily zprávy, že má též příznivé účinky na kostní tkáň. S postupujícím věkem hladiny melatoninu klesají, což může být jedním z faktorů, vedoucích k nevyvážené remodelaci kostní hmoty. Autoři tedy svoji studii zaměřili na pozorování vlivu melatoninu na kostní tkáň u člověka. Studie byla dvojitě zaslepena, kontrolovaná a s náhodným výběrem. Účastnilo se jí 81 postmenopauzálních žen (střední věk 63 let, rozpětí 56–73 let), které po jeden rok dostávaly noční dávku 1mg melatoninu ( $n = 20$ ), 3 mg melatoninu ( $n = 20$ ) nebo placebo ( $n = 41$ ). Na počátku studie a po jednom roce účastnice podstoupily měření denzity kostního minerálu (BMD) pomocí dvouenergiové rtg absorpciometrie, kvantitativní computerové tomografie (QCT) a periferní QCT s vysokým rozlišením (HRpQCT). Současně byly vyšetřeny kalciotropní hormony a laboratorní ukazatele kostního obratu. V porovnání s placebem došlo při terapii melatoninem ke vzestupu BMD krčku femuru o 1,4 % ( $P < 0,05$ ), a to v závislosti na dávce melatoninu – ve skupině léčené 1mg melatoninu se zvýšila BMD o 0,5 % ( $P = 0,55$ ); ve skupině léčené 3 mg melatoninu byl vzestup 2,3 % ( $P < 0,01$ ). U žen léčených 3 mg melatoninu denně se během roku zvýšila síla kostních trámců na tibii o 2,2 %

( $P = 0,04$ ) a objemová BMD v oblasti páteře o 3,6 % ( $P = 0,04$ ). BMD jiných míst skeletu ani hodnoty laboratorních ukazatelů kostního obratu se významně nezměnily. Pouze 24hod. exkrece kalcia do moči u aktivně léčených poklesla o 12,2 % ( $P = 0,02$ ).

Závěrem lze říci, že roční terapie melatoninem vedla ke vzestupu BMD krčku femuru v závislosti na dávce a vyšší dávkování s sebou přineslo i vzestup objemové BMD v oblasti páteře. Bude třeba blíže prostudovat mechanismus účinku melatoninu na kostní tkáň a zjistit, jestli by jeho noční podávání mohlo také snížit riziko zlomenin.

**Calcif Tissue Int 2015;97(4):421–425.**

**Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis: Bone Histomorphometric Analysis and Response to Treatment with Zoledronic Acid.**

**Grizzo FM, da Silva Martins J, Pinheiro MM, Jorgetti V, Carvalho MD, Pelloso SM.**

Osteoporóza při graviditě a laktaci je poměrně vzácná a přilíží se o ní neví. Většina případů je diagnostikována ve třetím trimestru těhotenství nebo v prvních týdnech po porodu, zejména u prvorodiček. Nejčastěji dochází ke kompresivním frakturám obratlů s dlouhodobou výraznou bolestí, omezením hybnosti a snížením postavy. Ačkoli se u těchto nemocných nejčastěji provádí denzitometrické vyšetření a stanovení plazmatických hladin ukazatelů kostního obratu, zlatým standardem by byla kostní biopsie s histomorfometrickou analýzou vzorku. Studií hodnotících kostní histomorfometrii je jen několik a žádná biopsie nebyla provedena na začátku takového stavu. Autoři zde prezentují případ 31leté ženy, která měla vícečetné těhotenství (dvojčata). Popsány jsou klinické příznaky, laboratorní nálezy a výsledky zobrazovacích vyšetření. Histomorfometrické vyšetření vzorku kosti prokázalo vysokou míru osteoresorpce a perfektní zlepšení po jednom roce terapie intravenózní aplikací kyseliny zoledronové. Autoři tedy předpokládají, že v patofyziologii osteoporózy při těhotenství a laktaci hraje významnou roli vzestup osteoklastogeneze.

