

# OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

## REDAKČNÍ RADA

### Šéfredaktor:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha

### Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Klatovy

### Užší rada:

MUDr. Jan Rosa, Praha

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

### Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc, Olomouc

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

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

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

Hradec Králové

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

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

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

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

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

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Zofková, DrSc., Praha

## VYDAVATEL



### Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. s r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

**Sazba:** SILVA, s. r. o.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

**Tisk:** GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

**Vychází 4x ročně.**

Povoleno Ministerstvem kultury ČR  
pod č. MK ČR 7352.

**ISSN 1211-3778**

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta

s. p., odštěpný závod Praha, č. j. nov. 6063/96

ze dne 9. 5. 1996.

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

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopii, nahrávek či informačních databází).



## OBSAH

### ÚVODNÍK

*V. Palička*

43

### PŮVODNÍ PRÁCE

**Vliv biokompozitních kalciofosfátových materiálů na biomechanickou dynamiku hojení experimentálních defektů kompaktní kosti**

*A. Korenkov*

44

### DOPORUČENÝ POSTUP

**Neúčinnost a selhání léčby osteoporózy. Stanovisko společnosti pro metabolická onemocnění skeletu, ČLS JEP**

*J. Rosa, V. Palička, P. Horák, K. Pavelka,*

*R. Píkner, F. Šenk, V. Vyskočil, V. Zikán*

51

### KAZUISTIKA

**Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza – problém medicínský a právní**

*J. Jenšovský, M. Švehelka*

56

### ZPRÁVA

**Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 9. června 2017**

63

### INFORMACE

**20. kongres českých a slovenských osteologů – program**

64

**Abstrakta – 20. kongres českých a slovenských osteologů**

71

**Abecední seznam přednášejících**

88

**Obrázek na titulní straně:** Pacientka s I. typem osteogenesis imperfecta s typickou esovitou skoliózou [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

### EDITORIAL

*V. Palička*

43

### ORIGINAL ARTICLE

**Influence of biocomposite calcium phosphate materials on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone**

*A. Korenkov*

44

### GUIDELINES

**Ineffective and failed treatment of osteoporosis**

*J. Rosa, V. Palička, P. Horák, K. Pavelka,  
R. Píknar, F. Šenk, V. Vyskočil, V. Zikán*

51

### CASE REPORT

**Glucocorticoid-induced osteoporosis – a medical and legal issue**

*J. Jenšovský, M. Švehelka*

56

### NEWS

**Report from the Committee meeting of SMOS**

63

### INFORMATION

**Programme 20<sup>th</sup> Congress Czech and Slovak Osteologists**

64

**Abstract – 20<sup>th</sup> Congress Czech and Slovak Osteologists**

71

**Presenters in alphabetical order**

88

**Cover page:** A patient with type I osteoporosis imperfecta with typical S-shaped scoliosis [file image doc. MUDr. Václav Vyskočil, PhD]

## Vážené kolegyně, vážení kolegové,

tak jako vždy využíváme naše odborné médium – Osteologický bulletin – i jako zdroj informací o kongresu, který každoročně pořádáme. Je tomu tak i letos a je to o to slavnostnější, že jde o XX. Kongres českých a slovenských klinických osteologů. V tomto čísle tedy najdete nejen odborné články, ale i plné znění odborného programu a abstrakta plánovaných přednášek. Děláme to proto, aby se program a odborné informace dostaly i k těm, kteří se kongresu z různých důvodů nemohli zúčastnit osobně. Berte tedy úvodní slovo ke kongresu tentokrát i jako úvodní slovo tohoto čísla Osteologického bulletinu. Přeji Vám příjemné čtení a dobré odborné poučení.

Asi nikdo z nás před dvaceti lety netušil, k jak výrazným změnám v klinické osteologii dojde a jak se obor rozvine. Dvacet let zmiňuji proto, že se právě scházíme na „výročním“, dvacátém kongresu – společném pro české a slovenské klinické osteology. Na druhé straně berme těch zmíněných 20 let trochu s rezervou – první konference byla už v roce 1996, pak malá pauza – a pak už se scházíme pravidelně střídavě v Čechách a na Slovensku (samozřejmě, že značná část kongresů v Čechách byla na Moravě – to pro ty, kteří by to mohli vnímat citlivěji).

Při pohledu do programu letošního kongresu by se zdálo, že všechna témata jsou „tradiční“. Tradice jsou dobré a chvályhodné, představují základ a pevnou oporu. Platí to i v klinické osteologii – nemůžeme vynechat témata, jakými jsou léčba metabolických onemocnění skeletu, vazba mezi endokrinologií a osteologií, či oblast chorob dětského skeletu. Zazní přednášky o vyšetřovacích metodách, jak zobrazovacích, tak laboratorních, o onemocnění skeletu u mužů, o vitamínu D a mnohé další, které si jistě najdou bedlivé posluchače. Nemůžeme opomenout aktivní účast sester, ani praktické workshopy denzitometrických technologií.

Přece jen ale chci upozornit nejméně na dvě oblasti, které nejsou tak obvyklé. Jednou z nich je blok, který

jsme nazvali „Organizace a rozvoj oboru klinické osteologie“. V ČR proběhla další změna systému atestací a jsme velmi rádi, že klinická osteologie zůstala zachována jako nastavbový obor. Určité změny v něm však plánujeme i předpokládáme – a chtěli bychom Vás s nimi v průběhu kongresu seznámit. Navrhujeme „zlepšení dostupnosti“ našeho oboru pro lékaře více základních odborností, mění se i kód výkonu DXA, objevují se nové metody. Jak jsme společně s vedením ÚZIS slíbili před dvěma lety na kongresu v Brně, zahájíme pilotní projekt sledování pacientů po osteoporotických frakturách v republikovém rozsahu. Doufám tedy, že i tento „organizační blok“ bude zajímavý.

Druhou netypickou oblastí je Kurz radiační ochrany, který jsme přiřadili pro zájemce ke kongresu. Vycházíme z toho, že podle § 20 odst. 1 vyhlášky č. 409/20016 Sb. 9/2016 Sb. musí být na každém pracovišti DXA přítomna osoba zajišťující radiační ochranu a tato osoba musí podle nové legislativy absolvovat „přípravu“ do jednoho roku od nabytí planosti Vyhlášky (což se stalo 1. ledna 2017), a poté ji opakovat každých 5 let. Kurz je právě touto nezbytnou „přípravou“ a chceme těm, kteří DXA provozují, umožnit ji absolvovat v návaznosti na kongres.

Jsem tedy přesvědčen, že dvacátý kongres českých a slovenských klinických osteologů bude nepochybně zajímavý po stránce odborné, vědecké i organizační a že bude současně velmi krásnou příležitostí se sejt a diskutovat odborně i společensky.

Moc se na Vás všechny těšíme!

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c.  
prezident kongresu

# Influence of biocomposite calcium phosphate materials on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone

A. Korenkov

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

## SOUHRN

Korenkov A.: **Vliv biokompozitních kalciofosfátových materiálů na biomechanickou dynamiku hojení experimentálních defektů kompaktní kosti**

**Cíl:** Studie měla za cíl stanovit vliv biokompozitních kalciofosfátových materiálů různého složení a od různých výrobců na biomechanickou dynamiku hojení experimentálních defektů kompaktní tkáně.

**Materiál a metody:** Experiment byl proveden na 48 potkanech kmene Wistar. Ve střední části diafýzy femuru byl vytvořen perforační defekt o průměru 2,5 mm zasahující do dřevné dutiny. U zvířat v první skupině byl defekt vyplněn biokompozitním kalciofosfátovým materiálem Collapan (hydroxyapatit/kolagen/antibiotikum) a u zvířat druhé skupiny byl použit easy-graft™ CRYSTAL (hydroxyapatit/ beta trikalciium fosfát). Části poškozené kosti byly vyšetřeny po 15, 30, 60 a 120 dnech dynamickou mikroindentací ke stanovení mikrotvrlosti a Youngova modulu v místě implantace kalciofosfátového materiálu a okolní původní kosti.

**Výsledky:** Během experimentu se prokázalo, že mikrotvrlost a Youngův modul v místech implantace materiálů Collapan a easy-graft™ CRYSTAL se postupně blíží parametrům původní kosti. Po 30 a 60 dnech byly mikrotvrlost a Youngův modul v místě implantace materiálu Collapan vyšší než v místě implantace easy-graft™ CRYSTAL. Po 120 dnech byly hodnoty pro oba materiály stejné a převyšovaly parametry původní kosti.

**Závěry:** Z biomechanického hlediska biokompozitní kalciofosfátové materiály Collapan a easy-graft™ CRYSTAL přispívají k úplnému hojení kompaktní tkáně během 4 měsíců.

*Klíčová slova:* reparační osteogeneze, hydroxyapatit, beta trikalciium fosfát, kolagen, mikrotvrlost, Youngův modul

## SUMMARY

Korenkov A.: **Influence of biocomposite calcium phosphate materials on the biomechanical dynamics of healing of experimental defects in compact bone**

**Objective:** This study was aimed at establishing the influence of different by composition and manufacturer biocomposite calcium phosphate materials on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone tissue.

**Materials and Methods:** The experiment was carried out on 48 white Wistar rats. In the middle third of the diaphysis of the femur there was reproduced the perforated defect with a diameter of 2.5 mm to medullar channel, which in the animals of the first group was filled with biocomposite calcium phosphate material „Collapan“ (hydroxyapatite/collagen/antibiotic), and in the animals of the second group with „Easy-graft™CRYSTAL“ (hydroxyapatite/ $\beta$ -tricalcium phosphate). The fragments of injured bones were examined at the 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> day by the method of dynamic microindentation with determining of the microhardness and Young's modulus of the site of implantation of calcium phosphate material and the adjacent to it maternal bone.

**Results:** It is established that throughout the duration of the experiment, the microhardness and Young's modulus of the site of implantation of „Collapan“ and „Easy-graft™CRYSTAL“ were gradually approaching the same indicators of the maternal bone. 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> day of the experiment, the area of implantation of „Collapan“ by microhardness and Young's modulus exceeded the area of implantation of „Easy-graft™CRYSTAL“, and on the 120<sup>th</sup> day they did not just equal among themselves, but also exceeded the corresponding indicators of the maternal bone.

**Conclusions:** The biocomposite calcium phosphate materials „Collapan“ and „Easy-graft™CRYSTAL“ from a biomechanical point of view, contribute to complete healing of the defect of the compact bone tissue in 4 months.

*Keywords:* reparative osteogenesis, hydroxyapatite,  $\beta$ -tricalcium phosphate, collagen, microhardness, Young's modulus

*Osteologický bulletin 2017; 22(2):44–50*

**Adress:** assistant MD. Alexey Korenkov, PhD, Sumy State University, Department of Human Anatomy 2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy, 40007, Ukraine, e-mail: korenkov-alexsey@mail.ru

Došlo do redakce: 20. 12. 2016

Přijato k tisku: 15. 6. 2017

## Introduction

Treatment of bone defects is one of the important and at the same time, still unresolved problem of modern traumatology. Biocomposite calcium phosphate materials through a similar chemical structure with the bone tissue, inertness to biological tissues, the ability to osseointegration, gradual biodegradation are widely used in everyday clinical practice for replacement of the lost bone tissue [1,2,3]. One of the most famous components of biocomposite calcium phosphate materials is hydroxyapatite, which Professor Kaufman in 1997 at the International Congress of oral implantology in Germany announced as „the best medical material of all time“ [4]. To create biocomposite drugs hydroxyapatite is most often combined with  $\beta$ -tricalcium phosphate, or with organic natural and synthetic polymers (collagen, polycaprolactone, etc.). Due to this biocomposite materials acquire properties which were absent in its individual components. It is known that  $\beta$ -tricalcium phosphate undergoes reabsorption faster than hydroxyapatite, and therefore due to the changes of their ratio one biocomposite preparation has the opportunity to regulate the process of resorption of calcium phosphate material in the area of implantation [5,6,7,8,9]. It was found that such biocomposite material undergoes partial resorption and primarily due to the  $\beta$ -tricalcium phosphate and hydroxyapatite remains at the site of the defect for a longer period, ensuring the prevention of atrophy and preservation of bone tissue volume [10,11]. Using biocomposite materials in which the hydroxyapatite is combined with collagen, the opportunity to fill in the bone defect deficiency not only of mineral but also of organic component of bone tissue is created [12]. Moreover, the given combinations of constituents of biocomposite materials are capable of osteoconductive influence on the reparative osteogenesis and positively influence the restoration of the structure of the injured bone [13,14,15,16,17]. Here it should also be noted that the treatment of bone defects is considered successful not only with the full restoration of the structure but also of the biomechanical characteristics of the damaged bone [18]. However, the existing scientific literature data on hardness and stiffness of the sections of the implantation of calcium phosphate materials in the vast majority were obtained in experiments on the bones of the skull and in one observation

period, but information concerning the comparative influence of different by composition and by manufacturer biocomposite drugs on the dynamics of the biomechanical healing of the defect of compact bone tissue in the scientific literature was not found by us. It should also be noted that information about the effect of some commercial biocomposite materials in terms of hardness and stiffness of the formed regenerate in the scientific literature is completely absent, and for other drugs the established biomechanical parameters have a significant divergence [19,20,21,22]. While, it is clear that the existing divergence of the biomechanical parameters is probably affected by many factors. For example, the size of the defect in the regenerative potential of bone tissue, the characteristics of the calcium phosphate material (manufacturer, composition, geometric shape, total porosity, the pore size, the design, size, etc.) [12]. All this suggests that for a more predictable influence of different by composition and other characteristics biocomposite materials on the biomechanical dynamics of the healing of bone defects their experimental models are required. On the latter in standard conditions and using different research methods the biomaterials, which optimize reparative osteogenesis can be studied and compared with each other. Therefore, the aim of our work was to determine the influence of different by composition and by manufacturer biocomposite calcium phosphate materials on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone tissue.

## Materials and Methods

The experiment was performed on 48 white Wistar rats eight months of age with the weight of  $250 \pm 10$  g. All procedures were agreed with the Commission on Biomedical Ethics of Sumy State University (Minutes No. 2/2 of 26. 02. 2016). The study protocol was done according to the provisions „European Community Directive of 24 November 1986 on the maintenance and use of laboratory animals for research purposes“. Before surgery, animals were initially injected with 2.5 mg/kg of acepromazine intramuscular and in 5 minutes 75 mg/kg of ketamine intramuscular (Calypsol, Gedeon Richter, Budapest-Hungary). After the induction of the animals in anesthesia, a defect of the medullary canal with diameter of 2.5 mm was reproduced

under aseptic conditions in the middle third of the femoral diaphysis using a portable drill with a spherical cutter at low speed with cooling. Further, the experimental animals were divided into 2 groups:

**Group 1 (24 rats)** – defect was filled with the biomaterial „Collapan“ (Intermedapatyt, Russia registration number 2011/10304 FES) (Fig. 1). The latter is an artificial granular biocomposite material consisting of nanostructured hydroxyapatite, of collagen type I from skin of cattle and antibiotics (lincomycin, gentamicin, etc.) [15].

**Group 2 (24 rats)** – defect was filled with the biomaterial „Easy-graft™CRYSTAL“ (Degradable Solu-

tions AG, Switzerland registration number 2008/03310 FES). The preparation is produced in the syringe with granules and a vial with an organic solvent BioLinker®. The granules consist of 40 %  $\beta$ -tricalcium phosphate and 60 % hydroxyapatite, and BioLinker® – of water and N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). Each granule of the material (Fig. 2) is covered with thin (10  $\mu$ m) polymer of polylactic and polyglycolic acid (PLGA), which is capable of resorption [6,17].

Before the injection of the material into the defect the granules were soaked in the BioLinker® liquid, which temporarily softened the outer shell of granules and provided their bonding. In this case the material gained a lamellar mass consistency, which was easy to model in the shape of the defect. After injecting the material into the bone defect, it was soaked with blood, which ensured the removal of BioLinker®, and the material began to harden within minutes. Thus a stable porous mass with microcells inside the granules the size from 1 to 10  $\mu$ m and macrocells between separate granules was formed.

After entering into the bone defect of calcium phosphate material the wound was tightly stitched with silk thread through all layers of soft cover, the seam was treated with 3% alcohol solution of iodine. Then, during the next 3 days after operation for prevention of septic complications the after-operation seam was treated with an alcohol solution of iodine and for analgesia ketorolac (JSC „Synthesis“, Kurgan, Russia) was injected intramuscularly at a dose of 0.6 mg 2 times a day.

Next on the 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> day after surgery animals were taken out of the experiment by decapitation under deep ether anesthesia with subsequent study of injured bones by the method of dynamic microindentation on Indentometer „Micron-gamma“, which was developed by the Aerospace national aviation University (Ukraine) [23,24]. The surface of prepared bones was polished down gradually with 250 nm diamond paste slurry. After that the femurs were mounted on self-polymerizing resin (VariDur 10; Buehler, Lake Bluff, IL, USA) and subjected to a fine special silicon carbide grinding paper polishing (EcoMet 250 Grinder Polisher; Buehler, Lake Bluff, IL, USA), dried, and treated with absolute alcohol to decontaminate the surface. Then the samples were fixed on twocoordinate table Indentometer „Micron-gamma“ and using the optical microscope there were identified the site of implantation of calcium phosphate material and adjacent to it maternal bone, in which the measuring of hardness and stiffness was carried out. As the indenter, there was used a triangular diamond Berkovich pyramid with base in the form of an equilateral triangle and an apex angle between opposite faces 65°. The load on the indenter (P) was set 50 cN, and the velocity (V) was 5 g/c. In addition, when carrying out dynamic microindentation there were taken into account the conditions of application

Figure 1

The granule of the biomaterial Collapan (3.54  $\mu$ m of size) Electronic scanning image. X 30 magnification

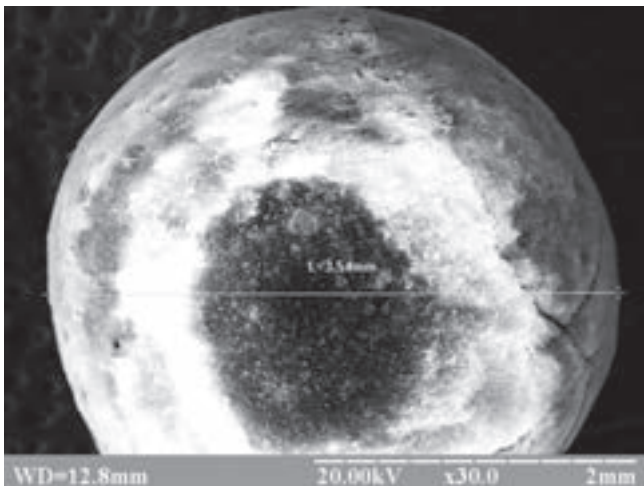
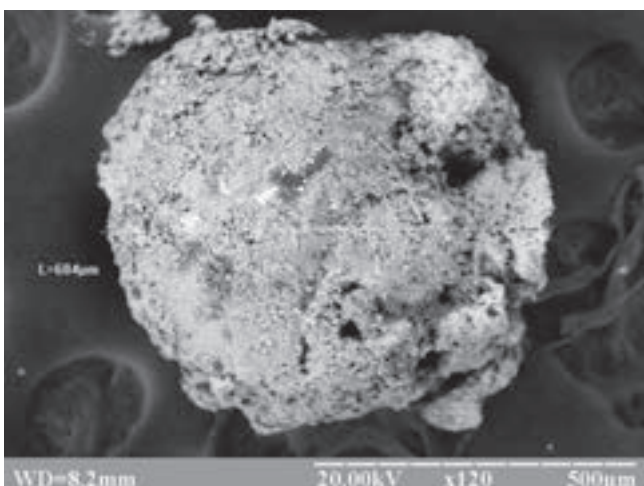


Figure 2

The granule of the biomaterial „Easy-graft™CRYSTAL“ with size of 684  $\mu$ m. Electronic scanning image. X 120 magnification



of the prints – the distance from the edge of the bone to the imprint of  $> 2.5 d$  ( $d$  – is the diagonal length of the imprint), and the distance between adjacent prints  $> 3 d$  [25].

Using Indentometer „Micron-gamma“ we had the opportunity to continuously push the indenter into the site of implantation of calcium phosphate material and the adjacent to it parent bone and record the dependence of the depth of its immersion on the strength of pressing. At the same time the Indentometer „Micron-gamma“ showed a chart of the load of the site of the defect with implanted calcium phosphate material and the adjacent to it parent bone, which consisted of a loading curve and unloading curve. The diagram displayed the work, which was spent by the indenter at overcoming the resistance of the bone, regenerate and biomaterial (the area above the branch of load), as well as work of elastic forces, which was carried out on the recovery of their shape after indentation (the area under the unloading branch) (Fig. 3).