**Osteoporos Int 2015;26(10):2413–2421.**

**Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.**

**Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Bueloni-Dias FN, Nahas EA.**

Tato studie se zabývá vlivem vitamínu D na svalové funkce u postmenopauzálních žen. Je prokázáno, že suplementace vitamínem D u postmenopauzálních žen s jeho hypovitaminózou znamená významný protektivní faktor vůči sarkopenii, se zvýšením svalové síly a omezením ztrát měkkých tkání.

Metodika: Studie byla dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná a zúčastnilo se jí 160 brazilských postmenopauzálních žen s náhodným výběrem do dvou skupin: první skupina dostávala perorálně vitamín D3 v dávce 1 000 IU denně ( $n = 80$ ), druhé skupině se podávalo placebo ( $n = 80$ ). Zařazeny byly ženy s amenorrhoeou delší než 12 měsíců, ve věku 50–65 let, které v předchozím roce utrpěly pád. Sledování trvalo 9 měsíců, s vyšetřením na začátku a na konci. Množství měkkých tkání bylo hodnoceno pomocí dvouenergie rtg absorpciometrie, svalová síla měřením stisku ruky a testem sed-stoj na židli. Plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitaminu D (25OHD) stanovila kapalinová chromatografie (HPLC). Ke statistické analýze byly použity testy ANOVA, Studentův a Tukeyův.

Výsledky: Po devíti měsících se v aktivně léčené skupině zvýšily průměrné hodnoty 25OHD z  $15,0 \pm 7,5$  na  $27,5 \pm 10,4$  ng/ml (+45,4 %), v placebové skupině naopak poklesly z  $16,9 \pm 6,7$  na  $13,8 \pm 6,0$  ng/ml (–18,5 %) ( $p < 0,001$ ). Léčené ženy zaznamenaly vzestup svalové síly o 25,3 % na dolních končetinách (sed-stoj test) ( $p = 0,036$ ). U žen na placebo došlo k významnému úbytku měkkých tkání, o 6,8 % ( $p = 0,030$ ).

Závěr: Suplementace i pouze vitamínem D má u postmenopauzálních žen významný projektivní účinek před rozvojem sarkopenie, se vzestupem svalové síly a s omezením ztrát měkkých tkání.

## Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 11. listopadu 2016

### Program:

1. Kontrola zápisu z jednání dne 27. května 2016. Zápis byl schválen bez připomínek, některé úkoly stále trvají. V mezidobí proběhlo pracovní setkání většiny členů výboru s výborem SOMOK v průběhu Kongresu v Žilině.
2. Příprava XX. Mezinárodního kongresu SMOS a SOMOK v Luhačovicích ve dnech 21.–23. září 2017.
  - výbor schválil pořádání kongresu agenturou BPP a předběžný rozpočet kongresu;
  - pracovní návrh témat a diskuzních okruhů:
    - léčba metabolických chorob kostí (novinky, dlouhodobá léčba),
    - drug-related osteoporóza,
    - nefarmakologická léčba (cvičení, vibrační terapie, vertebroplastiky),
    - mýty a reality ONJ,
    - hojení zlomenin,
    - metabolické choroby kostí (ne vrozené) v dětském věku – diagnostika, léčba,
    - obecně úskalí laboratorních i zobrazovacích metod v klinické osteologii,
    - metabolismus osteocytů a ostatních kostních buněk,
    - vliv dlouhodobé imobilizace na kost a možnosti léčby,
    - stárnutí a kost;
  - výbor předpokládá samostatný blok pro sestry a ostatní NLP;
  - potenciální zajištění kurzu k radiační ochraně.
3. Atestace z klinické osteologie: Výbor projednal nezbytnou aktualizaci náplně i podmínek přípravy a jednoznačně dospěl ke shodě, že příprava musí být v maximální možné míře distanční formou, formou webových aplikací a dalších moderních metod, které umožní přípravu i těm, kteří nemohou opustit svou praxi na dlouhou dobu. Výbor ocenil všechna předchozí jednání, která někteří členové výboru vedli (doc. Vyskočil, prim. Pikner, dr. Kasalický, prof. Palička a další). Výbor doporučil, aby atestace z klinické osteologie byla přístupná i PL, případně dalším odbornostem. Atestační přípravu musí (i při distanční formě) řídit kvalifikovaný klinický osteolog, se kterým musí být kandidát v úzkém kontaktu, ať již přímo, či distančně.

**Závěr:** Návrh na přestavbu atestační přípravy připraví doc. Vyskočil ve spolupráci s prim. Piknerem do konce roku 2016.

4. Seznam výkonů a kalkulační list pro DXA: výbor diskutoval nezbytnost aktualizace či tvorby nového kalkulačního listu (či listů – pro základní měření BMD a pro specializovaná pracoviště s možností nastavbových možností typu TBS, LVA, dětského software, měření tělesného tuku, výzkumných aplikací, atd.). V té souvislosti bude třeba jednat s Českou radiologickou společností a také vytvořit Národní radiologické standardy pro DXA densitometrii (ve spolupráci se SÚJB).

**Závěr:** Nové kalkulační listy pro DXA (za předpokladu jasně definované hodnoty bodu v úhradové vyhlášce) připraví dr. Kasalický ve spolupráci s prim. Piknerem do konce roku 2016.

5. PK upozornil, že do konce roku 2017 je potřeba zajistit kurz OZROR (pro osoby zajišťující radiační ochranu) a připravit jej ve spolupráci se SÚJB.
  6. Výbor schválil přípravu zásadní inovace koncepce oboru, včetně definice sítě pracovišť a jejich vybavení (v návaznosti na předchozí body), pracovníků a jejich kvalifikace, vize a rozvoje oboru a dalších nezbytných atributů.
- Závěr:** Návrh koncepce připraví dr. Rosa nejpozději do konce ledna 2017.

7. Fracture Liaison Service: další mírný pokrok v jednání s Ministerstvem zdravotnictví. Podle informací doc. Duška (ÚZIS) je schválen program pro klinickou osteologii a je potřeba připravit pilotní projekt se zapojením cca 10–12 pracovišť různých typů a zajistit finanční krytí.

**Závěr:** Výbor pověřil prof. Paličku a prim. Piknera dalším jednáním s ÚZIS a MZ ČR a přípravou pilotního projektu. Termín záleží na aktivitě a finančním zabezpečení ze strany MZ.

8. Osteologický bulletin: referoval prof. Bayer: jsou připravovány texty pro další dvě čísla, časopis je finančně zásadním způsobem podporován z rozpočtu SMOS. Je potřeba dalších kvalitních textů, aktivity recenzentů, atd.



Závěr: Výbor schválil potřebnou finanční podporu pro OB z rozpočtu SMOS. Je potřeba aktualizovat texty OB na webu SMOS (chybí dvě čísla 2016) – prof. Bayer vyzve redakci k zaslání podkladů.

9. Inventarizace majetku SMOS (fantom pro kontrolu měření BMD).

Závěr: Potřebné podklady pro inventarizaci majetku zaslal dr. Kasalický na sekretariát ČLS JEP.

10. Výbor znovu konstatoval, že zánikem povinného rejstříku pacientů léčených deriváty PTH ztrácí registr zásadním způsobem na kvalitě i významu.

Závěr: Prof. Palička projedná s vedením VZP nemožnost získání kvalitních podkladů a tedy sníženou hodnotu registru – a následně i jeho potřebnost.

11. Výbor vzal s potěšením na vědomí informaci o proběhlých akcích a aktivitách (konference o vitamínu D ve Zlíně, akce ke Světovému dni osteoporózy a další).

Poznámka: Několik dnů po zasedání výboru přišly podklady ze sekretariátu ČLS JEP. Výbor schválil per rollam zachování výše členských příspěvků i pro rok 2017 v nezměněné výši.

Termín příští schůze výboru nebyl prozatím určen.

# Pokyny autorům

## Profil časopisu:

**Osteologický bulletin** je periodikum, zabývající se klinickou a laboratorní problematikou kostního metabolismu v celé šíři, jak ve vlastních základech, ale i hraničních lékařských, případně, pokud je třeba, i v nelékařských oborech. Přednost se dává informacím s praktickým výstupem.