After registration of the diagram of load in the software „Micron-gamma“ the hardness by Meyer, GPa and modulus of elasticity (by Young), GPa were automatically calculated. In this case, the calculation of the hardness was performed according to the formula:

$$H_M = \frac{P_m}{A_p}$$

where  $H_M$  – microhardness at the Meyer,

$$\frac{N}{mm^2}$$

which represents the average pressure on the surface of the imprint and by quantity most accurately reflects the physical essence of hardness [25];  $P_m$  – the maximum load on the indenter,  $N$ ;  $A_p$  – the projection of the contact area,  $mm^2$ . Determining of the elastic modulus by the load diagram was based on the method of Oliver WC and Pharr GM [26] and were calculated according to the formula:

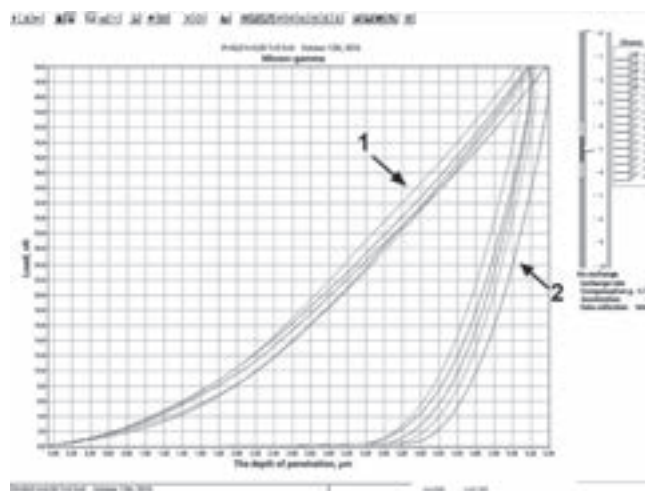
$$\frac{1}{E_r} = \frac{1-\nu^2}{E} + \frac{1-\nu_i^2}{E_i}$$

where  $E$ ,  $E_i$  i  $\nu$ ,  $\nu_i$  – the elastic moduli and Poisson's ratios for bone and indenter (for the indenter  $E_i = 1141$  GPa and  $\nu_i = 0.07$ ; for the bone  $\nu = 0.3$ );  $E_r$  – reduced contact modulus of elasticity, GPa.

The resulting digital values were treated statistically by calculating the arithmetic mean ( $M$ ) and its standard error ( $m$ ). The significance of differences between the indicators of the animals of the first and second groups was evaluated using Student t-test with the use of statistical computer program MS Excel XP. The differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

Figure 3

The load diagram of the site of implantation of biocomposite materials by trihedral diamond pyramid of Berkovich on Indentometer „Micron-gamma“. Load curve (1) and unload curve (2).



## Results

On the 15<sup>th</sup> day of the experiment by the method of kinetic hentemann it was found that the microhardness and Young's modulus of the site of implantation of biomaterial „Collapan“ by 11.04 % ( $p > 0.05$ ) and 5.62 % ( $p > 0.05$ ) were higher than in the site of implantation of „Easy-graft™CRYSTAL“ and was  $0.573 \pm 0.022$  GPa,  $16.9 \pm 0.41$  GPa in the first and  $0.516 \pm 0.019$  GPa,  $16 \pm 0.36$  GPa in the second case. In addition, unrestored microhardness and Young's modulus of the site of implantation of „Collapan“ was by 39.04 % ( $p < 0.05$ ) and 23.18 % ( $p < 0.05$ ), and in the area of implantation of „Easy-graft™CRYSTAL“ by 48.24 % ( $p < 0.05$ ) and 35.22 % ( $p < 0.05$ ) lower than in the adjacent maternal bone ( $0.94 \pm 0.029$  GPa,  $22 \pm 0.45$  GPa and  $0.997 \pm 0.033$  GPa,  $24.7 \pm 0.52$  GPa).

30<sup>th</sup> day of the experiment, the microhardness and Young's modulus of the site of implantation of biomaterial „Collapan“ and „Easy-graft™CRYSTAL“ compared to the previous period of the experiment increased by 37.69 % ( $p < 0.05$ ), 31.36 % ( $p < 0.05$ ) and 32.55 % ( $p < 0.05$ ), 23.75 % ( $p < 0.05$ ) and was  $0.789 \pm 0.024$  GPa,  $22.2 \pm 0.39$  GPa in the first and  $0.684 \pm 0.023$  GPa,  $19.8 \pm 0.47$  GPa in the second case. At the same time, the microhardness and Young's modulus of the site of implantation of „Collapan“ exceeded the similar indicators of the site of implantation of „Easy-graft™CRYSTAL“ by 15.35 % ( $p < 0.05$ ) and 12.12 % ( $p < 0.05$ ). In addition, the studied biomechanical parameters (microhardness and Young's modulus) of the site of implantation of „Collapan“ was by 21.95 % ( $p < 0.05$ ) and 10.48 % ( $p < 0.05$ ), and the

Table  
Data of variation-statistical processing of biomechanical parameters (Mean  $\pm$  SD) of the site of implantation of biocomposite material and the adjacent to it maternal bone (n = 6)

Day after surgery	Group experiment	Biomechanical parameters and measurement			
		Microhardness for Meyer (GPa)		Young's modulus (GPa)	
		The area of the defect	Maternal bone	The area of the defect	Maternal bone
15	Group 1	0.573 $\pm$ 0.022	0.94 $\pm$ 0.029**	16.9 $\pm$ 0.41	22 $\pm$ 0.45**
	Group 2	0.516 $\pm$ 0.019	0.997 $\pm$ 0.033**	16 $\pm$ 0.36	24.7 $\pm$ 0.52**
30	Group 1	0.789 $\pm$ 0.024*	1.011 $\pm$ 0.031**	22.2 $\pm$ 0.39*	24.8 $\pm$ 0.57**
	Group 2	0.684 $\pm$ 0.023	1.165 $\pm$ 0.038**	19.8 $\pm$ 0.47	23.8 $\pm$ 0.55**
60	Group 1	1.019 $\pm$ 0.025*	1.092 $\pm$ 0.018**	23.3 $\pm$ 0.27*	24.9 $\pm$ 0.43**
	Group 2	0.875 $\pm$ 0.021	0.945 $\pm$ 0.017**	22.3 $\pm$ 0.36	23.9 $\pm$ 0.29**
120	Group 1	1.083 $\pm$ 0.036	0.989 $\pm$ 0.035	25.2 $\pm$ 0.51	21.6 $\pm$ 0.47**
	Group 2	1.185 $\pm$ 0.039	1.045 $\pm$ 0.032**	25.9 $\pm$ 0.49	24.5 $\pm$ 0.54

Note. Asterisk \* ( $p < 0.05$ ) shows significant difference of the microhardness and Young's modulus of the site of the defect in animals of the 1<sup>st</sup> group in relation to the 2<sup>nd</sup>, and the sign \*\* ( $p < 0.05$ ) shows significant difference between the area of the defect and adjacent to it parent bone

site of implantation of „Easy-graft™CRYSTAL“ by 41.29 % ( $p < 0.05$ ) and 16.81 % ( $p < 0.05$ ) lower than in the maternal bone (1.011  $\pm$  0.031 GPa, 24.8  $\pm$  0.57 GPa and 1.165  $\pm$  0.038 GPa, 23.8  $\pm$  0.55 GPa).

60<sup>th</sup> day of the experiment, the microhardness and Young's modulus of the site of implantation of bio-material „Collapan“ compared to the previous period of the experiment increased by 29.15 % ( $p < 0.05$ ) and 4.95 % ( $p < 0.05$ ), and in the area of implantation of „Easy-graft™CRYSTAL“ by 27.92 % ( $p < 0.05$ ) and 12.62 % ( $p < 0.05$ ) and amounted to 1.019  $\pm$  0.025 GPa, and 23.3  $\pm$  0.27 GPa in the first and 0.875  $\pm$  0.021 GPa, 22.3  $\pm$  0.36 GPa in the second case. The microhardness and Young's modulus of the site of implantation of „Collapan“ were by 14.13 % ( $p < 0.05$ ) and 4.29 % ( $p < 0.05$ ) higher than the similar indicators of the site of implantation of „Easy-graft™CRYSTAL“. It should also be noted that the studied biomechanical parameters (microhardness and Young's modulus) of the site of implantation „Collapan“ was by 6.68 % ( $p < 0.05$ ) and 6.42 % ( $p < 0.05$ ), and in the area of implantation of „Easy-graft™CRYSTAL“ by 7.4 % ( $p < 0.05$ ) and 6.69 % ( $p < 0.05$ ) lower than in the maternal bone (1.092  $\pm$  0.018, 24.9  $\pm$  0.43 GPa and 0.945  $\pm$  0.017 GPa, 23.9  $\pm$  0.29 GPa).

120<sup>th</sup> day of the experiment – in the site of implantation of „Collapan“ compared to the previous period, the microhardness by Meyer and Young's modulus increased by only 6.28 % ( $p > 0.05$ ) and 8.15 %

( $p < 0.05$ ), and in the area of implantation of „Easy-graft™CRYSTAL“ by 35.42 % ( $p < 0.05$ ) and 16.14 % ( $p < 0.05$ ) and were 1.083  $\pm$  0.036 GPa, 25.2  $\pm$  0.51 GPa in the first and 1.185  $\pm$  0.039 GPa, 25.9  $\pm$  0.49 GPa in the second case. As seen from the given indicators, on the 120<sup>th</sup> day, in contrast to other periods of the experiment, the microhardness and Young's modulus of the site of implantation of „Collapan“ were already by 8.6 % ( $p > 0.05$ ) and 2.7 % ( $p > 0.05$ ) lower than in the site of implantation of „Easy-graft™CRYSTAL“. In addition, on the 120<sup>th</sup> day of the experiment, the microhardness and Young's modulus of the site of implantation of „Collapan“ and „Easy-graft™CRYSTAL“ exceeded by 9.5 % ( $p > 0.05$ ), 16.67 % ( $p < 0.05$ ) and 13.39 % ( $p < 0.05$ ), 5.71 % ( $p > 0.05$ ) the corresponding indicators of the maternal bone (0.989  $\pm$  0.035 GPa, 21.6  $\pm$  0.47 GPa and 1.045  $\pm$  0.032 GPa, 24.5  $\pm$  0.54 GPa).

## Discussion

The conducted experimental study found that on the 15<sup>th</sup> day of the experiment, the microhardness and Young's modulus of the site of implantation of „Collapan“ and „Easy-graft™CRYSTAL“ had no significant difference, were much lower than corresponding indicators of the maternal bone, indicating almost the same low mineralization tissue structures of the regenerate and relatively minor biomechanical character-

ristics of the implanted biomaterials. Since the 30<sup>th</sup> day of the experiment and further on the microhardness and Young's modulus of the site of implantation of „Collapan“ and „Easy-graft™CRYSTAL“ were gradually approaching the similar indicators of the maternal bone, which from a biomechanical point of view may indicate the increase in the number and maturity of the bone tissue of the regenerate. Simultaneously on the 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> day of the experiment the microhardness and Young's modulus of the site of implantation of „Collapan“ exceeded the similar indicators of the site of implantation of „Easy-graft™CRYSTAL“, and on the 120<sup>th</sup> day they were equal among themselves. In addition, on the 60<sup>th</sup> day of the experiment the studied biomechanical parameters of the site of implantation of „Collapan“ and „Easy-graft™CRYSTAL“ approached the similar parameters of the maternal bone. However, full recovery of the defect of the cortical layer of bone has not yet occurred as evidenced by a slight advantage of the microhardness and Young's modulus of the maternal bone over the sites of implantation of „Collapan“ and „Easy-graft™CRYSTAL“. At the same time the study of Du C. et. al. indicates that the restored microhardness of the site of the defect of the diaphysis of the femur of New Zealand white adult rabbits even 12 weeks after implantation into its cavity of biocomposite material (hydroxyapatite/collagen) was almost two times lower ( $0.85 \pm 0.102$  GPa) than in the adjacent to it maternal bone ( $1.58 \pm 0.101$  GPa) [20]. In turn, the biomechanical parameters of the sites of defects of cranial bone that have been identified by various authors after implantation of biocomposite materials differ considerably between themselves. Thus, according to Al-Qutub et. al. microhardness and Young's modulus of the maternal bones of Wistar albino rats on the 10<sup>th</sup> week after implantation in a cavity of a defect of biphasic calcium phosphate material (hydroxyapatite/ $\beta$ -tricalcium phosphate/bone morphogenetic protein 2) is  $0.637 \pm 0.006$  and  $21.49 \pm 0.095$  GPa [21]. However, Liao HT et. al. found that the rate of microhardness in the area of the defect of the temporal bone of swine (pigs) in 6 months after implantation of biocomposite calcium phosphate material (Polycaprolactone/hydroxyapatite/stem cells from the bone marrow) was much smaller (0.02 GPa) [22]. In our study, on the 120<sup>th</sup> day of the experiment, the microhardness and Young's modulus of the site of implantation of biomaterial „Collapan“ was  $1.083 \pm 0.036$  GPa and  $25.2 \pm 0.51$  GPa and of „Easy-graft™CRYSTAL“ –  $1.185 \pm 0.039$  GPa and  $25.9 \pm 0.49$  GPa. Besides, during the last period of the experiment, biomechanical indicators of the site of implantation of „Collapan“ and „Easy-graft™CRYSTAL“ did not just equal among themselves, but also exceeded the corresponding indicators of the maternal bone, which from a biomechanical point of view can be assessed as complete restoration of the integrity of the bone.

## Conclusion

Thus, biocomposite material „Collapan“ and „Easy-graft™CRYSTAL“ from a biomechanical point of view, contribute to complete healing of the defect of the compact bone tissue in 4 months.

## References

1. Dorozhkin SV. Calcium orthophosphate-containing biocomposites and hybrid biomaterials for biomedical applications. *J Funct Biomater* 2015;6(3):708–832.
2. Lindgren C, Hallman M, Sennerby L, Sammons R. Back-scattered electron imaging and elemental analysis of retrieved bone tissue following sinus augmentation with deproteinized bovine bone or biphasic calcium phosphate. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:924–930.
3. Schmidlin PR, Nicholls F, Kruse A, Zwahlen RA, Weber FE. Evaluation of moldable, in situ hardening calcium phosphate bone graft substitutes. *Clin Oral Implants Res* 2013;24:149–157.
4. Cohen C., Bernard R. *Endodontics*. Interline. Russia, Saint Petersburg 2000; p 345.
5. Daculsi G, Laboux O, Malard O, Weiss P. Current state of the art of biphasic calcium phosphate bioceramics. *J Mater Sci Mater Med* 2003;14:195–200.
6. Köhli M. Evaluation of moldable in situ hardening bone graft substitute in an animal model. *Implants extra international magazine of oral implantology*. Bone regeneration. Special Edition Degradable Solutions AG 2012;1:5–34.
7. Jensen SS, Bornstein MM, Dard M, Bosshardt DD, Buser D. Comparative study of biphasic calcium phosphates with different ha/tcp ratios in mandibular bone defects. A longterm histomorphometric study in minipigs. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009;90:171–181.
8. LeGeros RZ, Lin S, Rohanizaden R, Mijares D, LeGeros JP. Biphasic calcium phosphate bioceramics: preparation, properties and applications. *J Mater Sci Mater Med* 2003;14:201–209.
9. Malard O, Guicheux J, Bouler JM, Gautier O, Beauvillain de Montreuil C, Auguado E, Pilet P, LeGeros R, Daculsi G. Calcium phosphate scaffold and bone marrow for bone reconstruction in irradiated area: a dog study. *Bone* 2005;36:323–330.
10. Lan LeVengood SK, Polak SJ, Wheeler MB, Maki AJ, Clark S, Jamison RD, Wagoner-Johnson AJ. Multiscale osteointegration as a new paradigm for the design of calcium phosphate scaffolds for bone regeneration. *Biomaterials* 2010;31:3552–3563.
11. Zafiroopoulos GG, Hoffmann O, Kasaj A, Willershausen B, Weiss O, van Dyke TE. Treatment of intrabony defects using guided tissue regeneration and autogenous spongiosa alone or combined with hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate bone substitute or bovine-derived xenograft. *J Periodontol* 2007;78:2216–2225.
12. Pankratov AS, Lekishvili MV, Kopetsky IS. Bone grafting in dentistry and maxillofacial surgery. *Osteoplastic materials: A Guide for Physicians*. BINOM. Russia, Moscow 2011; p 272.
13. Tsuchiya A, Sotome S, Asou Y, Kikuchi M, Koyama Y, Ogawa T, Tanaka J, Shinomiya K. Effects of pore size and implant volume of porous hydroxyapatite/collagen (HAp/Col) on bone formation in a rabbit bone defect model. *J Med Dent Sci* 2008;55(1):91–99.
14. Jenkins MJ. *Polymers in biology and medicine*. Scientific world. Russia, Moscow 2011; p 256.
15. Germanov VG, Kovalersky GM, Cherkashena ZA, Semenov VA. Osteoplastic surgery: From bone transplant to the modern biocomposite materials. *Medical Assistance Available* 2006;4:16–19. [Published in Russian].
16. Iordanishvili AK, Gololobov VG, Baschenko YV, Sakharov NV. Collapan – a modern optimizer of reparative osteogenesis. *Ambulatory surgery. Hospital-replacing technologies* 2002;2:6–8. [Published in Russian].
17. Ruffieux K, Kohli M. Build-up of bone tissue. *Materials research and clinical application instructions easy-graft® materials and easy-graft®CRYSTAL*. Company „Stam“. Ukraine, Kiev 2011; p. 64.
18. Denisov-Nikol'skii YuI, Mironov SP, Omel'yanenko NP, Matveichuk IV. Actual problems of theoretical and clinical osteoarthropathy. *JSC „Printing house „News“*. Russia, Moscow 2005; p 336.

19. Masuda T1, Kawai T, Anada T, Kamakura S, Suzuki O. Quality of regenerated bone enhanced by implantation of octacalcium phosphate-collagen composite. *Tissue Eng Part C Methods* 2010;16(3):471–478.
20. Du C, Cui FZ, Feng QL, Zhu XD, de Groo K. Tissue response to nanohydroxyapatite/collagen composite implants in marrow cavity. *J Biomed Mater Res* 1998;42(4):540–548.
21. Al-Qutub MN, Ramalingam S, Al-kind M, Ar-Reiaie A, Aldahmash A, Nooh NS, Wang HL, Al-Hezaimi K. Guided Bone Regeneration Using Biphasic Calcium Phosphate With Adjunct Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 With and Without Collagen Membrane in Standardized Calvarial Defects in Rats: A Histologic and Biomechanical Analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2016;36:11–20.
22. Liao HT, Chen YY, Lai YT, Hsieh MF, Jiang CP. The osteogenesis of bone marrow stem cells on mPEG-PCL-mPEG/hydroxyapatite composite scaffold via solid freeform fabrication. *Biomed Res Int* 2014;2014:321549. (1–13)
23. Firstov SA, Ignatovich SR, Zakiev IM. Size effect at the micro/nano-indentation and its compensation taking into account the features of the initial contact. *Problems of Strength* 2009;2:43–54. [Published in Ukraine].
24. Ignatovich SR, Zakiev MI. Universal micro-nanoindentometr „Micron-gamma“. „Factory laboratory. Diagnostics of Materials“ 2011;1(77):61–67. [Published in Ukraine].
25. Kolmakov AG, Terentev VF, Bakirov MB. Methods of measuring hardness. „Intermet Engineering“ Russia, Moscow 2005; p 150.
26. Oliver WC, Pharr GM. An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments. *J Mater Res* 1992;7:1564–1583.

## Neúčinnost a selhání léčby osteoporózy

### Stanovisko společnosti pro metabolická onemocnění skeletu, ČLS JEP

PRACOVNÍ SKUPINA VÝBORU SPOLEČNOSTI PRO METABOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ SKELETU  
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI JANA EVANGELISTY PURKYNĚ (SMOS ČLS JEP)

J. ROSA, V. PALIČKA, P. HORÁK, K. PAVELKA, R. PIKNER, F. ŠENK, V. VYSKOČIL, V. ZIKÁN

#### SOUHRN

Rosa J., Palička V., Horák P., Pavelka K., Pikner R., Šenk F., Vyskočil V., Zikán V.: **Neúčinnost a selhání léčby osteoporózy**

Cíl léčby osteoporózy, tj. snížení rizika zlomeniny, nelze v klinické praxi adekvátně monitorovat. Na individuální úrovni je nutné využít náhradních ukazatelů účinnosti léčby, které mají vztah k riziku zlomenin – denzity kostního minerálu (BMD) a markerů kostní remodelace (BTM).

Všechny antiosteoporotické léky riziko zlomenin snižují, ale neeliminují je úplně.

Vzestup BMD je u většiny antiresorpčních preparátů spjat se snížením rizika zlomeniny. Síla asociace však záleží na antiresorpční potenci konkrétního preparátu, druhu denzitometrické oblasti zájmu a typu hodnocené zlomeniny. Obecným problémem BMD, jako nástroje monitoringu účinnosti antiresorpční léčby osteoporózy, je skutečnost, že nejmenší významná změna (LSC) při sériovém měření je zpravidla stejná, nebo větší než předpokládaná změna BMD po roční léčbě. Pokles BTM při antiresorpční léčbě zpravidla znamená snížení rizika zlomenin, i když ani zde nemusí jít vždy o lineární závislost. Obecným problémem je chybějící standardizace používaných metod. Ideálním parametrem účinnosti léčby osteoanabolickým teriparatidem je vzestup P1NP, stanovený po 3–6 měsících léčby, u antiresorpčních metod jsou obvykle preferovány markery kostní resorpce.

Řada studií z reálné praxe používala pracovní kritéria účinnosti/neúčinnosti léčby, ale systematicky se tomuto problému věnovala až Mezinárodní nadace pro osteoporózu (IOF).

Pracovní skupina SMOS s přihlédnutím k výše uvedeným skutečnostem doporučuje zvážit změnu léčby osteoporózy při:

- a) výskytu nové osteoporotické zlomeniny (zvláště vícečetné) nebo,
- b) nedostatečné odpovědi BMD nebo,
- c) nedostatečné odpovědi BTM na stávající léčbu.

Ponechání většího prostoru klinickému zhodnocení jednotlivých pacientů je podloženo zkušenostmi z dlouhodobé anti-resorpční léčby osteoporózy. Velký důraz je kladen na správnost provádění měření BMD a stanovení BTM.