## Zásady vztahu mezi autory a redakcí:

Redakce přijímá příspěvky v češtině, ve slovenštině, nebo angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Kromě zpráv a společenských rubrik jsou všechny přijaté příspěvky podrobeny nezávislé recenzii minimálně dvěma (2) recenzenty, přičemž se zachovává oboustranná anonymita. O výsledcích recenzního řízení je autor zpraven dopisem redakce současně s názorem redakce na konečnou úpravu článku nejpozději do 2 měsíců od doručení příspěvku. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy textu a upravovat pravopis podle progresivní verze. Redakce ve vlastní režii doplní překlad názvu a souhrnu příspěvku do angličtiny, pokud autor tyto podklady nedodá v potřebné kvalitě sám.

Před definitivním odevzdáním do tisku bude autorovi (hlavnímu autorovi) zaslán provizorní výtisk práce k autorské korektuře. Při autorské korektuře nelze bez předchozí dohody s redakcí provádět změny textu v rozsahu větším než 5 řádků. Uživte obvyklých korektorských značek. Korekturu odešlete neprodleně zpět, nedostane-li ji redakce do 5 pracovních dnů od odeslání, bude to považovat za souhlas autora s textem (je možné použít i faxu nebo e-mailu s naskenovanou přílohou).

Uveřejněná práce se stává majetkem časopisu a přetisknout její část, přesahující rozsah abstraktu nebo použít obrázek v jiné publikaci lze jen se souhlasem vydavatele. Rukopis se archivuje v redakci; autorům se vrací jen, byl-li odmítnut nebo na zvláštní vyžádání.

## Zasílání rukopisů:

Všechny rukopisy zasílejte výhradně na dále uvedenou adresu redakce, a to zásadně ve dvojí podobě:

- jeden kompletní výtisk s veškerou obrazovou dokumentací, opatřený titulní stranou s podpisem hlavního autora,
- text rukopisu v elektronické podobě (na disketě, CD) včetně titulní strany (viz dále, samozřejmě bez autentického podpisu) spolu s tabulkami, grafy a schémata, pokud byly vyrobeny pomocí počítačového programu. Tabulky, grafy, obrázky a schémata připojte jako samostatné soubory mimo textový soubor. Velmi tím usnadníte konečné zpracování.

## Titulní strana obsahuje:

- Název práce, který musí být stručný a výstižný, musí odpovídat skutečnému obsahu sdělení a bez použití zkratk.
- Typ sdělení (viz níže).
- Jména autora a spoluautorů ve zkrácené podobě bez titulů (J. Xyz, B. Yxz, ...), s odkazy na názvy jejich pracovišť.
- V samostatném odstavci celá jména autorů a spoluautorů včetně titulů a vědeckých hodností. Názvy pracovišť, na něž se u jmen odkazuje.
- U prvního (hlavního) autora bude uvedena úplná kontaktní adresa pro další styk s redakcí včetně e-mailové adresy.
- U prvního (hlavního) autora uveďte rovněž telefonní, případně faxové spojení.
- Prohlášení, že zasláný text je určen pro otištění v časopise Osteologický Bulletin a nebyl ani nebude jinde publikován a klauzuli, že spoluautoři souhlasí s textem zasláného sdělení a s uveřejněním v tomto časopise.
- U původních a přehledných prací a u krátkých sdělení připojí autor prohlášení (a to i v negativním případě) o sponzorování či střetu zájmů; je-li práce sponzorována (grantem, jinou organizací, výrobcem a pod.) nebo dochází-li ke střetu zájmů (např. autor je přímo či nepřímo zainteresován na výsledcích výroby či prodeje, je majitelem popisovaného patentu a p.), musí být tato skutečnost v závěru sdělení uvedena.
- U klinických studií připojí autor čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místně příslušnou etickou komisí. Prováděly-li se

pokusy na zvířatech, vyžaduje se prohlášení, že byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální užití zvířat.

j) Pod prohlášením (body g,h,i), opatřeným datem, je třeba vlastnoruční podpis hlavního autora.

k) Redakce netrvá na „imprimatur“ přednosty pracoviště autora/autorů.

## Typy sdělení:

Každý příspěvek musí být samotnými autory označen jako jedna z následujících variant; podle tohoto zařazení bude v redakci posuzován, v nejasných případech bude konečné zařazení provedeno po dohodě redakce s autorem. Má-li předkládaná práce atypické charakteristiky, je vhodné kontaktovat předem redakci Osteologického bulletinu (redakce@trios.cz).

### 1. Úvodník (Editorial)

Stručná charakteristika konkrétního aktuálního problému z pera erudovaného odborníka, zkušeného a známého autora. Nejčastěji se týká článku či skupiny článků k určité problematice publikovaných ve stejném čísle Osteologického bulletinu. Editorial je zadáván redakční radou konkrétnímu autorovi

### 2. Původní práce (Original article)

Práce obsahuje výsledky vlastního laboratorního, klinického nebo epidemiologického výzkumu. Obvyklý rozsah 8–16 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 2–10; literárních odkazů 10–30. Souhrn v rozsahu 10–20 řádků musí být strukturovaný, tj. dělený na oddíly: Cíl práce – Materiál a metody – Výsledky – Závěr. Vlastní text se dělí na Úvod – Materiál a metody – Výsledky – Diskuzi – Závěr.

Úvod slouží k základnímu seznámení s problematikou, popř. důvody, které vedly autora k vytvoření práce. Uvádí hypotézu, která má být potvrzena či vyvrácena.

Soubor pacientů, materiál a metody (v experimentálních pracích pouze Materiál a metody). Toto je část, která by měla přinést základní informace o hlavních charakteristikách souborů pacientů, v případě experimentální či teoretické studie také o materiálu, který autor hodnotil. Při popisu metody je třeba přesně popsat postup a nedílnou součástí této pasáže je i způsob statistického hodnocení.

Výsledky. Tato část původní práce musí obsahovat fakta zjištěná studií, tj. odpovědi na otázky položené v předchozí části (Materiál, metody). Do této části nepatří interpretace získaných výsledků ani diskuze k nim. Grafické znázornění výsledků je vítáno. Výsledky uvedené v grafické podobě či v tabulkách by neměly být opakovány v textu.

Diskuze slouží k rozboru dosažených výsledků a k jejich srovnání s pracemi jiných autorů zabývajících se stejnou problematikou. Údaje uvedené v části Úvod by se neměly v diskuzi opakovat. Je nutno odlišit logická vysvětlení výsledků od extrapolací či hypotéz založených na získaných výsledcích.

Závěr. Shrnuje význam studie a vyjadřuje, zda bylo dosaženo cílů uvedených v úvodu, resp. zda byla potvrzena původní hypotéza. Závěrečné shrnutí může být též součástí Diskuze.

Původní práce prochází recenzním řízením.

### 3. Přehledový článek (Review article)

Tato sdělení podávají přehled současných znalostí o určité problematice. V přístupu k tématu musí být patrný osobní názor autora, který musí být jasně oddělen od objektivního výkladu. Obvyklý rozsah 10–20 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 2–10; literárních odkazů 20–50. Souhrn v rozsahu 10–20 řádků musí být výstižný a obsahovat nejdůležitější myšlenky textu. Prochází recenzním řízením.

### 4. Krátké sdělení (Short communication)

Může se jednat o kazuistiku či jiné zajímavé pozorování z klinické či laboratorní praxe, výsledky pilotní studie, kritický souhrn poznatků o málo známém problému a podobné. Obvyklý rozsah 3–6 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 1–4; literárních odkazů 10–15.

Souhrn i v tomto případě musí být výstižný v rozsahu 5–10 řádků. Vlastní text obsahuje úvodní část, vlastní pozorování, diskuzi a závěr. Prochází recenzním řízením.

##### 5. Dopis redakci (Letter-to-the-editor)

Subjektivní názor čtenáře na určitý odborný problém, komentář či polemika k dříve otištěnému sdělení a podobně. Rozsah 1–5 normostran, včetně eventuálních tabulek, grafů, obrázků a literárních odkazů. Maximálně 10 literárních odkazů. Žádný souhrn. Text prochází recenzním řízením, redakce nemusí sdílet stanovisko autora.