*Klíčová slova: osteoporóza, selhání léčby, bisfosfonáty, denosumab, teriparatid*

#### SUMMARY

Rosa J., Palička V., Horák P., Pavelka K., Pikner R., Šenk F., Vyskočil V., Zikán V.: **Ineffective and failed treatment of osteoporosis**

The goal of osteoporosis treatment, that is, reducing the risk of fractures, cannot be adequately monitored in clinical practice. At an individual level, surrogate markers of treatment effectiveness must be used, that are related to the risk of fractures – bone mineral density (BMD) and bone turnover markers (BTMs). All antiosteoporotic drugs reduce the risk of fractures but do not eliminate it completely. In most antiresorptive agents, increased BMD is associated with a reduced risk of fracture. The strength of this association, however, depends on the antiresorptive potency of a particular agent, type of densitometry region of interest and type of assessed fracture. A general problem of BMD as an instrument for monitoring the effectiveness of antiresorptive therapy for osteoporosis is the fact that with serial measurements, the least significant change is usually the same or greater than the expected change in BMD after one-year treatment. A decrease in BTMs during antiresorptive therapy usually means a reduced risk of fractures but, once again, the relationship may not be linear. Another general problem is a lack of standardization of the methods used. An ideal parameter of the effectiveness of treatment with the osteoanabolic teriparatide is an increase in P1NP at 3-6 months of treatment; in antiresorptive methods, bone resorption markers are usually preferred. Many real practice studies used some working criteria for effective/ineffective treatment but only the International Osteoporosis Foundation addressed the issue systematically. With respect to the above facts, the Czech Society for Metabolic Skeletal Disease task group recommends to consider

changes to the treatment of osteoporosis in cases of (a) a new osteoporotic fracture (in particular multiple fractures) or (b) inadequate BMD response or (c) inadequate BTM response to the existing therapy. Leaving more space to clinical assessment of individual patients is supported by experience from many years of antiresorptive treatment of osteoporosis. Great stress is placed on proper measurements of BMD and determination of BTMs.

*Keywords: osteoporosis, treatment failure, bisphosphonates, denosumab, teriparatide*

*Osteologický bulletin 2017; 22(2):51–55*

Došlo do redakce: 8. 8. 2017

Přijato k tisku: 15. 8. 2017

## Úvod

Pracovní skupina Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) byla ustanovena s cílem definovat a publikovat stanovisko k hodnocení účinnosti/neúčinnosti léčby osteoporózy, resp. jejího selhání.

## Cíle léčby osteoporózy

Cílem léčby osteoporózy je snížení rizika zlomeniny. Terapeutické ovlivnění rizika zlomenin lze spolehlivě posuzovat v rámci randomizovaných, kontrolovaných klinických studií (RCT), které mají dostatečnou statistickou sílu k průkazu významného rozdílu incidence zlomenin mezi léčenou a kontrolní skupinou. Pozitivní výstup z tohoto typu studií je nezbytnou podmínkou pro registraci přípravku pro léčbu osteoporózy. Méně přesně lze posuzovat vliv na incidenci zlomenin longitudinálním sledováním velkých souborů léčených pacientů, buď samostatnými observačními studii, nebo v rámci otevřených extenzí RCT. Na individuální úrovni se musíme spoléhat na náhradní ukazatele účinnosti, jejichž vývoj při léčbě prokazatelně koreluje se snížením rizika zlomeniny a které jsou zároveň široce dostupné.

V určitých situacích akceptují lékové agentury odvození účinnosti léku ve smyslu snížení rizika zlomenin od vlivu na denzitu kostního minerálu (BMD), např. u mužů, či u pacientů užívajících glukokortikoidy. Předpokladem je obdobná účinnost preparátu na hodnoty BMD v populaci, v níž bylo prokázáno snížení rizika zlomeniny (postmenopauzální ženy) [1–3].

Markery kostní remodelace (BTM) se v klinickém hodnocení uplatňují ve studiích fáze 2 (hledání dávky) i v subanalýzách registračních studií, v nichž, stejně jako BMD, plní roli sekundárního cíle.

## Zlomenina jako kritérium selhání léčby

Zlomenina je zpravidla podmíněna multifaktoriálně. Na jejím vzniku se podílejí skeletální i neskeletální rizikové faktory. Všechny registrované léky osteoporózy

riziko zlomenin snižují, ale nedokáží je zcela eliminovat. Relativní riziko zlomenin obratlových těl bývá dostupnými léky sníženo o 30–70 %. Relativní riziko zlomeniny proximálního femuru při léčbě některými preparáty je redukováno až o 50 % a relativní riziko nevertebrálních zlomenin při užívání některých léků do 20 %. Lze proto předpokládat, že nová osteoporotická fraktura, prodělaná během léčby, nemusí nutně znamenat selhání léčby. Stejně tak nepřítomnost nové zlomeniny automaticky neznamena, že terapie je účinná [4]. Protože antiresorpční léčba v řadě klinických studií snižuje riziko vícečetných zlomenin o 80–90 % [5–8], výskyt dvou a více nových osteoporotických zlomenin znamená podstatně vyšší pravděpodobnost, že léčba je u konkrétního pacienta nedostatečně účinná.

## Náhradní markery účinnosti jako kritérium selhání léčby

Vztah míry změny BMD i BTM a míry snížení rizika zlomeniny ovšem není ve všech případech lineární; řada preparátů snižuje riziko, např. zlomenin obratlů srovnatelně, přestože indukované nárůsty BMD, resp. suprese BTM jsou rozdílné. Síla asociace však záleží na antiresorpční potenci konkrétního preparátu, druhu denzitometrické oblasti zájmu a typu hodnocené zlomeniny. V některých případech je prokazatelné snížení rizika zlomeniny i u pacientů, u nichž dochází k poklesu BMD [9–10].

## Denzita kostního minerálu (Bone Mineral Density, BMD)

Univerzálně platnou závislost poklesu rizika zlomeniny na změně BMD při antiresorpční léčbě nelze postulovat: vztah se liší podle užitého preparátu, jeho farmakologického profilu, denzitometrické oblasti zájmu a typu zlomeniny. Například při léčbě raloxifenem je asociace změny BMD krčku femuru a snížení rizika zlomeniny obratle volná (změna BMD bederní páteře

je prakticky nepřínosná) a BMD není ideálním nástrojem monitoringu léčby osteoporózy tímto preparátem [11]. Naproti tomu, např. při léčbě denosumabem je pokles rizika nevertebrální zlomeniny těsně spjat se vzestupem BMD krčku kosti stehenní, což umožňuje konstatovat, že vzestup BMD této oblasti je indikátorem účinnosti této léčby i na individuální úrovni [12]. Obecným problémem parametru BMD, jako nástroje monitoringu účinnosti antiresorpční léčby osteoporózy, je skutečnost, že jeho nejmenší významná změna (LSC) při sériovém měření je zpravidla stejná, nebo větší než předpokládaná změna po jednorocní léčbě.

### Markery kostní remodelace (Bone Turnover Markers, BTM)

Pokles markerů kostní remodelace (BTM) při léčbě antiresorpčními přípravky zpravidla doprovází snížení rizika zlomenin. Starší metaanalýza klinických studií s antiresorpční léčbou ukázala těsnou korelaci mezi redukcí markerů kostní resorpce a snížením relativního rizika nevertebrálních zlomenin (70% snížení bylo spjato se snížením rizika zlomenin o 40 %) [13]. Ovšem stejně jako u změny BMD, ani zde nelze hovořit o univerzálně platné lineární závislosti. Například při léčbě risedronátem se pokles křivky incidence zlomenin obratlových těl při hodnotách suprese parametru kostní resorpce sNTX o 40 % a hlubších zřetelně oplošťuje; tj. v tomto případě není hlubší suprese spojena s dalším snížením rizika zlomeniny [14]. Přestože LSC při longitudinálním sledování BTM je 5–10× vyšší než v případě BMD, nebývá problém dosáhnout změny vyšší než LSC, protože změny BTM indukované antiresorpční léčbou se pohybují v řádu desítek procent. Za komplikaci, která brání širšímu uznání BTM jako nástroje diagnostiky a monitoringu osteoporózy, lze považovat chybějící standardizaci používaných metod stanovení BTM. I zde však dochází k určitému posunu, jehož výstupem je např. společné doporučení pracovní skupiny Mezinárodní nadace pro osteoporózu (International Osteoporosis Foundation, IOF) a Mezinárodní federace klinické biochemie a laboratorní medicíny (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) užívat jako marker kostní novotvorby sérový P1NP a jako marker kostní resorpce sérový CTX [15].

### Monitoring osteoanabolické léčby

Časné vzestupy markeru kostní novotvorby P1NP v průběhu léčby teriparatidem dobře korelují s nárůstem BMD po dlouhodobé léčbě, vzestupem metabolické aktivity skeletu, zjištěné scintigrafií kostí a parametry kvantitativní kostní histomorfometrie. Panuje shoda, že ideálním parametrem účinnosti léčby osteoanabolickým teriparatidem je vzestup P1NP, stanovený už po 3–6 měsících léčby [16].

### Monitoring a selhání léčby osteoporózy – publikovaná data

Řada analýz používala pracovní kritéria účinnosti/neúčinnosti léčby [17–24], ale systematicky se tomuto problému věnovala až IOF ve svém návrhu z roku 2008 [25], resp. stanovisku publikovaném v roce 2012 [26]. Zmíněné stanovisko IOF předpokládá, že při antiresorpční léčbě osteoporózy by se neměly objevit nové zlomeniny a v míře závislé na užití léčby by mělo docházet k vzestupu BMD a poklesu BTM. V takovém případě pravděpodobně dochází ke snížení rizika zlomeniny a léčba by měla pokračovat. Podle IOF lze změnu léčby doporučit, pokud po alespoň 12ti měsíční léčbě s prokazatelně dobrou adherencí nastane alespoň jeden z následujících 3 scénářů:

- 1) 2 a více nových osteoporotických zlomenin,
- 2) 1 nová osteoporotická zlomenina a jedno z následujících: pokles BMD o více než LSC, nebo pokles BTM méně než o LSC,
- 3) pokles BMD o více než LSC a zároveň pokles BTM méně než o LSC.

Je-li pacient nedostatečně léčen perorálním antiresorpčním preparátem, měl by být vyzkoušen potentnější preparát z téže lékové skupiny. Po selhání vysoce účinného, orálně aplikovaného antiresorpčního preparátu přichází v úvahu změna na parenterální antiresorptivum. Při jeho selhání je na místě zvážit aplikaci léku s osteoanabolickým účinkem.

Po roce 2012 byla na téma průkazu (ne)účinnosti či selhání léčby osteoporózy publikována řada prací. Žádná z nich ovšem netestovala výkonnost IOF kritérií v celém rozsahu. Práce se navíc liší nejen v uvažovaných kritériích selhání léčby, ale i skladbou populací, mírou adherence k léčbě, délkou sledování i typem sledované léčby. Jako kritérium selhání léčby byly použity  $\geq 1$  incidentní zlomenina [27],  $\geq 2$  incidentní zlomeniny [28–29],  $\geq 2$  incidentní zlomeniny a/nebo pokles BMD o  $>$  LSC [30],  $\geq 2$  incidentní zlomeniny a/nebo pokles BMD o  $>$  LSC a/nebo pokles BTM o  $<$  LSC [31]. Populace představovaly převážně postmenopauzální ženy s osteoporózou, jedna ze studií zařazovala i osteoporotické muže [29], další ze studií pracovala s pacienty s revmatoidní artritidou [31] a v jednom případě bylo vyšší riziko zlomeniny doloženo vyšším FRAX skóre nebo prevalentní zlomeninou [30]. Jen v některých studiích byla mezi vstupními kritérii dobrá adherence k léčbě [27,29]. Podíl pacientů, u nichž bylo konstatováno „selhání léčby“, se lišil skutečně dramaticky. Od nejnižších výsledků z kombinovaného dánsko-katalánského registru (0,6–0,7 %) [29] až po 64,1 % u pacientů s revmatoidní artritidou [31]. I přes naprostou inkonzistenci výsledků (lišících se o dva řády!), lze na základě zmíněných analýz přistoupit k některým zevšeobecněním. Spolehlivost odhadu „selhání léčby“ je vyšší úměrně počtu použitých kritérií, tíži osteoporózy, závažnosti rizikových faktorů

poklesu BMD/zlomenin a trvání sledování. Hodnocení účinnosti léčby osteoporózy podle IOF kritérií nepochybně přinese „lepší“ výsledky u krátkodobé než u dlouhodobé léčby osteoporózy, mj. proto, že věk je významným nezávislým rizikovým faktorem zlomenin, změny BMD jsou nejvýraznější na počátku léčby a kostní remodelace bývá léčbou bisfosfonáty ovlivněna i po přerušení léčby.

### Doporučení pro posuzování účinnosti léčby osteoporózy SMOS

Úvodní setkání Pracovní skupiny SMOS uskutečněné dne 10. 5. 2017 sloužilo ke shrnutí základních informací, vč. uvedeného stanoviska IOF a dat publikovaných od roku 2012 až do současnosti. Na setkání navázala série konzultací, jejímž vyústěním bylo zpracování tohoto rukopisu. Rukopis byl předmětem vnitřního recenzního řízení v rámci Pracovní skupiny SMOS. Jeho publikace je výsledkem popsání procesu.

Pracovní skupina SMOS doporučuje zvážit změnu farmakoterapie osteoporózy, dojde-li alespoň k jedné z následujících situací:

- výskyt nové osteoporotické zlomeniny<sup>1</sup>, zvláště pak vícečetné,
- výskyt nové atypické zlomeniny<sup>2</sup>,
- významný pokles denzity kostního minerálu (BMD)<sup>3</sup>,
- nedostatečná odpověď markerů kostní remodelace (BTM)<sup>4</sup>.

Vždy je nezbytné podrobně ověřit správnost diagnózy osteoporózy a její etiologii, posoudit saturaci vitamínem D, příjem vápníku a vyloučit poruchy jeho vstřebávání (např. celiakii) a zhodnotit dosavadní compliance a perzistenci na léčbě osteoporózy. Zejména v případě léčby p.o. bisfosfonáty je vhodné zkontrolovat podmínky podávání léku. Je nezbytné uvažovat i tíži osteoporózy, celkový stav pacienta vč. jeho mobility, komorbidit, konkomitantní léčbu a v neposlední řadě trvání dosavadní antiresorpční léčby osteoporózy.

Případnou změnu farmakoterapie osteoporózy je nezbytné vždy zvažovat v uvedeném kontextu.

Potvrzená atypická zlomenina je důvodem k okamžitému přerušení antiresorpční léčby, úpravě, léčbě či eliminaci dalších rizikových faktorů (deficit vitamínu D, revmatoidní artritida, užívání glukokortikoidů a inhibitorů protonové pumpy) [32], konzultaci s ortopedy a případně zvážení off-label aplikace teriparatidu [33–39].

Předkládané Stanovisko SMOS se od Stanoviska IOF liší. Práce publikované v letech 2012–2017 ukázaly, že ani stanovení přesných limitů nevede ke konzistentním výsledkům incidence selhání léčby napříč různými populacemi pacientů. Proto jsou formulace užití ve Stanovisku SMOS uvedeny v obecnější rovině. Je ponechán větší prostor klinickému zhodnocení individuálního pacienta, což je podloženo zkušenostmi z dlouhodobé antiresorpční léčby osteoporózy, v jejichž pozdějších fázích se měřitelný efekt snižuje, do hry vstupují plánované pauzy ve farmakoterapii („drug holiday“) a zároveň se může více uplatňovat tlak silných rizikových faktorů poklesu BMD a/nebo zlomenin. Nově je jako důvod k revizi léčby zmíněna atypická zlomenina a je položen důraz na správnost provádění měření BMD a stanovení BTM.

### Literatura

1. Food and Drug Administration (1994) Guidelines for preclinical and clinical evaluation of agents used in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. Division of Metabolism and Endocrine Drug Products, Food and Drug Administration, Rockville, MD, 1994.
2. Colman EG. The Food and Drug Administration's Osteoporosis Guidance Document: Past, Present, and Future. *J Bone Miner Res* 2003;18:1125–1128.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2006). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. Ref CPMP/EWP/552/95 Rev. 2. CHMP, London 2006.
4. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;374:254–262.
5. Levis S, Quandt SA, Thompson D et al. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Geriatr Soc* 2012;50:409–415.

<sup>1</sup> Osteoporotickou zlomeninou se rozumí atraumatická nebo nízkotraumatická zlomenina

- klinická (symptomatická) nebo morfometrická zlomenina obratlového těla,
- periferní zlomenina s výjimkou zlomenin kostí lebky, hlezna a článků prstů.

<sup>2</sup> Atypickou zlomeninou se rozumí zlomenina diafýzy dlouhé kosti dolní končetiny, typicky atraumatická, nebo jako následek minimálního traumatu, příčné nebo krátké šikmé konfigurace, netříštvá, často předznamenaná prodromálními příznaky a RTG/DXA detekovatelnou periostální reakcí a ztluštěním kortikalís, vč. tzv. znamení zobáku (beaking) [32].

<sup>3</sup> BMD bederní páteře nebo celkové oblasti proximálního femuru, příp. krčku femuru. Kontrolní vyšetření má být vždy provedeno na identickém DXA přístroji, pokud možno stejným operátorem, za dodržení všech vyšetřovacích standardů a interpretováno s ohledem na LSC.

<sup>4</sup> S-CTX nebo S-PINP, přičemž u parenterálně aplikovaných preparátů a p.o. ibandronátu by odběr měl být proveden ke konci dávkovacího intervalu. Odběr důsledně na lačno, ve stejnou ranní hodinu, okamžitě laboratorní zpracování.

6. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC et al. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:542–549.
7. Barrett-Connor E, Nielson CM, Orwoll E, Bauer DC, Cauley JA. Epidemiology of rib fractures in older men: osteoporotic Fractures in Men (MrOS) prospective cohort study. *BMJ* 2010;340:c1069.
8. vanStaa TP, Leufkens HG, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporos Int* 2002;13:624–629.
9. Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. The Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int* 2005;16:842–848.
10. Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res* 2005;20:2097–2104.
11. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene Therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1–10.
12. Austin M, Yang X-C, Vittinghoff E et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2012;27:687–693.
13. Hochberg MC, Grenspan S, Wasnich RD et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1586–1592.
14. Eastell R, Barton I, Hannon RA et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003;18:1051–1056.
15. Morris HA, Eastell R, Jorgensen NR et al. Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis. *Clin Chim Acta* 2017;467:34–41.
16. Krege JH, Lane NE, Harris JM, Miller PD. P1NP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2159–2171.
17. Del Puente A, Scognamiglio A, Itto E et al. Intramuscular clodronate in nonresponders to oral alendronate therapy for osteoporosis. *J Rheumatol* 2000;27:1980–1983.
18. Heckman GA, Papaioannou A, Seboldt RJ et al. Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3:1–6.
19. Sawka AM, Adachi JD, Ioannidis G et al. What predicts early fracture or bone loss on bisphosphonate therapy. *J Clin Densitom* 2003;6:315–322.
20. Lewiecki EM. Nonresponders to osteoporosis therapy. *J Clin Densitom* 2003;6:307–314.
21. National Institute for Clinical Excellence. Final appraisal determination—secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (2004) <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=115560>.
22. Jakob F, Marin F, Martin-Mola E et al. Characterization of patients with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *QJM* 2006;99:531–543.
23. Adami S, Isaia G, Luisetto G et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1565–1570.
24. Obermayer-Pietsch BM, Nickelsen T, Marin F et al. Response of BMD to 24 months of teriparatide (rhPTH 1–34) in patients with and without prior antiresorptive treatment: final results from the EUROFORS Study. *J Bone Miner Res* 2006;21[Suppl1]:S43.
25. Díez-Pérez A, González-Macías J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporos Int* 2008;19:1511–1516.
26. Díez-Pérez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:2769–2774.
27. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogue X et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res* 2012;27:817–824.
28. Díez-Pérez A, Adachi J, Adami S. Risk factors for treatment failure with antiosteoporosis medication: the global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). *J Bone Miner Res* 2014;29:260–267.
29. Hawley S, Javaid MK, Rubin KH et al. Incidence and predictors of multiple fractures despite high adherence to oral bisphosphonates: a binational population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2016;31:234–244.
30. Cairoli E, Eller-Vainicher V, Ulivieri FM et al. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:1401–1410.
31. Wen L, Kang J-H, Yim Y-R et al. Risk factors for treatment failure in osteoporotic patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016;26:194–199.
32. Shane E, Burr D, Abrahames B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a Task force of the American society for Bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1–23.
33. Gomberg SJ, Wustrack RL, Napoli N et al. Teriparatide, Vitamin D, and Calcium Healed Bilateral Subtrochanteric Stress Fractures in a Postmenopausal Woman with a 13-Year History of Continuous Alendronate Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1627–1632.
34. Huang HT, Kang L, Huang PJ et al. Successful teriparatide treatment of atypical fracture after long-term use of alendronate without surgical procedure in a postmenopausal woman: a case report. *Menopause* 2012;19:1360–1363.
35. Chiang CY, Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A et al. Teriparatide improves bone quality and healing of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy. *Bone* 2013;52:360–365.
36. Tarazona-Santabalbina FJ, Aguilera-Fernández L. Bisphosphonate long-term treatment related bilateral subtrochanteric femoral fracture. Can teriparatide be useful? *Aging Clin Exp Res* 2013;25:605–609.
37. Holm J, Eiken P, Hyldstrup L et al. Atypical femoral fracture in an osteogenesis imperfecta patient successfully treated with teriparatide. *Endocrine Pract* 2014; DOI:10.4158/EP14141.CR.
38. Miller PD, McCarthy EF. Bisphosphonate-associated atypical subtrochanteric femur fractures: Paired bone biopsy quantitative histomorphometry before and after teriparatide administration. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:477–482.
39. Mastaglia S, Aguilar G, Oliveiri B. Teriparatide for the rapid resolution of delayed healing of atypical fractures associated with long-term bisphosphonate use. *Eur J Rheumatol* 2016;3:87–90.

## Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza – problém medicínský a právní

J. JENŠOVSKÝ<sup>1</sup>, M. ŠVEHELKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika, 1. LF UK, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha;

<sup>2</sup>Advokátní kancelář JUDr. Viktor Pak

### SOUHRN

Jenšovský J., Švehelka M.: **Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza – problém medicínský a právní**

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIOP) je nejčastější sekundární a iatropatogenní příčinou řídnutí kostí s často velmi rychlým a invalidizujícím průběhem a trvalými následky. Vzhledem k tomu, že glukokortikoidy užívají neobvykle široce specialisté nejrůznějších odborností (neurologové, revmatologové, pneumologové, dermatologové, alergologové, nefrologové, endokrinologové, gastroenterologové, onkologové aj.) měly by uvedené kazuistiky sloužit jako ponaučení a varování. Před nasazením kortikoidů je nutné na možnost této komplikace pomyslet, zajistit denzitometrické vyšetření, zavést prevenci kalcium a vitamínem D a naplánovat další monitoraci. Nebo je samozřejmě možné svěřit dispenzarizaci specializovanému pracovišti. V opačném případě je možné očekávat právní důsledky analyzované v druhé části článku, které mohou být velmi bolestné.

*Klíčová slova: osteoporóza, glukokortikoidy, prevence, následky*

### SUMMARY

Jenšovský J., Švehelka M.: **Glucocorticoid-induced osteoporosis – a medical and legal issue**

Glucocorticoid-induced osteoporosis is the most frequent secondary and iatrogenic cause of bone loss, often with a very rapid and disabling course and permanent consequences. Given the fact that glucocorticoids are extensively prescribed by various specialists (e.g. neurologists, rheumatologists, dermatologists, allergologists, nephrologists, endocrinologists, gastroenterologists and oncologists), the presented case reports should teach and warn. Prior to initiation of corticosteroid therapy, a possibility of this complication must be considered, bone densitometry performed, preventive calcium and vitamin D supplementation administered and further monitoring planned. Alternatively, the patient may be referred to a specialized center. Otherwise, potentially painful legal consequences may be expected, which are analyzed in the second part of the article.

*Keywords: osteoporosis, glucocorticoids, prevention, consequences*

*Osteologický bulletin 2017; 22(2):56–62*

**Adresa:** MUDr. Jiří Jenšovský, CSc., Interní klinika, 1. LF UK, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6; e-mail: jiri.jensovsky@uvn.cz

Došlo do redakce: 7. 8. 2017

Přijato k tisku: 28. 8. 2017

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIOP) je nejčastější iatropatogenní farmakologickou příčinou sekundární osteoporózy. Glukokortikoidy (GK) mají v mnoha oborech významné postavení vzhledem ke svému protizánětlivému a imunosupresivnímu účinku. Odhaduje se, že perorální glukokortikoidy užívá téměř 1 % dospělé populace [1]. Ve věku nad 70 let je GK léčeno 2,5–5,2 % osob [2]. Z hlediska lékařských odborností spadají do skupiny indikující GK především neurologové, pneumologové, revmatologové, gastro-

enterologové, nefrologové, dermatologové, hematologové, imunologové a endokrinologové. GIOP patří mezi velmi závažné a často invalidizující nežádoucí účinky podávání těchto přípravků. GIOP se vyvine u 30–50 % osob léčených perorálními GK po dobu alespoň 6 měsíců [2]. Ukazuje se, že ani inhalační steroidy nejsou zřejmě bez negativního efektu na skelet [3]. Z klinického hlediska je zásadní, že **riziko zlomenin se zvyšuje již během 3–6 měsíců po zahájení terapie**. Riziko zlomenin se zvyšuje s užívanou dávkou, při

2,5–7,5 mg je riziko obratlové zlomeniny zvýšeno 2,6krát, při dávce nad 7,5 mg prednizonu nebo ekvivalentu je zvýšeno 5,2krát pro obratle a 2,3krát pro krček femuru [4]. Ukazuje se také ale, že zřejmě **neexistuje bezpečná prahová dávka**, a to i vzhledem k velmi významné inter-individuální citlivosti pacientů na GK. Je přitom dobře známým faktem, že prevalence obratlových zlomenin při dlouhodobém podávání GK je významně podhodnocena, neboť až 65 % těchto fraktur je asymptomatických [5].

Patofyziologie GIOP je odlišná od postmenopauzální osteoporózy. V důsledku podávání GK dochází nejen k akcentaci osteoresorpce, ale i k významnému útlumu neoformace kosti. Již v prvních týdnech po zahájení léčby GK můžeme dokumentovat tento vliv na snížení hladin osteoformačních markerů – N terminálního propeptidu prokolagenu I nebo osteokalcinu. GK vedou k prodloužení životnosti osteoklastů, útlumu osteoblastické novotvorby kostní organické matrix a zrychlení apoptózy osteoblastů a osteocytů. Rychle dochází k úbytku kostní hmoty a konektivity trámčů. Největší úbytek kostní hmoty nastává během prvních 6–12 měsíců, pozvolný úbytek ale pokračuje i v dalších letech [6,7]. V průběhu pěti let se projeví zlomenina u třetiny až poloviny exponovaných nemocných. Více je ovlivněna kost trabekulární, zvyšuje se tedy především riziko obratlových zlomenin. GK ale ovlivňují i další orgánové systémy, které se podílejí na vzniku GIOP. Vedou k postižení svalů, inhibují sekreci gonadotropinů a snižují sekreci sexagenů, tlumí aktivní střevní transport vápníku a navozují kalciurii, vedou k sekundární hyperparatyreóze [8,9,10]. GK tedy negativně ovlivňují nejen kostní kvantitu, ale především kvalitu a komplexními mechanismy zvyšují riziko zlomenin. Z jazykového hlediska je podstatně výstižnější hovořit o „glukokortikoidy indukované kostní chorobě“ (glucocorticoid-induced bone disease) než o osteoporóze.

Problémem je, že **klinický význam GIOP není úměrný naměřeným hodnotám kostní denzity (BMD)** při denzitometrickém (DXA) vyšetření, ale až nízkotraumatickým, anebo dokonce atraumatickým, spontánním zlomeninám, především obratlů. Musíme si připomenout, že výstupem DXA vyšetření je množství kostního minerálu na jednotku plochy. Hodnota BMD není rozhodně dobrým parametrem pro zahájení nebo monitoraci terapie. Samozřejmě pokud během prvních 6 měsíců terapie GK registrujeme významný úbytek hodnot BMD, je to indikací k úvaze o zahájení specifické léčby. Podle různých doporučení odborných společností by se tak mělo stát při poklesu hodnot BMD pod  $-1,5$  SD T-skóre [11,12]. U GIOP se ale naopak jedná o proces postihující osteoformační procesy a mikroarchitekturu kosti, tedy kostní kvalitu a nikoli dominantně kvantitu. Podle doporučení WHO nemá být kritériem pro intervenci GIOP limit BMD hodnot, ale **zhodnocení individuálního absolutního rizika pacienta**. V tomto nám může být pomocníkem např. al-

goritmus FRAX, kde užívání GK patří k faktorům s nejvyšší vahou. Tento algoritmus ale nekalkuluje např. závislost nízkoenergetické zlomeniny na době podávání GK a byl ověřen pro osoby starší 40 let. V ČR navíc není referenčním parametrem pro farmakoekonomické rozvahy o zahájení terapie. Nově DXA umožňuje sledovat parametry typu trabekulárního skóre, které mohou být užitečným pomocníkem. Důležité je sledovat markery kostního obratu, kde zvýšení resorpčních parametrů je zpravidla časným důsledkem užívání GK, sledování koncentrací CTX (C terminálního telopeptidu), PINP (prokolagenu typu 1) nebo osteokalcinu je pro monitoraci průběhu GIOP podstatné.

Prevence GIOP je doporučována vždy, pokud je užívána dávka 2,5 mg prednizonu denně nebo ekvivalentní a doba předpokládaného podávání delší než 3 měsíce. Vzhledem k inter-individuální vnímavosti na GK je ale skutečně obtížné, až nemožné stanovit „bezpečnou dávku“, má být užívána vždy nejmenší možná a po nejkratší možnou dobu. Před nasazením terapie GK by měly být zhodnoceny individuální rizikové parametry pro porotizaci skeletu (věk, BMI, stav sexagenů, kouření, farmakoterapie s možností poškozování kostního metabolismu, stav mobility, tolerance a vstřebávání kalcia v dietě, hladiny vitamínu D apod.). Mělo by být provedeno a vyhodnoceno vyšetření DXA, při horší vyšetřitelnosti páteře je dobré doplnit i RTG vyšetření, abychom mohli vyloučit ev. již přítomné asymptomatické komprese, nebo prolomení krycích plotének. U zvláště ohrožených jedinců s řadou možných sekundárních příčin postižení skeletu a nepříznivým vývojem markerů kostního obratu je indikováno opakovat toto vyšetření již po 6 nebo 12 měsících. Nesmírně důležité je vyšetření hladin vitamínu D, protože jsme nyní skutečně svědky pandemie jeho deficitu a v tomto případě dochází nejen ke zhoršení vstřebávání kalcia a mineralizace kosti, ale např. je nepříznivě ovlivňován i stav svalového aparátu. Ideální je tedy na počátku preventivních opatření nasazení kalcia a vitamínu D současně a D vitamín dávkovat podle jeho hladin v organizmu. Především u pacientů s kompromitovanou funkcí ledvin je na místě i úvaha o užívání aktivních metabolitů vitamínu D. K preventivním opatřením musí patřit také hormonální substituční léčba, a to jak u žen, tak i u mužů. Je třeba vyhodnotit a eventuálně i intervenovat nutriční stav pacientů, stav jejich svalového aparátu a fyzickou výkonnost, mobilitu. Z terapeutického hlediska platí, že rozhodnutí o léčbě má být vždy individuální na základě vyhodnocení klinického nálezu, laboratorních vyšetření, DXA a RTG vyšetření, přidružených onemocnění a komplikací. Terapeuticky se v léčbě GIOP užívají antiresorpční bisfosfonáty nebo osteoformační teriparatid při splnění indikačních kritérií.

Rozvoj a následky GIOP nejsou jedinou závažnou komplikací podávání GK. Samostatnou kapitolu podávání GK představuje kostní postižení aseptickou ne-

krózou (synonyma avaskulární, ischemická). Zpravidla se jedná o hlavice velkých kloubů – kyčlí, nebo ramenních kloubů, může se ale vyskytnout i např. v distální femuru nebo proximální tibii i jinde. Etiologie tohoto postižení není jasná, nyní zvažovanou příčinou může být abundantní apoptóza osteocytů, způsobená GK a snížení kostní remodelace. U kloubních hlavic dochází k jejich kolapsu a ve většině případů končí postižení nutností implantovat endoprotézu. Výjimkou není postižení více hlavic současně, a to i po vysazení GK. Postižení není přímo úměrné dávce a době podávání. V ambulanci máme mladého muže, u kterého po dávce 2,5 mg prednizonu po dobu 3 měsíců došlo k nekróze hlavic obou humerů a obou femurů. Proto je třeba dbát na anamnestické údaje o bolestivosti těchto partií, omezení kloubní hybnosti a při podezření na aseptickou nekrózu provést vždy MRI vyšetření kloubu, které spolehlivě podezření buď potvrdí, nebo vyloučí. Rozhodně nestačí prostý snímek, na kterém postižení nemusí být vůbec vidět.

Shrňme si výše uvedené. **Pokud má lékař se záměrem nasadit GK postupovat „lege artis“, měl by si v první řadě být vědom možnosti iatropatogenního poškození pacienta a měl by ho o možných nežádoucích účincích informovat. Potom by měl buď před nasazením GK odeslat pacienta na specializované osteologické pracoviště k vyšetření a dispenzarizaci, anebo má sám provést vstupní zhodnocení rizikových parametrů pro rozvoj GIOP. Mělo by být provedeno laboratorní vyšetření parametrů fosfokalciového metabolismu, včetně hladin vitamínu D a markerů kostního obratu, mělo by být provedeno denzitometrické vyšetření a doplněn snímek hrudní a bederní páteře. Je potřeba zvážit možnosti a přínos hormonální substituční terapie sexagony. Je vhodné zhodnotit stav nutrice a svalového aparátu a eventuálně zajistit v tomto směru odborné konzilium. Lékař by si měl být vědom faktu, že GK mohou vést k velmi závažným nežádoucím účinkům, včetně těch ireparabilních, jako jsou kompresivní zlomeniny obratlů, velmi rychle! V průběhu několika málo měsíců. Měla by být zahájena prevence rozvoje GIOP přípravky obsahujícími dostatek vstřebatelného kalcia a vitamínu D. Tento by měl být dávkován ideálně podle svých hladin. V případě vysokého rizika postižení GIOP a patologických zlomenin je třeba nasadit specializovanou terapii bisfosfonáty nebo teriparatidem včas. Kontrolní vyšetření DXA u ohrožených osob by mělo být provedeno po 6 měsících léčby.** Podle americké společnosti ASBMR (The American Society for Bone and Mineral Research) je „malpraxe“ v této oblasti velmi častá, ignorování preventivních opatření udávané v USA je více než u 50 % specialistů, předepisujících GK (ASBMR-Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 8<sup>th</sup> ed., 2013). Stav u nás v této oblasti může být ještě horší.

V následujících odstavcích popisujeme některé z mnoha případů nepříznivého vývoje GIOP z poslední doby. O komentář a odborný názor jsme požádali specialistu na zdravotní právo.

**Pacientka K. S., 46 let,** s negativní rodinnou anamnézou pro osteoporózu a zlomeniny. Interně nestonala, před deseti roky utrpěla traumatickou zlomeninu L1 konzervativně ošetřenou. Pravidelně menstruovala, dobře snášela a jedla mléčné výrobky, dobře snášela i opalování. Pracovala jako pokladní do počátku roku 2016, kdy jí byla diagnostikována imunogenní hyperthyreóza s tyroidální orbitopatií. Pacientka astenická, 159 cm vysoká a vážící 54 kg. Vzhledem k závažnosti orbitopatie začala v únoru 2016 dostávat kortikoidy – prednizon v iniciální dávce 40 mg denně, se snížením na 20 mg denně během roku a od června také přechodně cyclosporin. Od léta 2016 si stěžovala na progredující vertebrogenní algický syndrom. V prosinci 2016 byla provedena totální tyroidektomie a vysazeny kortikoidy. Pacientka je kuřačka a kouřila po celou dobu onemocnění i přes to, že byla upozorněna na možné komplikace s ohledem na oční problémy. Od počátku onemocnění měla sekundární amenoreu, antikoncepční tablety neužívala. V listopadu 2016 se u ní projeví bolesti páteře již nereagující na běžná analgetika, dostala Novalgin a podstoupila rehabilitaci. K nám byla odeslána z neurochirurgie, protože na přelomu roku jí byly nalezeny kompresivní obratlové zlomeniny. Dle MRI vyšetření se jednalo o komprese hrudních obratlů 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11 z toho v obratlích 5, 7, 8 a 10 s obrazem kostního edému a obratlové zlomeniny L1 a 4 v bederní oblasti. Stav umožnil provedení vertebroplastiky obratle Th10. U pacientky došlo k těžké kyfotizaci, přes den se snažila nosit předešlý korzet, v noci spala v křesle, vzhledem k nezvladatelnému algickému syndromu je nyní léčena na specializovaném centru pro léčbu bolesti. Od konce roku 2016 přestala kouřit, dostává substitučně supresní terapii tyroxinem. V průběhu onemocnění bylo z hlediska osteologického provedeno mimo naše pracoviště v létě 2016 denzitometrické vyšetření s popisem „osteoporózy v izolovaných oblastech“. K nasazení kalcia a vitamínu D došlo ale až v prosinci 2016 při registrování komprese na RTG snímku, dostávala 1 g kalcia a 400 IU vitamínu D. Při vstupním vyšetření u nás koncem ledna 2017 měla pacientka v normě laboratorní osteologické parametry, ale i přes mnohočetné vertebální komprese byla denzitometricky stále v pásmu porózy dle WHO s T-skóre na bederní páteři – 2,6 SD, některé obratle až – 3,0 SD. Osteoporóza byla i na krčcích kosti stehenní s T-skóre – 2,5 SD. Došlo ke snížení výšky pacientky o 4 cm. Z hlediska osteologického pokračujeme v zavedeném podávání kalcia a D vitamínu, pacientka dostala antiresorbční terapii bisfosfonáty, byla zavedena hormonální substituční terapie. Stav je nadále velmi neutěšený, pacientka trpí i přes analgetika morfinového typu významnými bo-

lestmi, dechovými a gastrointestinálními (GIT) problémy v souvislosti s deformací páteře, nespavostí a pochopitelně i depresemi. Má zažádáno o invalidní důchod.

**Pacient U. J., 29 let,** s negativní rodinnou anamnézou pro osteoporózu a zlomeniny, od dětství léčen pro atopický ekzém, alergické astma a vícečetné potravinové alergie. Pracoval jako barman. Pacient začal užívat kortikoidy před 4 roky jako léčbu atopických kožních projevů, dostával Medrol, dávky kolísavé, často velmi vysoké až 64, resp. 80 mg, nejnižší udržovací dávka 32 mg denně. Pacient normostenik, 190 cm, 90 kg, kuřák, s intolerancí mléčných výrobků a intolerancí slunce. Nebyl nikdy vyšetřen denzitometricky a nebyla zavedena ani prevence kalciumem a vitamínem D. K nám pacient doporučen z neurochirurgické kliniky, kde byla provedena v květnu 2016 vertebroplastika kompresivní zlomeniny L5, vzniklé při zdvihání břemene, v následujících týdnech došlo ale ke kompresím všech bederních obratlů s významnými neurologickými následky, stav skeletu neumožňuje chirurgickou stabilizaci páteře, pacient upoután na vozík a má zažádáno o úplný invalidní důchod. Výšku pacienta nelze hodnotit vzhledem k deformaci páteře a upoutání na invalidní vozík. Pro kruté bolesti léčen na specializovaném neurologickém centru kombinací analgetik, včetně opiátových. Z osteologického hlediska laboratorní parametry prokázaly významný deficit vitamínu D se sekundární hyperparatyreózou, významné potlačení kostní novotvorby a akcentaci osteoresorpčního procesu. Denzitometricky páteř nevyšetřitelná, na krčcích kosti stehenní a na předloktí nález klasifikačně těžší osteopenie. Provedena saturace vitamínem D, doplňování kalcia a zdravotní pojišťovna souhlasí s nasazením teriparatidu. Pacient nadále kouří. Přes to, že specialisté doporučili razantní snížení dávek kortikoidů, tak si spíše přidává, protože má tak menší kožní potíže.

**Pacientka R. L., 56letá,** s negativní rodinnou osteologickou anamnézou, ve 47 letech byla provedena hysterektomie a bilaterální adnexotomie z důvodu myomatózy. Jedná se o velmi astenickou pacientku, vážící 64 kg při výšce 173 cm, konzumuje pravidelně mléčné výrobky, má alergii na slunce. Denzitometrie nebyla provedena, hormonální substituční léčba nebyla konzultována ani zavedena. Nebyla jí ani doporučena prevence kalciumem a vitamínem D. V 52 letech byl pacientce diagnostikován karcinom prsu. Stav byl řešen operací, ozařováním a byla zavedena farmakoterapie, kortikoidy užívala pacientka v dávkách do 5 mg prednizonu denně asi rok, letrozol 5 let. Před rokem byla odeslána na neurologii svým praktickým lékařem pro těžké bolesti zad bez reakce na běžná analgetika. Na rentgenovém snímku páteře nalezeny komprese Th 8, 10, 12 a L5. Po MR vyšetření byly na naší neurochirurgické klinice provedeny vertebroplastiky obratlů Th

10 a 12 s velmi dobrým efektem. Pacientka mohla odložit korzet, opustit centrum pro léčbu bolesti a mohla se vrátit do svého administrativního zaměstnání. Denzitometricky v době příchodu k nám byla páteř prakticky nevyšetřitelná. Krčky kostí stehenních se nacházely v pásmu těžší osteopenie, předloktí jsme sledali v pásmu významné porózy. Laboratorně sledány zcela neměřitelné hladiny vitamínu D se sekundární hyperparatyreózou, zvýšený kostní obrat a vyšší hladiny celkové alkalické fosfatázy. Výška postavy nemocné poklesla o 4 cm. Po saturaci vitamínem D a normalizaci laboratorních parametrů pacientka pozoruje subjektivně významné zvýšení výkonnosti a menší únavnost, byla zahájena anti-resorpční terapie.

**Pacientka S. A., nyní 35letá,** nestonala do svých 29 let, kdy jí byla diagnostikována idiopatická trombocytopenická purpura, o dva roky později Sjogrenův syndrom. Pacientka užívala nárazově kortikoidy v masivních dávkách, prednison až 120 mg denně, trvalá nejnižší dávka byla a je 10 mg. Dostávala i pulzy Solumedrolu a Imuran a Plaquenil. Nemocná má významně vyjádřený cushingoidní habitus, přibrála za rok od zahájení léčby kortikoidy 35 kg, klinické projevy těžké steroidní myopatie, byla upoutána na vozík. Sekundární amenorea trvala od nasazení kortikoterapie. HST (hormonální substituční léčba) zvažována nebyla. Denzitometrie nebyla provedena, prevence kalciumem a vitamínem D zajištěna nebyla. K nám přišla s rentgenologickým nálezem kompresí obratlů Th 11, 12 a L5. Vzhledem ke klinickému stavu bylo posouzení výškových změn obtížné. Denzitometricky je páteř prakticky neinterpretovatelná, na krčcích kosti stehenní a předloktí nález v normě. Pacientka nebyla indikována k neurochirurgické intervenci. Metabolicky jsme našli potlačené markery osteoformace a vysoké markery osteoresorpce, hladina vitamínu D byla pouze 20 nmol/l, hladina parathormonu zvýšená. Vertebrogní potíže nemocné byly zvladatelné běžnou analgetickou terapií. Pacientka po normalizaci fosfokalciového metabolismu, nasazení anti-resorpční terapie a detraci kortikoidů, sice nadále v invalidním důchodu, ale schopná běžných denních samoobslužných činností mimo vozík.