##### 6. Zpráva (Report)

Zpráva z kongresu, ze zahraničního pobytu apod., z významných jednání apod. Redakce přijímá taková sdělení, zabývají-li se jasně definovanou a pro naše obory relevantní problematikou. U zprávy z kongresu se zpravidla jedná o jedno téma, jehož prezentaci autor podrobně zpracuje a případně i komentuje. Naopak není žádoucí uvádět výčet přednášek či událostí a o každé z nich se zmínit jednou větou. Rozsah je 1–5 normostran, výjimečně po dohodě s redakcí více. Žádný souhrn. Text neprochází recenzním řízením.

##### 7. Recenze knihy (Book review)

Recenze knihy nebo skript vydaných v ČR nebo SR, které pojednávají o problematice kostního a minerálního metabolismu. Kritické pojetí je žádoucí. Rozsah 1–2 normostrany.

##### 8. Oznámení (Announcement)

Informace o události, jednání či rozhodnutí, které jsou významné pro čtenářskou odbornou komunitu a/nebo mají nadčasový charakter.

V případech hodných zřetele může být použit i jiný typ sdělení.

Součástí časopisu je též „Informační příloha“, která je určena k informacím čtenářské obce o termínech mezinárodních a domácích odborných akcí (kongresový kalendář), o práci garantujících odborných společností, doškolovacích akcích a o významných jednáních s úřady a pojišťovnami. Přispěvatel do této přílohy nechť kontaktují redakci Osteologického bulletinu (redakce@trios.cz).

##### Formální náležitosti příspěvků:

Rozsah rukopisu je určen typem sdělení (viz výše). Při úpravě na normostrany se text formátuje tak, aby na stranu formátu A4 vycházelo přibližně 60 úhozů na řádek a 30 řádek na stránku. Stránky je třeba číslovat.

Každý graf, schéma, tabulka, vzorec či obrázek musí být připojen na zvláštním listě, na rubu s uvedením prvního autora a názvu práce. V textu je třeba označit místa, kam mají být příslušné tabulky, grafy či obrázky umístěny. Každá příloha (tabulka, graf, schéma) má být srozumitelná sama o sobě, bez čtení textu. Jsou-li v ní uvedeny zkratky, které se běžně nepoužívají, musí být připojeny vysvětlivky. Redakce si vyhrazuje právo odmítnout rozsáhlé nepřehledné tabulky, stejně jako tabulky v počtu, nepřiměřeném k rozsahu a obsahu textu.

Výsledky vyšetření v číselné podobě uvádějte v jednotkách SI normy, pouze hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

K počítačové tvorbě textu, tabulek a grafů lze použít kterýkoliv běžný textový a tabulkový editor; používejte přitom běžných typů písma a před odesláním zkontrolujte vytisknutím zkušební stránky, souhlasí-li písmo na obrazovce s interpretací písma tiskárnou. Pokud by byl autor nucen příspěvek vytvořit v méně běžném či neobvyklém počítačovém programu (např. na bázi MacOS či Unix), doporučuje se toto předem s redakcí konzultovat (redakce@trios.cz).

U grafů je vhodné dodat redakci i výchozí údaje ve formě tabulky; umožní to znovu vytvořit graf způsobem vyhovujícím technologii přípravy časopisu pro tisk. V technicky složitých či nejasných případech konzultujte grafické studio (p. Mgr. Fučík, pfck@bohem-net.cz).

Je-li k rukopisu připojena obrazová dokumentace, je nejvhodnější použít originální fotografie, pérovky nebo diapositivy (uveďte vždy jméno autora snímku, obrázku apod.). Připomínáme, že s výjimkou obálky se veškeré ilustrace tisknou černobíle (ve stupních šedi), pro lepší výsledek jsou však s výhodou jako vstupní informace zpracovávány barevné podklady. Fotografie i další ilustrace lze dodat i v elektronické podobě. Před jejich

zasláním však doporučujeme konzultovat s grafickým studiem, připravujícím časopis pro tisk (viz výše) zejména charakter zpracovávaných podkladů, způsob přípravy dat, rozměry ilustrace, barevný prostor, rozlišení, formát dat, velikost souboru, metodu ev. komprimace a způsob zaslání. Zásadně nevhodná forma pro obrazovou i jinou dokumentaci jsou prezentace ve formátu MS PowerPoint nebo z podobných programů.