**Pacientka N. L., 64 let,** s negativní rodinnou anamnézou pro osteopatie, od dětství sledovaná pro psoriázu, jinak vážněji nestonala. Pacientka je nullipara, klimax prodělala v 56 letech. Pracovala jako úřednice, nikdy nekouřila. V roce 1992 jí byla diagnostikována psoriatická artritida, začala užívat prednison v dávce 5 mg denně, tuto dávku dostávala beze změny dalších 20 let. Prodělala aseptickou nekrózu pravé kyčle, a proto byla před 4 roky převedena na léčbu Humirou. K denzitometrickému vyšetření nikdy nedošlo, nedostávala kalcium, D vitamín v kapkách pouze poslední 4 roky od skončení terapie kortikoidy a po prodělané osteonekróze. K nám byla odeslána pro významný

vertebrogenitální algický syndrom a nález kompresivní zlomeniny obratle L2, která vznikla zcela bez traumatu. Páteř nelze denzitometricky vyšetřit pro deformační a degenerativní změny, na krčku kosti stehenní je nález BMD v pásmu osteoporózy, na předloktí též. RTG snímek dokumentuje kompresivní zlomeninu L2 až do obrazu vertebra plana. Pacientka je výrazně křehkého somatotypu, vysoká 160 cm a vážící 51 kg, zjevně sarkopenická. V laboratorním obraze jsme neshledali patologické hodnoty, v pásmu normy byly i hladiny vitamínu D. Zahájili jsme kombinační substituční terapii kalcie a vitamínem D a přidali bisfosfonáty.

Z právního hlediska je pro všechny popsané případy společné podezření na existenci příčinné souvislosti mezi podáváním kortikoidů a rozvojem GIOP, provázené vznikem zlomenin, nejčastěji pak kompresivních zlomenin obratlů. Skutečnost, že v České republice jsou perorální kortikoidy registrovány ve formě řady léčivých přípravků, jde tedy prakticky vždy o použití registrovaného léčivého přípravku, věc z právního hlediska značně zjednodušuje. Na prezentované případy proto lze nahlížet zejména s ohledem na dikci speciálního právního předpisu, a to zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (ZOL), přičemž relevantní je zejména dikce ustanovení § 7 odst. 1 písm. a) a b) a § 8 odst. 4 a 5 ZOL. Podle ustanovení § 7 odst. 1 písm. a) ZOL jsou osoby zacházející s léčivými povinny dbát na maximální prospěšnost léčiv při jejich použití a omezit na nejnižší možnou míru nepříznivé důsledky působení léčiv na zdraví člověka, podle ustanovení § 7 odst. 1 písm. b) ZOL jsou osoby zacházející s léčivými povinny dodržovat pokyny k zacházení s léčivým přípravkem podle souhrnu údajů o přípravku, pokud ovšem nejde o používání léčivých přípravků podle § 8 odst. 3 až 5 ZOL. Ustanovení § 8 odst. 4 ZOL pak stanoví, že ošetřující lékař může, pokud není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky. Ustanovení § 8 odst. 5 ZOL mj. stanoví, že poskytovatel zdravotních služeb odpovídá podle právních předpisů za škodu na zdraví, nebo za usmrcení člověka, ke kterým došlo v důsledku použití registrovaného léčivého přípravku způsobem uvedeným v odstavci 4.

Zásadní závěr plynoucí z dikce ustanovení § 8 odst. 4 a 5 je tedy ten, že došlo-li v důsledku použití registrovaného léčivého přípravku ke škodě, respektive k újmě na zdraví pacienta, nebo dokonce k jeho usmrcení, vyplývá odpovědnost zdravotnického zařízení za takový následek již ze skutečnosti, že použitý registrovaný léčivý přípravek byl použit způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, a to i pokud byl takový způsob použití dostatečně odůvodněn vě-

deckými poznatky. To samé pak samozřejmě platí tím spíše, pokud takový způsob použití vědeckými poznatky ani dostatečně odůvodněn nebyl.

**Například souhrn údajů o přípravku Prednison 5 Léčiva, resp. Prednison 20 Léčiva, jakožto jednoho z typických zástupců perorálních kortikoidů, obsahuje celou řadu zcela jednoznačných pokynů pro použití, stejně jako celou řadu doporučení, a to jak pro specifické klinické situace, tak i obecnější povahy.** Pouze pro ilustraci lze uvést, že u starších pacientů je před zahájením dlouhodobé terapie doporučeno provedení rtg vyšetření hrudníku, rovněž tak je doporučována profylaxe osteoporózy, jež je označena za zvláště důležitou, pokud jsou přítomny další rizikové faktory, včetně familiární predispozice, pokročilého věku, postmenopauzálního stavu, nedostatečného příjmu bílkovin a vápníku, nadměrného kouření, nadměrné konzumace alkoholu a nedostatku fyzické aktivity, přičemž profylaxe osteoporózy je založena na dostatečném příjmu vápníku a vitamínu D.

Obecně lze konstatovat, že pokud byl v konkrétním případě určitý registrovaný léčivý přípravek použit způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, prokázání takové skutečnosti nečiní v případě soudního sporu větších potíží, a často ani nejde o otázku odbornou, k jejímuž zodpovězení by byla potřeba ustanovovat znalce. Souhrn údajů o přípravku je totiž podle ustanovení § 3 odst. 1 ZOL součástí rozhodnutí o registraci léčivého přípravku, tedy součástí rozhodnutí vydaného příslušným orgánem, z něhož soud v občanském soudním řízení podle ustanovení § 135 odst. 2 občanského soudního řádu vychází.

V nejobecnější rovině lze na použití určitého registrovaného léčivého přípravku způsobem nesouladným se souhrnem údajů o přípravku, a zejména způsobem neodůvodněným vědeckými poznatky, nahlížet rovněž jako na porušení povinnosti poskytovat zdravotní služby na náležité odborné úrovni, ve smyslu ustanovení § 45 odst. 1 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, a především jako na porušení povinnosti provádět jakýkoliv zákrok v oblasti péče o zdraví v souladu s profesními povinnostmi, ve smyslu článku 4 Úmluvy o lidských právech a biomedicíně č. 96/2001 Sb. m. s., jakožto právního předpisu specificky upravujícího poskytování zdravotních služeb nejvyšší, resp. ústavní úrovně, s aplikační předností před zákonem (na základě čl. 10 Ústavy). Porušení uvedených ustanovení bývá v soudní praxi někdy označováno jako postup „non lege artis“, zároveň je však třeba upozornit, že pojem „lege artis“ je natolik významově tvárný a v soudních sítích opakovaně spíše již jen jako úsměvné zaklínadlo, než jako pádný argument, že nerosovatelně podstatnější je reálný, objektivní soulad, či nesoulad určitého postupu s dikcí relevantního právního předpisu, v kontextu zde diskutované problematiky

zejména ZOL, odkazujícího na příslušný souhrn údajů o přípravku.

V obecné rovině lze pak na ignorování pokynů a doporučení obsažených v souhrnu údajů o přípravku rovněž nahlížet jako na porušení obecné prevenční povinnosti, vyjádřené v ustanovení § 2900 zákona č. 89/2012 Sb., občanského zákoníku, podle nějž je každý, vyžadují-li to okolnosti případu, povinen počínat si při svém konání tak, aby nedocházelo k nedůvodné újmě na životě či zdraví.

Každopádně však, právě vzhledem k existenci podrobných a jednoznačných souhrnů údajů o přípravku, bývá dominantní otázkou v tomto typu sporů mnohem častěji existence příčinné souvislosti mezi podáváním konkrétního léčivého přípravku, a pacientem, nyní již žalobcem, tvrzenými následky, než samotný nesoulad se souhrnem údajů o přípravku. V této souvislosti je však třeba připomenout jednu ze základních zásad soukromého práva, explicitně vyjádřenou v ustanovení § 6 odst. 2 zákona č. 89/2012 Sb., občanského zákoníku, že totiž nikdo nesmí těžit ze svého nepoctivého nebo protiprávního činu, ani z protiprávního stavu, který vyvolal, nebo nad kterým má kontrolu.

Pokud se tedy nyní, po určitém teoretickém úvodu, vrátíme například ke shora uvedené kazuistice pacientky K. S., 46 let, kuřačky, již byl v únoru 2016 nasazen Prednison v dávce zprvu 40 mg denně, posléze v dávce 20 mg denně, již byla v létě 2016 denzitometricky diagnostikována osteoporóza, již však přesto byly kalcium a vitamín D nasazeny teprve až v prosinci 2016, potom je dlouhodobý nesoulad způsobu podávání přípravku Prednison se souhrnem údajů o přípravku Prednison 20 Léčiva, evidentní, stejně tak, jako je evidentní i **dlouhodobé porušování povinnosti poskytovat zdravotní služby na náležitě odborné úrovni, dlouhodobé porušování povinnosti poskytovat zdravotní péči v souladu s profesními povinnostmi a dlouhodobé porušování obecné prevenční povinnosti.** Případná argumentace zdravotnického zařízení nejistotou, zda by ke vzniku kompresivních obratlových zlomenin nebylo u pacientky došlo, i pokud by prednison nebyl pacientce způsobem nesouladným se souhrnem údajů o přípravku vůbec podáván, pak naráží na skutečnost, že tuto nejistotu vyvolalo svým nesprávným postupem samo zdravotnické zařízení, jež se z ní nyní snaží těžit. Obdobným způsobem lze z právního hlediska nahlížet i na řadu dalších shora prezentovaných kazuistik.

Z hlediska pacienta, resp. žalobce, je nejkomplikovanější situací taková, kdy se na jeho léčbě postupně či paralelně spolupodílelo několik zdravotnických zařízení, jež se mohla spolupodílet na vzniku výsledné újmy. Problémem bývá zejména prokázání průběhu vzájemné komunikace participujících zařízení, neboť argumentace předpokladem převzetí pacienta do péče

jiným zařízením či specialistou (endokrinologem, osteologem, revmatologem, neurologem, praktickým lékařem atd.) je častá, nejednou navíc doložená vzájemně si odporujícími záznamy v dokumentaci zúčastněných.

Obecně však lze konstatovat, že soudní spory pacientů se zdravotnickými zařízeními vyvolané nesprávným, resp. souhrnem údajů o přípravku odporujícím podáváním léčivých přípravků, nejsou nijak vzácné, a vzhledem k jednoznačné dikci dotčených souhrnů údajů o přípravku ani nijak zvlášť komplikované. Zatím jde však spíše o případy rychle nastupujících následků v oblasti kardiologie (předávkování draslíkem, digitalisem), hematologie (předávkování imunosupresivy, cytostatiky) a oftalmologie (komplikace po nitroočním podání léčiv určených k podání nitrožilnímu).

GIOP, resp. následky nevhodně zvolené léčby kortikoidy obecně, **zatím** stojí mimo tento hlavní proud soudních sporů, souvisejících s podáváním léčiv. Z možných následků se jako nejzávažnější pochopitelně jeví kompresivní zlomeniny obratlů s potenciálně fatálními neurologickými důsledky, demonstrovatelné na shora uvedeném případě pacienta U. J., 29 let. **Nároky takto postižených pacientů, zejména došlo-li k jejich postižení v produktivním věku, přitom mohou v souhrnu dosáhnout i desítek milionů korun,** vezme-li do úvahy, že krom spíše (nikoliv však nutně) jednorázového odškodnění bolestí a ztížení společenského uplatnění (překážky lepší budoucnosti, resp. trvalých následků), má poškozený rovněž nárok na náhradu účelně vynaložených nákladů spojených s péčí o své zdraví, o svou osobu a o svou domácnost (a to často vynakládaných po dobu desítek let, s věkem a inflací navíc narůstajících), a rovněž nárok na náhradu za ztrátu na výdělků, později na důchodu (často rovněž vznikající po dobu desítek let, rovněž s inflací narůstajících), krom řady dalších nároků.

**Jedním z cílů tohoto článku tedy je přispět včasným varováním k tomu, aby problematika GIOP i nadále zůstala mimo hlavní proud soudních sporů pacientů a zdravotnických zařízení, a to především díky její adekvátní prevenci a včasné diagnostice. Takový stav je nepochybně v bytostném zájmu obou zúčastněných stran.**

#### Literatura

1. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893–899.
2. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenheim L et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000;93:105–111.
3. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *NEJM* 2001; 345:941–947.
4. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenheim L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.

5. Angel A, Guglielmi G, D'Avolio A et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy- a cross sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39:253–259.
6. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004;145:1835–1841.
7. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H et al. Effects of low- dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res* 2005;20:464–470.
8. Rubin MR, Bilezikian JP. Clinical review 151: The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid induced osteoporosis – a reexamination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4033–4041.
9. Doga M, Bonadonna S, Giustina A. Glucocorticoids and bone-cellular, metabolic and endocrine effects. *Hormones* 2004;3:184–190.
10. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and in human. *Endocr Rev* 1998;19:717–797.
11. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496–1503.
12. Royal College of Physicians. Glucocorticoid induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. London 2002.
13. Weinstein RS. Glucocorticoid induced bone disease. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*, 8<sup>th</sup> ed., 2013, p 475.

## Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP konaného dne 9. června 2017

Program:

1. Kontrola zápisu z jednání dne 3. března 2017: zápis schválen bez připomínek, některé úkoly trvají a byly předmětem dnešního jednání.
2. Příprava XX. Mezinárodního kongresu SMOS a SOMOK ve Zlíně ve dnech 21.–23. září 2017:
  - výbor detailně projednal odborný program kongresu a vzhledem k (prozatím) malému počtu přihlášených aktivních účastníků rozhodl o těchto odborných blocích:
  - organizace a rozvoj oboru, plán 2 hodiny: atestační příprava, koncepce oboru, kód 89312, doc. Dušek a další;
  - farmakoterapie kostních metabolických onemocnění skeletu v nejširším pojetí: definice selhání léčby, drug-holiday;
  - endokrinopatie a kostní metabolismus: endokrinní disruptory, DM a OP;
  - mužská OP;
  - stárnutí a kost;
  - varia;
  - sesterská sekce a školení v denzitometrii;
  - prof. Palička seznámí pana Procházku se situací a osloví prof. Payera a doc. Killingeru s plánem odborného programu;
  - definitivní abstrakta pro vyzvané řečníky do 20. června, v polovině července dead-line pro sestavení programu (výbor projedná mailově, do konce července musí abstrakta a program do tisku);
  - samostatný blok pro sestry a ostatní NLP bude v pátek odpoledne.
3. Atestace z klinické osteologie: výbor s potěšením vzal na vědomí informaci, že Klinická osteologie (KO) je zařazena do seznamu nastavbových atestací. Doporučil doplnit seznam základních atestací, jejichž nositelé se mohou přihlásit do vzdělávacího programu KO o nefrologii, pneumologii, hematologii, onkologii a praktické lékařství – připomínku na MZ napíše předseda. Výbor detailně projednal náplň vzdělávacího programu a schválil ji. Dr. Pikner zajistí její předložení cestou akreditační komise.
4. Koncepce oboru Klinická osteologie: dr. Pikner připravil inovovanou verzi, která je pro členy výboru otevřena k diskuzi do 16. června (připomínky zasílat dr. Piknerovi), pak bude projednána definitivní verze.
5. Výbor s potěšením přijal informaci, že především díky úsilí dr. Kasalického a dr. Piknera se podařilo zajistit novou kalkulaci kódu 89312 a převést jej do gesce odbornosti 110, tedy klinické osteologie.
6. Prof. Bayer informoval o závažné situaci Osteologického bulletinu. Trvá havarijný nedostatek kvalitních článků i recenzentů. Předseda zjistí možnosti a podmínky, aby vydávání časopisu převzala ČLS JEP.
7. Výbor schválil pořádání Konference Sekundární osteoporóza v termínu 5. – 7. dubna 2018 a pověřil doc. Vyskočila přípravými pracemi a jednáním.
8. Dr. Pikner informoval o svém jednání s profesorem Eastellem, který pod garancí IOF uspořádá dne 11. 5. 2018 v ČR kurz o racionálním využití kostních markerů. Akci dále sleduje a organizuje dr. Pikner.
9. Výbor pověřil doc. Vyskočila zajištěním předatestačního kurzu ve dnech 30. 10. až 3. 11. 2017.
10. Výbor schválil přijetí MUDr. Michala Škáchy (Praha) a vzal na vědomí změnu adresy dr. Olšovského.

## 20. kongres českých a slovenských osteologů 21.–23. září 2017, Zlín

### Odborný program

ČTVRTEK 21. 9. 2017

Hlavní kongresový sál – Aula  
Druhý sál – Posluchárna B

13.00–13.45 **SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ**

13.45–15.25 **ENDOKRINOPATIE A KOSTNÍ METABOLISMUS**

Předsednictvo: prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.  
prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

- 13.45 **Antropogenní endokrinní disruptory a kalciofosfátový metabolismus**  
Lenka Franeková<sup>1</sup>, J. Blahoš<sup>1</sup>, L. Stárka<sup>2</sup>  
*<sup>1</sup>Interní klinika a osteocentrum, ÚVN Praha; <sup>2</sup>Endokrinologický ústav, Praha*
- 14.05 **Vplyv glykemickej kompenzácie na kvalitu kosti u pacientov s diabetes mellitus 2. typu**  
Peter Jackuliak, M. Kužma, J. Payer  
*V. interná klinika, LF UK a UN Bratislava*
- 14.25 **Význam vitamínu D u diabetes mellitus**  
Václav Vyskočil, A. Pláničková  
*Osteocentrum, II. interní klinika, Fakultní nemocnice, Plzeň*
- 14.45 **Hypofosfatemická osteomalacie s hyperparatyreózou: subtotální nebo totální paratyreoidektomie?**  
Vít Zikán  
*3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha*
- 15.05 **Chirurgické řešení primární hyperparatyreózy**  
Petr Libánský<sup>1</sup>, P. Broulík<sup>2</sup>, M. Fialová<sup>1</sup>, D. Myšíková<sup>1</sup>, R. Lischke<sup>1</sup>, J. Tvrdoň<sup>1</sup>, S. Adámek<sup>1</sup>  
*<sup>1</sup>3. chirurgická klinika, 1. LF UK a FN Motol, Praha; <sup>2</sup>3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha*
- 15.25–15.40 Přestávka
- 15.40–16.10 **Odborné sympozium s podporou společnosti Eli Lilly ČR, s. r. o.,  
Nové studie v léčbě osteoporózy**  
Vít Zikán  
*3. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze*

**Výsledky nových studií v léčbě osteoporózy**

Jan Štěpán

*Rheumatologický ústav, Praha*

16.10–16.40

**Pleiotropní a non-pleiotropní účinky alfacalcidolu**

Odborné sympozium s podporou společnosti Teva Pharmaceuticals CR, s. r. o.

Přednášející: prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

MUDr. Peter Jackuliak, PhD.

**D-hormón v prevenci a léčbě osteoporotických zlomenin**

prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

*V. interná klinika, Lékařská fakulta UK a UN Bratislava***Pleiotropné účinky D-hormónu**

MUDr. Peter Jackuliak, PhD.

*V. interná klinika, Lékařská fakulta UK a UN Bratislava*

16.40–16.55

Přestávka

16.55–18.45

**ORGANIZACE A ROZVOJ OBORU KLINICKÉ OSTEOLIE**

Předsednictvo:

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

MUDr. Jan Rosa

MUDr. Peter Vaňuga, PhD.

doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.

16.55

**Koncepce oboru klinické osteologie v ČR a atestační příprava**

Vladimír Palička, R. Pikner, J. Rosa, P. Kasalický a výbor SMOS

*Osteocentrum, FN Hradec Králové, Společnost pro metabolická onemocnění skeletu, ČLS JEP*

17.25

**Monitoring účinnosti léčby osteoporózy a selhání léčby**

Jan Rosa, V. Palička, P. Horák, K. Pavelka, R. Pikner, F. Šenk, V. Vyskočil

*Pracovní skupina výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu, ČLS JEP*

17.40

**DXA a úprava kódu a vykazování**

Richard Pikner, P. Kasalický, V. Palička

*Společnost pro metabolická onemocnění skeletu, ČLS JEP*

18.00

**FGF23 – nové poznatky**Vladimír Palička<sup>1</sup>, R. Pikner<sup>2</sup>, J. Vávrová<sup>1</sup>, B. Friedecký<sup>1</sup>, S. Dusilová Sulková<sup>1</sup><sup>1</sup>*Hemodialyzační středisko, ÚKBD a Osteocentrum, FN a LF UK, Hradec Králové;*<sup>2</sup>*Oddělení klinických laboratoří a kostního metabolismu, Klatovská nemocnice, a. s.*

18.15

**Informační podpora ÚZIS ČR pro osteologii, informace o záměru projektu – sekundární prevence zlomenin femuru**Ladislav Dušek<sup>1</sup>, R. Pikner<sup>2</sup>, V. Palička<sup>2</sup><sup>1</sup>*Ústav zdravotnických informací a statistiky, MZ ČR, Praha;*<sup>2</sup>*Společnost pro metabolická onemocnění skeletu, ČLS JEP*

PÁTEK 22. 9. 2017

8.00–9.20

## VYŠETŘOVACÍ METODY V OSTEOLOGII

Předsednictvo: MUDr. Richard Pikner, Ph.D.  
 doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.  
 prof. MUDr. Jozef Vojtaššák, CSc.  
 doc. MUDr. Milan Ochodnický, CSc.

8.00

**Denzita kostního minerálu, index kostní mikroarchitektury (TBS), tělesné složení a kostní remodelace: dlouhodobé změny u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu léčených inhibitory aromatázy**

Dana Michalská<sup>1</sup>, M. Zimovjanová<sup>2</sup>, M. Rašková<sup>1</sup>, L. Petruželka<sup>2</sup>, I. Palatková<sup>1</sup>, V. Zikán<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha; <sup>2</sup>Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

8.20

**Osteoporóza u transsexuálních pacientů – hodnotíme jejich denzitometrické a laboratorní nálezy správně?**

Pavla Řehořková  
 Endokrinologie, Hradec Králové

8.40

**Nový patientsky orientovaný dotazník zaměřený na riziko nedostatku vitamínu D (D-PRO) u reumatoidnej artritídy – výsledky prvej európskej multicentrickej štúdie**

Pavol Masaryk  
 NURCH, Piešťany

9.00

**DXA Body composition u športovcov**

Soňa Tomková, Z. Löhrinczová, K. Hricová  
 Interná klinika, LF UPJŠ, Nemocnica Košice-Šaca, a. s. – 1. súkromná nemocnica

9.20–9.30

Přestávka

9.30–10.30

**Osteoporóza: jedno onemocnění, různé přístupy**

Odborné sympozium s podporou společnosti AMGEN, s. r. o.  
 Předsedající: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.

**Osteoporosis Management and clinical practice in Austria (working title)**

Heinrich Resch  
 Hospital Barmherzige Schwestern, Vienna

**Dostupnost péče o pacienty s osteoporózou v ČR**

Vladimír Palička  
 Osteocentrum, FN Hradec Králové

**Denosumab – setkání teorie s praxí**

František Šenk  
 Osteocentrum, Nemocnice Havlíčkův Brod

10.30–10.40

Přestávka

10.40–11.50

## VYZVANÉ PŘEDNÁŠKY

Předsednictvo: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.  
 MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

- 10.40 **Management of Osteoporosis**  
Ian R. Reid  
*University of Auckland, New Zealand*
- 11.20 **The management of breast cancer and subsequent fracture risk**  
Heinrich Resch  
*Hospital Barmherzige Schwestern, Vienna, Austria*
- 11.55–12.40 **Markery kostní remodelace: kdy a jak?**  
Odborné sympozium s podporou společnosti ROCHE, s. r. o.  
**Markery kostní remodelace v klinické praxi**  
Richard Pikner  
*Odbor klinických laboratoří a kostního metabolismu, Klatovská nemocnice, a. s.*  
**Diferenciální diagnostika pomocí markerů kostní remodelace (kazuistiky)**  
Dana Michalská  
*III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, VFN v Praze a 1. LF UK*
- 12.40–14.00 Přestávka na oběd
- 14.00–16.20 **VARIA**
- Předsednictvo: MUDr. Irena Kučerová  
prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.  
MUDr. Peter Vaňuga, PhD.  
MUDr. Soňa Tomková, PhD.
- 14.00 **Metabolické osteopatie u pacientů s malabsorpčním syndromem**  
Ivana Palatková, V. Zikán  
*3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha*
- 14.20 **Kostné prejavy pri hypofosfatázii (súbor prípadov)**  
Přednáška s laskavou podporou společnosti Alexion Pharma Czech, s. r. o.  
Martin Kužma<sup>1</sup>, J. Chandoga<sup>2</sup>, P. Jungová<sup>2</sup>, Z. Killinger<sup>1</sup>, R. Kocijan<sup>3</sup>, H. Resch<sup>3</sup>, J. Payer<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>*V. interná klinika, LF UK a UNB, Bratislava;*  
<sup>2</sup>*Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, LF UK a UNB, Bratislava;*  
<sup>3</sup>*St. Vincent Hospital Vienna, Academic Teaching Hospital of the Medical University of Vienna, Austria*
- 14.40 **Morbus Paget – jednoduchá diagnostika?**  
Erika Kačerová, E. Dokoupilová  
*MEDICAL PLUS, s. r. o., Uh. Hradiště; Interní oddělení Nemocnice Kyjov*
- 15.00 **Ukazatelé signálních drah myelomové kostní nemoci**  
Petra Krhovská<sup>1</sup>, P. Flodr<sup>2</sup>, J. Zapletalová<sup>3</sup>, T. Pika<sup>1</sup>, J. Bačovský<sup>1</sup>, J. Minařík<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>*Hemato-onkologická klinika, FN Olomouc a LF UP;*  
<sup>2</sup>*Ústav klinické a molekulární patologie, FN Olomouc a LF UP;* <sup>3</sup>*Ústav lékařské biofyziky, LF UP*
- 15.20 **Využití kmenových buněk u degenerativních onemocnění kostí a chrupavek**  
Jaroslav Michálek, Z. Dudášová  
*International Consortium for Cell Therapy and Immunotherapy a klinika Cellthera, Brno*
- 15.40 **Biológia kostného hojenia a jej klinické aplikácie**  
Tomáš Ševčík, R. Totkovič, S. Tomková  
*Klinika muskuloskeletárnej a športovej medicíny, Nemocnica Košice-Šaca;*  
*Osteocentrum, Nemocnica Košice-Šaca*

- 16.00 **Lower limb discrepancy and knee deformity correction by drilling epiphysiodesis – long term results**  
Ivo Mařík<sup>1,2</sup>, D. Zemková<sup>1,3</sup>, R. Myslivec<sup>4,1</sup>, A. Maříková<sup>1</sup>, S. Petrášová<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Ambulantní centrum pro defekty pohybového aparátu; Praha;  
<sup>2</sup>Fakulta zdravotnických studií Západočeské univerzity, Plzeň; <sup>3</sup>Dětské oddělení, FN Motol; Praha;  
<sup>4</sup>Ortopedické a traumatologické oddělení, Nemocnice Příbram

16.20–16.35 Přestávka

16.35–18.35 **PEDIATRICKÁ OSTEOLOGIE**

Předsednictvo: prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.  
doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.  
MUDr. Alexandra Letkovská, PhD.  
MUDr. Viera Gonsorčíková, CSc.

- 16.35 **Vliv opoždění puberty na kostní zdraví v dalším životě**  
Milan Bayer  
*Klinika dětí a dorostu, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha; Osteocentrum – Revmatologické a rehabilitační odd. Thomayerovy nemocnice, Praha*
- 16.55 **Muskuloskeletální systém u dětí a adolescentů se zánětlivými střevními onemocněními**  
Klára Maratová, O. Hradský, J. Matysková, I. Čopová, O. Souček, Z. Šumník, J. Bronský  
*Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha*
- 17.15 **Novorozenecká hypokalcémie – tranzitorní neonatální pseudohypoparatyreóza**  
Štěpán Kutílek<sup>1,3</sup>, M. Vracovská<sup>1</sup>, Z. Fejfárková<sup>2</sup>, R. Pikner<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>Dětské oddělení, Klatovská nemocnice, a. s.;  
<sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie, Klatovská nemocnice, a. s.;  
<sup>3</sup>Osteocentrum, Klatovská nemocnice, a. s.
- 17.35 **Hypokalcemická tetanie a myopatie u pacienta s pseudohypoparatyreózou**  
Štěpán Kutílek<sup>1</sup>, I. Plášilová, P. Bébová-Malá, K. Hasenohorlová, K. Hanulíková  
<sup>1</sup>Dětské oddělení, Klatovská nemocnice, a. s.; Dětské oddělení, Pardubická krajská nemocnice, a. s.;  
Dětská klinika, FN a LF UK, Hradec Králové
- 17.55 **Není epilepsie jako epilepsie, aneb pseudohypoparatyreóza dvakrát jinak**  
**Kazuistika dvou dětí ze Zlínského kraje**  
Petra Čamborová  
*Dětské oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín*
- 18.15 **Chybná diagnóza křivice**  
Štěpán Kutílek  
*Dětské oddělení, Klatovská nemocnice, a. s.; Dětské oddělení, Pardubická krajská nemocnice, a. s.*

Paralelně probíhá

13.30–18.30 **KURZ RADIAČNÍ OCHRANY**

Příprava osoby zajišťující radiační ochranu registranta podle § 20 odst. 1 vyhlášky č. 409/20016 Sb.

## SOBOTA 23. 9. 2017

8.00–9.00 **Závěrečný test kurzu Radiační ochrany**

9.00–11.00 **MUŽSKÁ OSTEOPORÓZA A OSTEOPORÓZA VE STÁŘÍ**

Předsednictvo: doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.  
prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.  
MUDr. Zlata Kmečová, PhD.  
MUDr. Danica Telepková

9.00 **Rizikové faktory osteoporózy a zlomenin u mužů**

Pavel Horák, M. Skácelová  
*III. interní klinika, nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc*

9.20 **Diagnostika a diferenciální diagnostika osteoporózy při muskuloskeletálních onemocněních u mužů**

Jan Štěpán  
*Revmatologický ústav, Praha*

9.40 **Léčba osteoporózy u mužů**

Jan Rosa  
*Affidea, Praha*

10.00 **Je senilní osteoporóza onemocnění, nebo jen projev stáří**

Petr Broulík  
*III. interní klinika, 1. LF UK, Praha*

10.20 **Bermudský trojúhelník zlomenin**

Jiří Jenšovský  
*Interní klinika, 1. LF UK a ÚVN – VFN, Praha*

10.40 **Komplexní péče o geriatrické pacienty po fraktuře proximálního femuru v terénu osteoporózy na lůžkách Centra následné péče FN Motol**

Martina Nováková  
*Centrum následné péče, FN Motol, Praha*

11.00–11.15 Přestávka

11.15–13.00 **LÉČBA METABOLICKÝCH ONEMOCNĚNÍ SKELETU**

Předsednictvo: MUDr. Jan Rosa  
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.  
MUDr. Soňa Tomková, PhD.  
MUDr. Pavol Masaryk, CSc.

11.15 **Současný pohled na léčbu osteogenesis imperfecta u dospělých**

Ivan Raška, D. Michalská, M. Rašková, I. Palatková, V. Zikán  
*III. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha*

- 11.35 **Vplyv rastového hormónu na kvalitu kosti**  
Martin Kužma<sup>1</sup>, I. Ságová<sup>2</sup>, D. Pávai<sup>3</sup>, P. Vaňuga<sup>3</sup>, P. Jackuliak<sup>1</sup>, Z. Killinger<sup>1</sup>, J. Payer<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>V. interná klinika, LF UK a UNB, Bratislava; <sup>2</sup>I. interná klinika, JLF UK a UN, Martin;  
<sup>3</sup>Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Lubochňa
- 11.55 **Lékové prázdniny v praxi – zkušenosti**  
Petr Kasalický  
Affidea, Praha
- 12.15 **Vitamíny a metabolismus kosti**  
Jan Rosa  
Affidea, Praha
- 12.35 **Osteonekróza čelistí při antiresorpční léčbě u osteologických pacientů**  
Lukáš Hauer<sup>1</sup>, J. Jambura<sup>1</sup>, D. Hrušák<sup>1</sup>, V. Vyskočil<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Stomatologická klinika, odd. ÚČOCH, LF UK a FN Plzeň;  
<sup>2</sup>Osteocentrum, II. interní klinika, KOTPÚ, LF UK a FN Plzeň

## Paralelně probíhá

9.10–09.30

## BLOK SESTER

- 9.10 **Úlohy sestry v podpore zdravia osôb s rizikom osteoporózy**  
Jozefína Dankóová  
Osteocentrum, Interná klinika, LF UPJŠ, Nemocnica Košice-Šaca, a. s. – 1. súkromná nemocnica
- 9.20 **DXA body composition – využitie v osteologickej ambulancii**  
Anna Kolodžejová  
Osteocentrum, Interná klinika, LF UPJŠ, Nemocnica Košice-Šaca, a. s. – 1. súkromná nemocnica
- 9.40–11.10 **Možnosti použití kostních denzitometrů GE Lunar v rutinní praxi**  
work-shop  
Petr Kasalický
- 11.20–12.50 **Možnosti použití kostních denzitometrů Hologic v rutinní praxi**  
work-shop  
Pavel Havlík

## POSTER

**Metabolické kostní změny u celiakie v dospělosti**

Iva Hoffmanová, D. Sánchez  
2. interní klinika, 3. LF UK a FN KV, Praha; Laboratoř buněčné a molekulární imunologie,  
Mikrobiologický ústav, Akademie věd České republiky, v. v. i., Praha

13.00

## ZÁVĚR KONGRESU

## VLIV OPOŽDĚNÍ PUBERTY NA KOSTNÍ ZDRAVÍ V DALŠÍM ŽIVOTĚ

M. Bayer

*Klinika dětí a dorostu, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha; Osteocentrum – Revmatologické a rehabilitační odd., Thomayerova nemocnice, Praha*

Fyziologický průběh puberty je jedním ze základních předpokladů řádného nárůstu kvalitní kostní hmoty. Opoždění puberty (pozdější menarche) bylo opakovaně dokumentováno ve spojitosti s nižším množstvím kostní hmoty a vyšším rizikem zlomeniny v dospělosti. Ukazuje se, že vzhledem k vyšší frekvenci fraktur v období růstu a nižší denzitě kostního minerálu u těchto jedinců ještě před začátkem pubertálních hormonálních změn pravděpodobně nepůjde pouze o nedostatečnou expozici dozrávající kosti estrogenům. Mladí dospělí s opožděnou pubertou v anamnéze mají také horší mikrostrukturu kosti, vedoucí k její snížené mechanické odolnosti. Načasování a průběh puberty má sice individuální variabilitu, ale významnou roli zde hrají genetické faktory. Vše navíc může být do určité míry modifikováno zevními vlivy, jako je stupeň fyzické aktivity a stav výživy, jak do svědčuje vztah nárůstu body mass indexu během růstu a rizika zlomeniny proximálního femuru v pozdějším životě. V neposlední řadě pak opoždění puberty, pozorované u některých chronických onemocnění, jakou jsou celiakie, cystická fibróza nebo chronické zánětlivé střevní choroby, mohou přispět k negativnímu působení vlastního patofyziologického procesu na kostní tkáň.

## JE SENILNÍ OSTEOPORÓZA ONEMOCNĚNÍ, NEBO JEN PROJEV STÁŘÍ

P. Broulík

*III. interní klinika, 1. LF UK, Praha*

Většina našich nemocných v osteologických ambulancích jsou nemocní starší než 70 let. Většinou jsou posláni do osteologické ambulance na podkladě neurčitých bolestí v „kostech“ nebo rtg snímku, kde velice často není žádná kompresivní zlomenina, jen vágní popis rentgenologa, že jde o osteoporózu. Tito nemocní jsou pak dále vyšetřováni, je prováděna denzitometrie, tedy obsah minerálů v měřených kostech, kde samozřejmě hodnocení podle T-skóre dle osteologických guidelines prokazuje úbytek obsahu kostního minerálu do pásma osteoporózy.

Co tedy vlastně involuční (senilní) osteoporóza je a jak vzniká?

Věk je jedním ze základních problematických bodů snahy definovat „osteoporózu“. Nemůžeme nahlížet a posuzovat skelet a riziko zlomenin u osob v 6. a 7. dekádě stejně, jako u osob v 8. a 9. dekádě života. Jedná se o klinicky i terapeuticky odlišné situace s plynulým přechodem. V 70ti letech nemocného je

aktivita enzymatického aparátu kůže syntetizujícího vitamín D až 10krát nižší než u mladých osob. Se stárnutím dochází ke zpomalení hydroxylace vitamínu D a rezistenci cílových tkání na aktivní metabolit vitamínu D calcitriol. Snížená koncentrace aktivního metabolitu vitamínu D vede ke sníženému vstřebávání kalcia střevem a k hypokalcémii, jež stimuluje tvorbu a výdej PTH příštítnými tělísky. Se stárnutím stoupá u našich nemocných koncentrace imunoreaktivního PTH (senilní sekundární hyperparatyreóza). Myopatie, navozená nedostatkem vitamínu D se manifestuje klinickým syndromem, bolestmi svalů, svalová slabost, potíže se vstáváním a chůzí ze schodů, poruchami rovnováhy a pády vedoucí ke zlomeninám. Ženy ztrácejí v průměru 1 kg a muži 2 kg svalové hmoty za dekádu života. **Výskyt sarkopenie** se udává kolem 5–13 % u osob mezi 60–70 roky a 10–50 % u osob nad 80 let věku. U osteoporózy je to dysbalance mezi resorpcí a formací, u sarkopenie je to dysbalance mezi syntézou a degradací svalů. Sarkopenie i osteoporóza jsou oba procesy spojené se stárnutím podmíněným úbytkem hmoty a kvality, s velmi podobnými etiologickými momenty a velmi podobnou patogenezi. Společně mají i zdravotní následky – zvýšené riziko pádů a zlomenin.

## NENÍ EPILEPSIE JAKO EPILEPSIE, ANEB PSEUDOHYPOPARATYREÓZA DVAKRÁT JINAK. KAZUISTIKA DVOU DĚTÍ ZE ZLÍNSKÉHO KRAJE

P. Čamborová

*Dětské oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín*

V krátkém kazuistickém sdělení prezentujeme dva případy dětí ze Zlínského kraje, kde prvním příznakem a důvodem k vyšetřování byl záchvat křečí. Původně zamýšlená diagnóza epilepsie se však na základě dalších vyšetření ukázala jako nesprávná. Laboratorně a následně i geneticky byla u dívky potvrzena pseudohypoparatyreóza typ 1b. U chlapce byla splněna diagnostická kritéria pro Albrightovu hereditární osteodystrofii (PHP 1A). Toto vzácné onemocnění, kterého předpokládaná prevalence je 7 případů na milion obyvatel, se v krátkém časovém období vyskytla na našem pracovišti.

## ÚLOHY SESTRY V PODPORE ZDRAVIA OSÔB S RIZIKOM OSTEOPORÓZY

J. Dankóová

*Osteocentrum, Interná klinika, LF UPJŠ, Nemocnica Košice-Šaca, a. s. – 1. súkromná nemocnica*

**Úvod:** Pre osteoporózu je charakteristický zvýšený úbytok kostnej hmoty. Ochorenie je často podmienené nesprávnou životosprávu.

**Metodika:** V teoretickej časti prezentujeme základné informácie o osteoporóze, jej klasifikáciu, rizikové faktory, diagnostiku, prevenciu a liečbu. Prezentujeme intervencie sestry a jej úlohy v podpore zdravia pri osteoporóze. Realizáciou prieskumu sme zisťovali mieru informovanosti o osteoporóze a jej rizikách, vykonávaní preventívnych opatrení v praxi, prítomnosť rizikových faktorov podmieňujúcich vznik osteoporózy a záujem o informácie. Pre zber údajov bol použitý neštandardizovaný dotazník vlastnej konštrukcie.

**Výsledky:** Výsledky u 151 respondentov z Osteocentra nemocnice Košice-Šaca poukazujú na nedostatkové vedomosti v oblasti prevencie a potvrdzujú výskyt rizikových faktorov.

**Záver:** Spracovaný edukačný materiál môže prispieť k zvýšeniu informovanosti o ochorení medzi pacientmi.

### INFORMAČNÍ PODPORA ÚZIS ČR PRO OSTEOLOGII, INFORMACE O ZÁMĚRU PROJEKTU – SEKUNDÁRNÍ PREVENCE ZLOMENIN FEMURU

L. Dušek<sup>1</sup>, R. Pikner<sup>2</sup>, V. Palička<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav zdravotnických informací a statistiky MZ ČR, Praha; <sup>2</sup>Společnost pro metabolická onemocnění skeletu, ČLS JEP

Nově rekonstruovaný Národní zdravotnický informační systém ČR umožňuje reprezentativní analýzy týkající se populační zátěže, klinických procesů a výsledků v různých segmentech péče. Přednáška tyto možnosti představí na příkladu zlomenin proximálního femuru, které budou zhodnoceny z hlediska populačního počtu případů od r. 2007, jejich distribuce v regionech ČR a celkových výsledků léčby, včetně analýzy přežití pacientů v čase a kvantifikace celkové mortality. Dále bude představen záměr projektu podaného do operačního programu Zaměstnanost – sekundární prevence osteoporotických zlomenin.

### OBČIANSKE ZDRUŽENIE „REUMATIZMUS“ – 20. VÝROČIE ZALOŽENIA

E. Ďurišová, E. Rexová, P. Rexa

Reumatologicko-rehabilitačné centrum, Hlohovec

Občianske združenie „REUMATIZMUS“ (ďalej OZR) bolo založené a zaregistrované v roku 1997. Cieľom a poslaním OZR je vytvárať podmienky na uspokojovanie záujmov a potrieb svojich členov, ale aj ostatnej verejnosti v oblasti sociálno-ekonomickej podpory zdravia a vzdelávania, pomoci pri vytváraní podmienok na **humánno-zdravotnícku činnosť v boji proti chronickej bolesti pri ochoreniach pohybového aparátu**, ale i v iných oblastiach spoločenského a kultúrneho života so zameraním na organizovanie vzdelávacích, spoločenských a športových podujatí, za účelom upevňovania fyzického i duševného zdravia.

V roku 20. výročia založenia OZR pripomíname niektoré aktivity členov tohto združenia v spolupráci s Reumatologicko-rehabilitačným centrom v Hlohovci. Súčasťou aktivít boli početné odborné konzultácie, prednášky, publikácie, rozhlasové a televízne relácie... S pozitívnym ohlasom sa stretli aj **Kurzy pohybovej liečby pri osteoporóze, cvičenia pri reumatoidnej artritíde, cvičenia pri bolesti chrbtice...** pre pacientov z celého Slovenska s nadväznosťou na **knihu s CD „Bolesti chrbtice, klbov, kostí a...“**, ktorú mnohí účastníci obdržali bezplatne. Kniha je určená hlavne pacientom, aby sa zrozumiteľnou formou dozvedeli čo najviac o svojom ochorení. Okrem podrobných informácií o ochoreniach pohybového aparátu uvádza i rady o ich komplexnej liečbe, vrátane rôznych vyšetrení a cvičení (drobných klbov rúk, pliec, kolien a bedier – aj po totálnej endoprotéze), zásady Školy chrbta a špeciálne cvičebné zostavy i s nahratým CD (automobilizačná zostava – podľa Mojžišovej, panvové dno – Lúčky, bolesti chrbtice a osteoporóza – podľa Ďurišovej). Je veľmi dôležité pacienta nielen naučiť jednotlivé cviky správne vykonávať, ale ho aj motivovať k trvalej fyzickej aktivite v domácom prostredí. K tomuto prispieva i nahraté CD s jednotlivými cvičebnými zostavami, ktoré sa na uvedených kurzoch pacientmi učili.