Zařadí-li autor do rukopisu jakoukoliv dokumentaci nebo významnou partii textu, převzatou z jiné publikace, musí být pramen výslovně uveden a předložen písemný souhlas autora a vydavatele původního pramene. Je výhradně záležitostí autora opatřit si potřebný souhlas a autor za to nese právní odpovědnost. Nejasnosti v tomto ohledu mohou být důvodem k odmítnutí práce.

Použije-li autor v textu zkratky, musí být příslušné výrazy poprvé použity v plném znění a následovány zkratkou uvedenou v závorce. Obsahuje-li text zkratk více, je alternativní možnost připojit jako zvláštní přílohu seznam použitých zkratek.

Názvy léků se uvádějí v generické formě; pouze v případě, chtějí-li autoři z jakéhokoliv důvodu zdůraznit, že šlo o konkrétní přípravek (např. při popisu nežádoucích účinků), uvede se kromě generického názvu též firmní označení a jméno výrobce.

Názvy mikroorganismů se píší kurzívou, podle platného taxonomického zařazení. Poprvé uváděný název mikroorganismu musí být uveden v nezkrácené podobě (*Staphylococcus aureus*), při jeho opakování se použije zkrácená podoba (*S. aureus*).

Sdělení (platí pro klinické i laboratorní práce, pro psaný text, tabulky i obrazovou část) nesmí porušit anonymitu pacienta. Neuvádějte proto v textu jména ani iniciály nemocných, nemocniční a protokolová čísla apod.

##### Literární odkazy

mají být číslovány v pořadí, v němž byly uvedeny poprvé v textu. Odkazy se udávají pomocí arabských číslic v hranaté závorce. Citace obsahuje:

- a) příjmení a zkratky jmen autorů, jsou-li více než čtyři autoři, uvádí se první tři autoři, et al.,
- b) plný název a případně podnázev práce v jazyce originálu,
- c) standardním způsobem zkrácený název časopisu, rok, svazek. a stránkový rozsah. Inicialy prvních jmen autorů a zkratky názvu časopisu se píší bez teček, za znaky oddělovacími rok, ročník a stránky se nedělá mezera. Při úpravě citací jednotlivých typů dokumentů se řídte následujícími příklady:

Standardní článek v časopisu:

Epstein S, Inzerillo AM, Caminis J, Zaidi M. Disorders associated with acute rapid and severe bone loss. *J Bone Miner Res* 2003;18:2083–2094.

Článek v supplementu časopisu: Frumin AM. Functional asplenia. *Blood* 1979;54, Suppl 1:26–37.

Monografie (kniha): Wilson SJ. Blood cultures. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1992:984.

Kapitola v knize: Leary ET. C-telopeptides. In: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L, eds: Bone Markers. Biochemical and Clinical Perspectives. London, Martin Dunitz, 2001:39–48

Článek ve sborníku: Winterpacht A. Gene defects in chondrodysplasias. In: Schonau E, ed: Paediatric Osteology. New developments in diagnostics and therapy. Proceedings of the First international workshop on paediatric osteology, 5–7 October 1995, Cologne, Germany. Amsterdam, Elsevier Science, 1996:43–52.

Články z počítačových sítí: Pro citace informací získaných on-line z Internetu nebo nejsou pravidla sjednocená. Pokud jsou údaje dostupné, uvedou se v pořadí – autor – název – pramen (vč. přístupové adresy (URL), resp emailové adresy autora) – datum vydání či zachycení, případně identifikační číslo, jde-li o příspěvek z diskuzní skupiny nebo je-li výslovně uvedeno. Některé prameny způsob citace doporučují, v takovém případě se řídte tímto doporučením.

##### Příspěvky zaslejte na adresu:

Redakce časopisu Osteologický bulletin, TRIOS, s. r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

E-mail: redakce@trios.cz

Telefon: 267 912 030, fax: 267 915 563