Ostatnou úspešnou celoslovenskou aktivitou i s medzinárodnou účasťou s názvom **“Cvičením a chôdzou proti osteoporóze v každom veku”** bolo trojdňové podujatie v Hlohovci. Jeho úvodnou akciou bol jubilejný X. ročník **Kurzu kineziotherapie pri osteoporóze**. Druhý deň – v duchu hesla IOF „Miluj svoje kosti, chráň si svoju budúcnosť“ bol program venovaný chodeckému športu v Hlohovci. V jeho úvode film pripomínajúci históriu aktivít, spojený s besedou so športovými osobnosťami (napr. Jozef Pribilinec, Matej Tóth, Matej Spišiak, Jozef Benčík), ďalej prednáška **„Osteoporóza – tichý zlodej kostí – dôležitosť pohybovej aktivity“** a na záver symbolické chodecké „kolečko“ po pešej zóne v čele so zástupcami mladých registrovaných chodcov spolu so všetkými zúčastnenými bez rozdielu veku. Tretí deň vyvrcholil 20. ročníkom **„Medzinárodného chodeckého meetingu“** s účasťou aj olympijského víťaza Mateja Tótha. Disciplíny boli určené pre všetky vekové skupiny registrovaných chodcov, ale i pre všetkých ostatných, od detí materských škôl, základných, stredných škôl, až po kluby dôchodcov. Zároveň bola otvorená provizórna **„Osteologická ambulancia“**, poskytujúca bezplatné poradenstvo lekárov vo špecializácii reumatológia, ortopédia, rehabilitácia v problematike osteoporózy.

### ANTROPOGENNÍ ENDOKRINNÍ DISRUPTORY A KALCIOFOSFÁTOVÝ METABOLISMUS

L. Franeková<sup>1</sup>, J. Blahoš<sup>1</sup>, L. Stárka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika a osteocentrum, ÚVN, Praha;

<sup>2</sup>Endokrinologický ústav, Praha

Antropogenní endokrinní disruptory jsou chemické látky, vzniklé lidskou činností a působí jako agonisté, nebo antagonisté na hormonální receptory, zejména estrogenové i nesteroidní (tyroidální). Vlivem těchto látek ztrácí receptory schopnost rozpoznat je od přirozených hormonů a po kontaktu s nimi interferují s tvorbou, sekrecí, transportem, metabolismem, vazbou, účinkem a eliminací přirozených hormonů, čímž ruší endokrinní a metabolickou homeostázu.

Autoři se zabývají jejich vlivem na kalciofosfátový metabolismus a jeho řídicí mechanismy.

## OSTEONEKRÓZA ČELISTÍ PŘI ANTIRESORPČNÍ LÉČBĚ U OSTEOLOGICKÝCH PACIENTŮ

L. Hauer<sup>1</sup>, J. Jambura<sup>1</sup>, D. Hrušák<sup>1</sup>, V. Vyskočil<sup>2</sup>

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

**Úvod:** Osteonekróza čelistí způsobená léčivými (MRONJ) je vzácná, ale závažná komplikace, postihující pacienty s antiresorptivní a/nebo biologickou léčbou, ovlivňující kostní metabolismus. Terapie je obtížná, v současné době je na většině pracovišť v ČR preferována časná chirurgická léčba těchto lézí. Důraz je také kladen na preventivní opatření.

**Metody:** Autoři prezentují soubor 36 osteologických pacientů (42 lézí), u nichž byla v období 01/2005 až 06/2017 diagnostikována a léčena MRONJ.

**Výsledky:** 29 lézí MRONJ bylo léčeno chirurgicky podle jednotného protokolu, zatím se 100% úspěšností.

**Závěr:** Přestože je MRONJ u osteologických pacientů vzácným onemocněním, může mít podobně jako u onkologicky nemocných závažný průběh významně snižující kvalitu života (patologická zlomenina mandibuly, oroantrální/oronazální komunikace, kolemčelistní záněty), a tak může být subjektivně vnímána hůře než základní onemocnění. Cílem je úplné vyléčení těchto lézí, což je žádoucí i vzhledem k očekávané délce přežití u osteologických pacientů. Na našem pracovišti dosahujeme u této skupiny výrazně lepších terapeutických výsledků, než je tomu u onkologicky nemocných s MRONJ.

## METABOLICKÉ KOSTNÍ ZMĚNY U CELIAKIE V DOSPĚLOSTI

I. Hoffmanová<sup>1</sup>, D. Sánchez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>2. interní klinika, 3. LF UK a FN KV, Praha; <sup>2</sup>Laboratoř buněčné a molekulární imunologie, Mikrobiologický ústav Akademie věd, České republiky, v. v. i., Praha

**Úvod:** Osteoporóza i celiakie jsou běžná onemocnění s vysokou prevalencí v západní populaci (~7–8 %, respektive ~1 %). Snížení kostní minerálové denzity

(BMD) – osteopenie a osteoporóza jsou nacházeny nejen u typických forem celiakie provázených zjevným malabsorpčním syndromem, ale i u zhruba 50 % subklinických či asymptomatických forem celiakie v dospělosti. Etiopatogeneze metabolických kostních změn u celiakie je multifaktoriální, zahrnuje však dva základní mechanismy: střevní malabsorpci a přítomnost chronického zánětlivého prostředí ve sliznici tenkého střeva.

Kostní změny spojené s malabsorpcí jsou důsledkem sekundárního hyperparatyroidismu, vzniklého vlivem sníženého vstřebávání kalcia a vitamínu D při funkčních a morfologických změnách tenkého střeva (vilózní atrofie).

Chronické uvolňování zánětlivých cytokinů (př. TNFalfa, IL-6, IL-1beta) z tenkého střeva postiženého autoimunitním zánětem do periferní krve přispívá k převaze osteoresorpce nad osteoformací. Porucha dynamické rovnováhy v systému OPG/RANKL/RANK hraje roli v rozvoji metabolických kostních změn u celiakie.

**Metody:** Hodnoceny byly markery kalciového metabolismu (sérové hladiny kalcia, poměr kalcium/albumin, sérové hladiny 25-OH vitamínu D<sub>3</sub> a parathormonu) a BMD (DXA) u 20-ti jedinců s recentně diagnostikovanou celiakií. Uvedené parametry byly korelovány s hladinami specifických celiakálních autoprotilátek (protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA a IgG) a s tíží histologického nálezu ve sliznici tenkého střeva hodnoceného dle Marshovy klasifikace.

**Výsledky:** Všichni jedinci s recentně diagnostikovanou celiakií měli sníženou hladinu 25-OH vitamínu D<sub>3</sub>. Zvýšená sérová hladina parathormonu byla zjištěna u 35 % recentně diagnostikovaných celiaků a korelovala se snížením BMD a se stupněm vilózní atrofie sliznice tenkého střeva hodnocené podle Marshovy klasifikace.

**Závěr:** Vyšetření a léčba metabolických kostních změn je u dospělých jedinců s celiakií nutnou součástí lékařské péče. Vitamin D hraje kromě jiného i roli v udržení integrity intestinální bariéry. Suplementace vitamínem D a vápníkem přispívá nejen k nastartování léčby metabolické osteopatie u celiaků, ale i k podpoře imunitních funkcí na úrovni tenkého střeva.

## RIZIKOVÉ FAKTORY OSTEOPORÓZY A ZLOMENIN U MUŽŮ

P. Horák, M. Skácelová

III. interní klinika, nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

Osteoporóza u mužů byla dlouhou řadu let podceňována. V rozvoji osteoporózy působí u mužů některé faktory protektivně, jako je například dosažení o 20–40 % vyšší vrcholové kostní hmoty, či větší periostální formace, zejména na páteři, mohutnější svalov

vá hmota a nižší tempo věkem podmíněné ztráty kostní tkáně. Trend ztenčování trabekul časově předchází jejich perforacím, což zvyšuje regenerační schopnost mužského skeletu. I tak se však mužská osteoporóza stává významným medicínským problémem. Z celkového počtu osteoporotických zlomenin tvoří celých 39 % zlomeniny u mužů. Výskyt zlomenin u mužů kopíruje exponenciální křivku u ženské populace s mírným posunem doprava. Významným socioekonomickým problémem je daleko vyšší mortalita spojená s frakturami u mužů (31–35 %) než u žen (17–22 %). Rovněž osteoporózu u mužů dělíme na primární a sekundární. Oproti ženám lze mužskou osteoporózu častěji klasifikovat jako sekundární při existenci známých příčin. Genetické faktory hrají významnou roli v patogenezi kostní fragility a osteoporózy u obou pohlaví. Dědičnost kostního fenotypu činí asi 50–80 %, zbývajících 20–50 % je důsledkem faktorů zevního prostředí a životního stylu. Vztah ke kostní denzitě má celá řada genů, z nejdůležitějších je možno jmenovat inaktivující mutace genu pro aromatázu (CYP19A1), mutace genů pro estrogenní a androgenní receptory, geny pro LRP5 a LRP6 (lipoprotein receptor-related protein 5 a 6), které kódují signalizaci Wingles proteinů. Mutace v genech pro kolagen typu 1 (COL1A1, COL1A2) jsou významně asociovány se zvýšenou kostní fragilitou a rizikem zlomeniny. Důležitou roli hrají i mutace v genu pro receptory vitamínu D (VDR), dále pak geny pro RANKL a osteoprotegerin. Z dalších kandidátních genů lze jmenovat např. mutace v genu pro SOSTDC1 (sklerostinová doména proteinu 1), geny pro IL-6, parathormon a další. Rovněž tak celá řada skeletálních (geometrie krčku femuru, kostní obrat) i extraskeletálních (BMI, svalová síla) rizikových faktorů osteoporózy je do značné míry ovlivněna genetiky. Kromě věkem podmíněného úbytku pohlavních hormonů (ADAM syndrom – Androgen decline in aging male) se na úbytku kostní hmoty může významnou měrou podílet jak primární, tak i nejruznější typy sekundárních hypogonadismů. V patogenezi mužské osteoporózy hrají rovněž roli kalcitropní hormony – parathormon, hormony štítné žlázy, kortizol, růstový hormon a v neposlední řadě nízké hladiny vitamínu D. Závažným faktorem rozvoje mužské osteoporózy léčebných pro karcinom prostaty je androgen – deprivace terapie. Na vzniku osteoporózy se mohou podílet i další léky, zejména dlouhodobá terapie glukokortikoidy, dále antiepileptika, některá imunosupresiva a antikoagulační. Stejně jako u žen má i u mužů hodnota BMD omezenou hodnotu pro určení individuálního rizika zlomenin. Individuální riziko zlomeniny je ovlivněno dalšími rizikovými faktory. Při posouzení rizika zlomeniny u mužů je třeba zhodnotit rovněž neskeletální faktory, proto se doporučuje i posouzení absolutního rizika fraktury pomocí algoritmu FRAX (Fracture Risk Assessment Tool).

*Podpořeno grantem IGA\_LF\_2017-09.*

## VPLYV GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE NA KVALITU KOSTI U PACIENTOV S DIABETES MELLITUS 2. TYPU

P. Jackuliak, M. Kužma, J. Payer

*V. interná klinika, LF UK a UN Bratislava*

**Úvod:** V súčasnosti je už akceptovaný fakt, že osteoporotické zlomeniny sú závažnou komorbiditou a komplikáciou DM. Riziko fraktúr je zvýšené jednak u pacientov s DM 1. typu, u ktorých je znížená kostná denzita, avšak aj u diabetikov 2. typu, a to napriek normálnym hodnotám kostnej denzity.

**Cieľ:** Zistiť vplyv glykemickej kompenzácie na kostnú hustotu a trabekulárne kostné skóre u pacientok s DM 2. typu.

**Súbor a metodika:** Analyzovali sme kohortu 105 pacientok s DM 2. typu. U všetkých pacientok bola vyšetrená centrálna kostná denzita (v oblasti chrčtice a bedra) metodikou DXA, boli vyšetrené parametre glykemickej kompenzácie, boli zmerané antropometrické parametre. Kvalitu kosti sme analyzovali využitím softvéru TBS. Následne sme výsledky štatisticky spracovali.

**Výsledky:** Dobrá glykemická kompenzácia s hodnotou glykovaného hemoglobínu < 7,0 % DCCT nevedla k zmenám BMD u pacientok s DM 2. typu. Avšak pacientky s hodnotou HbA1c < 7 % DCCT mali signifikantne lepšie TBS ( $1,254 \pm 0,148$  vs.  $1,166 \pm 0,094$ ,  $p = 0,01$ ). Bola zaznamenaná negatívna korelácia medzi TBS a glykovaným hemoglobínom ( $r = -0,112$ ,  $p < 0,05$ ), glykémiou nalačno ( $r = -0,117$ ,  $p < 0,05$ ). Optimálny vplyv na TBS má dosiahnutie všetkých troch markerov glykemickej kompenzácie, t.j. glykovaného hemoglobínu, glykémie nalačno a postprandiálnej glykémie. Využitím ROC krivky sme preukázali, že najvýznamnejší vplyv má glykovaný hemoglobín, ako marker dlhodobej kompenzácie DM.

**Záver:** Optimálna glykemická kompenzácia, hodnotená pomocou glykovaného hemoglobínu, nevedie k zmenám BMD, avšak má priaznivý efekt na TBS. To podmieňuje fakt, že v rámci komplexného manažmentu diabetika s cieľom redukcie komplikácií DM je nutné z hľadiska rizika osteoporózy a osteoporotických fraktúr dosiahnutia dobrú glykemickú kompenzáciu.

## BERMUDSKÝ TROJÚHELNÍK ZLOMENIN

J. Jenšovský

*Interní klinika, 1. LF UK a UVN – VFN Praha*

Zlomeniny ve vyšších deceniích života mohou být jistě výsledkem snížení kostní denzity a mohou být i velmi nízkotraumatické. To je případ prakticky atraumatických vertebrálních kompresí. Naopak klinicky nejvýznamnější a nejnákladnější zlomeniny proximálního femuru, ale i zlomeniny distálního předloktí jsou vždy výsledkem pádu. Osteologové dnes vyšetřují stále dokonaleji řadu parametrů kostní tkáně pomocí

DXA, učíme se zacházet s pojmy syndrom křehkosti a sarkopenie, intenzivně se pracuje na jejich definicích, kritériích hodnocení a možnostech intervence. Problematice pádů se ale věnujeme zatím velmi sporadicky, téměř vůbec. V řadě studií bylo doloženo, že pády jsou nezávislým rizikovým faktorem pro zlomeniny. Pád v posledním roce popisuje 50 % osob nad 80 let. Např. osoby s tendencí k opakovaným pádům mají 4× vyšší výskyt zlomenin, proti osobám s izolovanými pády. Pacienti s osteoporózou a frailty syndromem mají riziko pádů dvojnásobné. Riziko pádů je, alespoň z bazální měřítka zakomponované ve skórovacích systémech Garvan a Q- Research Fracture Score a existuje i oficiální stanovisko ke kalkulaci ve FRAXu. V přednášce se věnujeme klasifikaci pádů, možnostem jejich ovlivnění na různých etážích a recentním epidemiologickým studiím. Je třeba opustit osteocentrický přístup k pacientovi a osteocentrický pohled na zlomeniny, věnovat se diagnostice a možnostem intervence sarkopenie a syndromu křehkosti. Je potřeba začít analyzovat problematiku pádů i v běžné klinické praxi a zavádět preventivní opatření, omezující účinně jejich výskyt.

## MORBUS PAGET – JEDNODUCHÁ DIAGNOSTIKA?

E. Kačerová<sup>1</sup>, E. Dokoupilová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>MEDICAL PLUS, s. r. o., Uh. Hradiště; <sup>2</sup>Nemocnice Kyjov

Morbus Paget představuje lokalizované onemocnění skeletu, charakterizované ložisky enormně akcelerované a dezorganizované kostní remodelace. První část přednášky si klade ambice přiblížit toto onemocnění skeletu, jejímž důsledkem je porušení mikro i makroarchitektury kostí. Je to 2. nejčastější onemocnění skeletu, jak je tradováno? A je diagnostika M. Paget jednoduchá? Na tyto otázky se pokusí odpovědět tři sdělení z praxe interní a revmatologické ambulance.

## LÉKOVÉ PRÁZDNINY V PRAXI – ZKUŠENOSTI

P. Kasalický

AFFIDEA, Praha

V současné době k největším problémům v praxi patří délka podávání bisfosfonátů, lékové prázdniny a zda a kdy se vrátit opět k antiresorpční léčbě po jejich přerušení.

Přestože jsou údaje o délce přerušení léčby u alendronátu, risendronátu i zoledronátu, u ibandronátu vlivem nedostatku dat ze studií neexistují taková doporučení. To vzhledem k rozšířenosti ibandronátu v léčbě osteoporózy v ČR představuje logistický problém z hlediska potřeby dalšího sledování takovýchto pacientů v osteologických ambulancích po ukončení po-

dávání ibandronátu. Pokusili jsme se tuto problematiku v praxi naší ambulance zmapovat.

**Metodika:** Byly vybráni pacienti z osteoambulance jednoho lékaře osteocentra, kteří byli vyšetřeni v 1Q2015. Z těchto 404 pacientů při hodnocení o 2 roky později jich bylo 117, u který po 5 letech a více léčby byla léčba přerušena a byly zahájeny lékové prázdniny. Z těchto 117 pacientů jich u 30 bylo opět zahájeno podávání antiresorptiv pro signifikantní pokles BMD.

**Závěr:** V naší léčebné praxi cca u 25 % pacientů, u kterých po dlouhodobém podávání ibandronátu je jeho podávání přerušeno, se vrací po 2 a více letech lékových prázdnin k antiresorpční léčbě, toto je nutno zohlednit v logistice sledování pacientů a jejich kontrol, ev. předáváním do péče praktických lékařů.

## DXA BODY COMPOSITION – VYUŽITIE V OSTEOLOGICKEJ AMBULANCI

A. Kolodžejová

Osteocentrum, Interná klinika, LF UPJŠ, Nemocnica Košice-Šaca, a. s., 1. súkr. nemocnica

DXA BODY COMPOSITION – zloženie tela, je dôležitý ukazovateľ celkového stavu organizmu. Za pomoci DXA denzitometra a špeciálneho softveru je možné presne kvantifikovať: celkovú hmotnosť organizmu, množstvo telesného tuku, kosti (BMD) a svalov, ich percentuálne vyjadrenie v jednotlivých častiach tela (horné a dolné končatiny, trup...).

Vyšetrenie vykonáva sestra, resp. DXA operátor, trvá cca 10–15 min.

Je to referenčná metóda, presná, rýchla a neinvazívna v otvorenom systéme, vhodná i pre ďalšie odbornosti, kde je žiaduce stanovenie telesného zloženia.

Využitie tejto vyšetrovacej metódy je výhodné okrem sledovania kostného tkaniva najmä u športovcov na sledovanie percentuálneho podielu tukov a svalov a u obéznych pacientov s rôznymi metódami redukcie hmotnosti.

V našej nemocnici, ktorá je ako jediná FIFA Medical Centre of Excellence, vykonávame pravidelne toto vyšetrenie u vrcholových aj rekreačných športovcov.

## UKAZATELE SIGNÁLNIČH DRAH MYELOMOVÉ KOSTNÍ NEMOCI

P. Krhovská<sup>1</sup>, P. Flodr<sup>2</sup>, J. Zapletalová<sup>3</sup>, T. Pika<sup>1</sup>, J. Bačovský<sup>1</sup>, J. Minařík<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hemato-onkologická klinika, FN Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého; <sup>2</sup>Ústav klinické a molekulární patologie, FN Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého; <sup>4</sup>Ústav lékařské biofyziky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého

**Cíl studie:** Cílem naší studie bylo srovnat sérové hladiny vybraných parametrů kostního metabolismu a ty-

těž parametry hodnocené na klonálních plazmatických buňkách a ve stromatu kostní dřevě u pacientů s mnohočetným myelomem (MM) v době diagnózy. Dalším cílem bylo zhodnotit jejich vztah k rozsahu onemocnění, jeho a k době do progresu (PFS).

**Materiál a metody:** Soubor se skládal z 58 pacientů s mnohočetným myelomem v době diagnózy. Byly hodnoceny tyto parametry mikroprostředí kostní dřevě a kostního metabolismu v séru i histobiopsii (tedy na plazmatických buňkách a ve stromatu kostní dřevě): makrofágový zánětlivý protein 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), Activin A, Sklerostin, Dickkopf protein 1 (DKK 1), RANK, RANKL, annexin A2, osteoprotegerin (OPG) a tartát rezistentní kyselá fosfatáza (TRAP). Dále byly tyto posuzované ukazatele korelovány s rozsahem onemocnění (hodnoceném dle Durie-Salmon klasifikace – DS), aktivitou onemocnění (hodnocenou dle Mezinárodního prognostického indexu – ISS) a s dobou do progresu (PFS). Pro účely statistiky jsme použili Kruskal-Wallisův test s post hoc testy podle Dunnové, dále Spearmanovu korelační analýzu a Coxovu regresní analýzu.

**Výsledky:** Byla prokázána signifikantní korelace mezi stadiem Durie-Salmon klasifikace a Annexinem A2 v séru (medián = M = 27,6 (DS I) vs. 34,5 (DS II) vs. 37,5 (DS III) pg/ml;  $p = 0,037$ ). Také byla prokázána korelace mezi stadiem onemocnění hodnocenému pomocí Durie-Salmon klasifikace a MIP-1 $\alpha$  na plazmatických buňkách v trepanobiopsii (M = 11,0 (DS I) vs. 12,0 (DS II) vs. 65,0 (DS III); pg/ml,  $p = 0,01$  v TB) i v séru (21,2 (DS I) vs. 24,5 (DS II) vs. 27,3 (DS III); pg/ml,  $p = 0,012$  v séru). Dále bylo zjištěno, že sérové hladiny RANKL jsou významným prediktorem progresu (RANKL > 1 7620 pg/ml: RR 2,569,  $p = 0,013$ ). Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi ukazateli signálních drah myelomové kostní nemoci, hodnocených na klonálních plazmatických buňkách, ani buňkách stromálních a ISS, ani PFS.

**Závěr:** Byl prokázán vztah vybraných ukazatelů kostního metabolismu k aktivitě mnohočetného myelomu – s aktivitou onemocnění korelují sérové hladiny annexinu A2 a MIP-1. Dále bylo prokázáno, že sérové hladiny RANKL jsou významným prediktorem progresu. Z vybraných parametrů přisuzujeme největší význam Annexinu A2, MIP-1 $\alpha$  a RANKL.

*Za podpory grantu IGA-LF-2017-001.*

## HYPOKALCEMICKÁ TETANIE A MYOPATIE U PACIENTA S PSEUDOHYPOPARATYREÓZOU

Š. Kutlík, I. Plášilová, P. Bébová-Malá, K. Hasenhorlová, K. Hanulíková

*Dětské oddělení, Klatovská nemocnice, a. s., Dětské oddělení, Pardubická krajská nemocnice, a. s., Dětská klinika, FN a LF UK Hradec Králové*

**Úvod:** Kalcium má zásadní význam v procesu nervosvalového přenosu, svalové kontrakce a pro metabolismus svalové buňky. Myopatie může být vzácným projevem hypokalcemických stavů.

**Kazuistika:** 16letý chlapec s bezvýznamnou rodinnou i osobní anamnézou byl přijat na JIP Dětského oddělení Pardubické krajské nemocnice pro krátkodobý, tři minuty trvající stav bezvědomí, provázený křečemi. Při přijetí byl již při vědomí, Glasgow coma scale 12 bodů. Laboratorní vyšetření prokázalo hypokalcemii (celkové S-Ca < 1,0 mmol/L), hyperfosfatemii (S-P 2,8 mmol/L), hypomagnezémii (S-Mg 0,64 mmol/L). Aktivita sérové kreatinkinázy (S-CK) byla 32  $\mu$ kat/L (norma 0,57–2,45  $\mu$ kat/L). Byla zavedena i.v. infuze 10% kalcium glukonátu rychlostí 1,5 ml/kg/hodinu. Po 5 hodinách stoupla S-Ca na 1,25 mmol/L, současně došlo k vzestupu S-CK na 38  $\mu$ kat/L. Pacient byl rovněž suplementován perorálním kalcem (3 000 mg/den) a orálním cholecalciferolem (20 000 IU/denně). Došlo k postupnému vzestupu kalcemie (1,6 a 1,7 mmol/L 3. a 5. den), po 14 dnech dosáhlo S-Ca 1,9 mmol/L, S-P 2,34 mmol/L, po 28 dnech S-Ca 2,2 mmol/L, S-CK z počátku stoupla (131  $\mu$ kat/L a 222  $\mu$ kat/L 3. a 4. den). Od pátého dne začala S-CK klesat – 186  $\mu$ kat/L přes 104  $\mu$ kat/L a 60  $\mu$ kat/L 6., 7. a 9. den, až dosáhla po 14 dnech 7,16  $\mu$ kat/L a po 28 dnech 1,9  $\mu$ kat/L. Chlapec netrpěl myalgiemi a neměl klinické známky myopatie. Byl patrný prodloužený interval QTc na EKG (0,47 sec), bez jiných elektrokardiografických či echokardiografických známek myokardiálního poškození. Hladiny kreatininu v séru a sérová aktivita alkalické fosfatázy byly v normě (66  $\mu$ mol/L a 2,2  $\mu$ kat/L). Hladina parathormonu v séru byla opakovaně zvýšena (10,3; 12 a 14 pmol/L; norma 0,7–6,5). Tyto výsledky vylučovaly možnost osteomalacie či klinicky významného deficitu vitamínu D a jednoznačně vedly k diagnóze pseudohypoparatyreózy (PHP). Při genetickém vyšetření nebyla prokázána mutace genu GNAS. MLPA metodou (Multiple Ligation Probe Amplification) byla zjištěna delece exonů 16-5 a 16-6 (heterozygotní), což vede ke ztrátě metylace alternativního promotoru GNAS1A. Porucha metylace je asociována s dědičným onemocněním pseudohypoparatyreóza Ib (PHP Ib). Jedná se tedy o PHP Ib. Stejný nález byl zjištěn u jeho bratra. Probíhá vyšetření ostatních členů rodiny.

**Diskuze:** Těžká hypokalcemie (celkové S-Ca pod 1 mmol/L) může způsobit manifestní tetanii s poruchou vědomí, myopatii a může vést až k srdečnímu selhání. U dětí s těžkým deficitem vitamínu D a hypokalcemií byla popsána dilatační kardiomyopatie se srdečním selháním. U pacientů s hypoparatyreózou, či PHP byla velmi vzácně pozorována myopatie s extrémními hodnotami S-CK. U našeho pacienta byla přítomna těžká hypokalcemie při PHP Ib, manifestní tetanie, extrémně vysoké hodnoty S-CK s normální srdeční funkcí a bez klinických známek těžké myopatie.

**Závěr:** U pacientů s výraznou hypokalcemií dochází k poruše vědomí s křečemi a může být přechodně přítomna klinicky nevýrazná myopatie s extrémními hodnotami S-CK.

*Poděkování: RNDr Grossmannovi (Genetika Plzeň) za molekulárně genetickou analýzu.*

## CHYBNÁ DIAGNÓZA KŘIVICE

Š. Kutálek

*Dětské oddělení, Klatovská nemocnice, a. s.; Dětské oddělení, Pardubická krajská nemocnice, a. s.*

Křivice (rachitis) je definována jako celkové onemocnění rostoucího dětského organismu, které je charakterizováno sníženou mineralizací kostní matrix a deformitami skeletu. Křivice mohou být vrozené, či získané dle patofyziologického mechanismu je lze dále dělit na primárně hypokalcemické (vitamín D-deficitní křivice, vitamín D-dependentní křivice typ I či II) či primárně hypofosfatemické (vrozené či získané). Klinicky se křivice může projevit zvýšeným pocením, svalovou slabostí, měkkým záhlavím (craniotabes), zvýšenou dráždivostí, později opožděním růstu. Na rentgenovém snímku ruky je charakteristický nález pohárkovitých deformit. Při laboratorním vyšetření zjišťujeme vysokou aktivitu alkalické fosfatázy, hypofosfatemii, hyperfosfaturii a při vitamín D deficitní či dependentní křivici též hypokalcemii a sekundární hyperparatyreózu. U hypofosfatemické křivice jsou normální hladiny parathormonu a kalcia v séru. Prezentována série čtyř kazuistik, kdy byly nesprávně hodnoceny izolovaně se vyskytující jednotlivé příznaky (mírné deformity skeletu, či craniotabes bez RTG a laboratorního nálezu, zvýšené pocení, diagnostika rachitidy na základě ultrazvukového vyšetření velkých kloubů, izolované vyšetření aktivity alkalické fosfatázy, či kostní izoformy ALP, izolované vyšetření hladiny kalcidiolu bez dalších důležitých laboratorních parametrů, nesprávná interpretace základních biochemických výsledků) a chybně přiděleny diagnózy křivice s následným podáním či doporučeným podáním vysokých dávek vitamínu D. Diskutována diferenciativní diagnostika křivice a nejčastější chyby v běžné praxi.

## NOVOROZENECKÁ HYPOKALCEMIE – TRANZITORNÍ NEONATÁLNÍ PSEUDOHYPOPARATYREÓZA

Š. Kutálek<sup>1,3</sup>, M. Vracovská<sup>1</sup>, Z. Fejfarová<sup>2</sup>, R. Pikner<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Dětské oddělení; <sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie; <sup>3</sup>Osteocentrum, Klatovská nemocnice, a. s.

V průběhu gravidity přestupuje vápník z mateřské krve přes placentu a je inkorporován do fetálního skeletu. Po porodu je náhle přívod vápníku od matky

přerušen. Tím u novorozence dochází ke stimulaci sekrece parathormonu (PTH). Mechanismy, zajišťující homeostázu kalcia však nemusí být v tomto období zcela funkčně kompetentní a výsledkem jsou výkyvy v plazmatické koncentraci vápníku. U nezralých novorozenců je v průběhu prvních tří dnů života dolní hranicí kalcemie 1,8 mmol/L; u zralých 2,0 mmol/L. Rozlišujeme časnou (do 3 dnů věku) a pozdní (> 3. den věku) novorozeneckou hypokalcemii. Rizikovými faktory časné hypokalcemie jsou prematurita, perinatální asfyxie, sepse, tranzitorní hypoparatyreóza; rizikovými faktory pozdní hypokalcemie jsou tranzitorní či primární hypoparatyreóza, hypomagnezemie, vyšší obsah fosforu ve stravě, hepatopatie, u neonatální hypokalcemie se též může jednat o přechodnou rezistenci cílových tkání vůči PTH (tranzitorní pseudohypoparatyreóza). Klinické projevy hypokalcemie jsou nespecifické (neklid, tachypnoe, apnoické pauzy, křeče, stridor, eventuálně kardiální dekompenzace). Prezentujeme 3 novorozence (2 chlapce porozené v 39. týdnu gestace a jednoho mírně nezralého – 35. týden + 6. den gestace) s mírnou hypotonií a mírně zhoršenou poporodní adaptací, kde byla zjištěna hypokalcemie s hyperfosfatemii či normofosfatemii, normomagnezemií a s normální aktivitou S-ALP, při výrazné přechodné elevaci S-PTH. Na základě biochemických nálezů uzavíráme jako tranzitorní neonatální pseudohypoparatyreózu.

## KOSTNÉ PREJAVY PRI HYPOFOSFATÁZII (SÚBOR PRÍPADOV)

M. Kužma<sup>1</sup>, J. Chandoga<sup>2</sup>, P. Jungová<sup>2</sup>, Z. Killinger<sup>1</sup>, R. Kocijan<sup>3</sup>, H. Resch<sup>3</sup>, J. Payer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V. interná klinika, LF UK a UNB, Bratislava, SR; <sup>2</sup>Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, LF UK a UNB, Bratislava, SR; <sup>3</sup>St. Vincent Hospital Vienna, Academic Teaching Hospital of the Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Hypofosfatázia (HPP) je raritné vrodene metabolické ochorenie, ktoré je charakterizované nízkou aktivitou tkanivovo nešpecifickej alkalickej fosfatázy (TNSALP) a môže mať závažné dôsledky v každom veku. HPP je spôsobená tzv. „loss of function“ mutáciou v géne pre TNSALP a závažnosť klinického stavu koreluje s vekom, pričom najväčšie formy boli pozorované vo včasnom novorodeneckom veku. V klinickom obraze HPP sa môžu vyskytovať neurologické, kostné, reumatologické, svalové a nefrologické príznaky. TNSALP sa podieľa na vytváraní kryštálov hydroxiapatitu, a preto je nízka aktivita TNSALP asociovaná s nedostatočnou kostnou mineralizáciou a extracelulárnym hromadením jej substrátov a vápnika. Najčastejším prejavom HPP je rýchla strata mliečneho chrupu a predčasna strata trvalého chrupu. U detí HPP-indukovaná rachitída vedie k deformitám kostí a nízkemu vzrastu. V dospelom veku sa prejavuje bo-

lesťami kostí, osteomaláciou a častými fraktúrami. Fraktúry sú charakteristické atraumatickým mechanizmom a zlým hojením s nutnosťou reoperácií. Hlavným diagnostickým markerom je nízka hodnota ALP, avšak definitívna diagnóza je stanovená biochemickým a genetickým vyšetrením. Liečba osteoporózy je u pacientov s HPP obmedzená, pretože podávanie bisfosfonátov a nadmerných dávok vitamínu D vedie k exacerbácii prejavov ochorenia. V uvedenej práci sa venujeme 3 pacientkám s adultnou formou hypofosfatázie, klinickým priebehom ochorenia a vplyvom na kostnú hustotu, trabekulárne kostné skóre a parametre kosti stanovené pomocou vysoko-rozlišovacieho periférneho kvantitatívneho CT (HR-pQCT).

### VPLYV RASTOVÉHO HORMÓNU NA KVALITU KOSTI

M. Kužma<sup>1</sup>, I. Ságová<sup>2</sup>, D. Pávai<sup>3</sup>, P. Vaňuga<sup>3</sup>, P. Jackuliak<sup>1</sup>, Z. Killinger<sup>1</sup>, J. Payer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V. interná klinika, LF UK a UNB, Bratislava; <sup>2</sup>I. interná klinika, JLF UK a UN, Martin; <sup>3</sup>Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Lubochňa

Rastový hormón (RH) zvyšuje rast kosti prostredníctvom komplexných hormonálnych účinkov inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1). IGF-1, ktorý je produkovaný prevažne v pečeni, zvyšuje diferenciaciu prechondrocytov v epifýze kosti. RH a IGF-1 hrá kľúčovú úlohu v lineárnom raste kosti od narodenia po dospelosť a remodeláciu kosti ovplyvňuje počas celého života. Je známe, že pacienti s deficitom RH v dospelosti majú zníženú BMD a zvýšené riziko fraktúr. Viaceré práce preukázali pozitívny efekt podávania rastového hormónu na kvantitatívne kostné parametre, hlavne kostnú hustotu. V animálnych modeloch sa pomocou metód počítačovej tomografie potvrdila významne narušená kostná mikroarchitektonika u zvierat s deficitom RH a jej zlepšenie po substitúcii RH. Štúdie u ľudí síce nepreukázali zhoršenie kostnej kvality u pacientov s deficitom RH, avšak limitácie týchto prác nám nedovoľujú jednoznačne uzavrieť túto problematiku. V našej práci sme sa venovali vplyvu liečby RH na kostnú hustotu a kvalitu kosti stanovovanú pomocou trabekulárneho kostného skóre (TBS) s ohľadom na hladiny vitamínu D ako ko-faktora vo vplyve na kosť a zaznamenali sme pozitívny vplyv v oboch zložkách. Na druhej strane ani vplyv hypersekrecie RH a IGF-1 na kostné tkanivo a riziko fraktúr nebol doteraz dostatočne preskúmaný. Akromegália stimuluje kostný obrat, čo vedie k vzostupu osteomarkerov, pričom markery resorpcie vykazujú vyššie hodnoty. Pacienti s akromegáliou majú normálnu, alebo dokonca zvýšenú BMD, existujú však aj práce, kde bola pozorovaná nízka BMD u akromegalikov s hypogonadizmom, predovšetkým na lumbálnej chrbtici, pričom na krčku femuru bol tento efekt menej výrazný. Viaceré

štúdie dokumentovali vertebrálne fraktúry (VF) u 1/3 akromegalikov. Medzi rizikové faktory VF patrí hypogonadizmus, diabetes mellitus a predchádzajúca VF. Je známe, že riziko fraktúry nekoreluje s BMD, pričom akromegalici s VF majú výraznejšie narušenú trabekulárnu mikroštruktúru v porovnaní s pacientmi bez fraktúr. Vzhľadom na finančnú náročnosť je stanovenie kostnej štruktúry v klinickej praxi obmedzené, preto sa niektoré práce upriamujú na posúdenie rizika VF vo vzťahu ku TBS. V našom súbore sme zistili znížené hodnoty TBS u akromegalikov (predovšetkým s hypogonadizmom) oproti zdravým subjektom. Je zrejme, že kvalita kosti zohráva u oboch ochorení významnú úlohu.

### CHIRURGICKÉ ŘEŠENÍ PRIMÁRNÍ HYPERPARATYREÓZY

P. Libánský<sup>1</sup>, P. Broulík<sup>2</sup>, M. Fialová<sup>1</sup>, D. Myšíková<sup>1</sup>, R. Lischke<sup>1</sup>, J. Tvrdoň<sup>1</sup>, S. Adámek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>3. chirurgická klinika, 1. LF UK a FN Motol; <sup>2</sup>3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Primární hyperparatyreóza je onemocnění způsobené nadměrnou sekrecí parathormonu z jednoho, více nebo všech příštítných tělísek. Po stanovení jasné diagnózy primární hyperparatyreózy záleží úspěch operačního řešení na zkušenosti a úsudku chirurga. Principem operace je odstranit hyperfunkční patologické příštítné tělísko. Cílem je dosáhnout normální hladiny kalcia a definitivně vyléčit primární hyperparatyreózu. Přitom dochází ke zlepšení zdravotního stavu a vymizení, nebo alespoň snížení obtíží.

V posledních letech na III. chirurgické klinice, 1. LF UK a FN Motol je operováno pro diagnózu primární hyperparatyreózy 180 pacientů za rok. V souboru 1 289 pacientů převažovaly zřetelně ženy 1 107 (86 %) nad muži 182 (14 %), průměrný věk v tomto souboru byl 60 let. Z klinického obrazu mělo kostní syndrom 44,9 % pacientů, renální syndrom 29,5 % pacientů. Průměrná hladina celkového kalcia před operací byla 2,82 mmol/l. V části souboru byl stanovován peroperační intaktní parathormon (iPTH), průměrná hladina iPTH bezprostředně před operací byla 19,62 pmol/l (základní hodnota), průměrná hladina peroperačního iPTH (10 minut po odstranění patologicky změněného příštítného tělíška) byla 6,57 pmol/l, průměrný pokles iPTH byl o 66,5 %. Úspěch operace byl 98,5 % v části souboru bez měření peroperačního iPTH, úspěch operace s měřením peroperačního iPTH byl 99,1 %.

Ze souboru je zřejmé, že chirurgické řešení je účinné. Před operací je však nutné správně stanovit příčinu hyperkalcemie. U mnohých pacientů je způsobena primární hyperparatyreózou. V případě jasné stanovené diagnózy je indikována chirurgická léčba s odstraněním příčiny onemocnění.

## MUSKULOSKELETÁLNÍ SYSTÉM U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ SE ZÁNĚTLIVÝMI STŘEVNÍMI ONEMOCNĚNÍMI

K. Maratová, O. Hradský, J. Matysková, I. Čopová, O. Souček, Z. Šumník, J. Bronský

*Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha*

**Úvod:** Nízká kostní denzita (BMD) a zvýšená incidence fraktur patří mezi popsané extraintestinální komplikace pacientů se zánětlivými střevními onemocněními (IBD). Cílem předkládané studie bylo zhodnocení muskuloskeletálních funkcí a posouzení asociace mezi sérovou koncentrací 25-hydroxyvitamínu D (25-OHD) a svalovými funkcemi a parametry pevnosti kosti u dětí a adolescentů s IBD. Dále byla stanovována prevalence asymptomatických vertebrálních fraktur (VF) u těchto dětí.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 70 dětí s IBD (39 chlapců a 31 dívek) starších 6 let, medián věku byl 13,8 let. Volumetrická BMD a geometrické parametry kosti byly vyšetřovány prostřednictvím periferní kvantitativní počítačové tomografie na nedominantní tibii. Dynamické svalové funkce byly vyšetřeny pomocí mechanografie. VF byly hodnoceny za použití semi-kvantitativní standardizované metody podle Genanta. Rozdíly oproti normě byly testovány pomocí jednovýběrového t-testu.

**Výsledky:** Svalové funkce adjustované na tělesnou hmotnost se u dětí s IBD nelišily od referenční populace. Zaznamenána byla snížená trabekulární BMD (Z-skóre  $-1,6$ ;  $p < 0,001$ ) a širší kortikální kosti (Z-skóre  $-0,7$ ;  $p < 0,001$ ). Kortikální BMD (Z-skóre  $1,1$ ;  $p < 0,001$ ) byla naopak zvýšená. Asociace mezi 25-OHD a svalovými a denzitometrickými parametry nebyla prokázána. VF byla prokázána pouze u jednoho z našich pacientů.

**Závěr:** IBD diagnostikovaná v dětském věku ovlivňuje pevnost kostí, ale nikoliv svalové funkce. Tyto změny nejsou asociovány se sérovými koncentracemi 25-OHD. Laterogram páteře není u asymptomatických dětí s IBD indikován.

## LOWER LIMB DISCREPANCY AND KNEE DEFORMITY CORRECTION BY DRILLING EPIPHYSIODESIS – LONG TERM RESULTS

I. Mařík<sup>1</sup>, D. Zemková<sup>1,3</sup>, R. Myslivec<sup>1,4</sup>, A. Maříková<sup>1</sup>, S. Petrášová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus, Prague; <sup>2</sup>Faculty of Health Care Studies, West Bohemia University, Pilsen; <sup>3</sup>Dept. of Paediatrics, University Hospital Motol, Prague; <sup>4</sup>Orthopaedic and Traumatology Department, Hospital Píbram

**Introduction:** The aim of our contribution is to summarize and generalize our long-term experience with treatment of lower extremities length discrepancy (LELD) and angular deformities correction by a me-

thod of epiphysiodesis in children with acquired and genetic bone disorders. Disruption of growth plate gives building of the bone bridge (partial or total) and the premature termination of growth of the long bone. Length discrepancy is corrected by continuing growth of the shorter side. Hemi-epiphysiodesis (HE) is used for valgosity and/or varosity correction. Accurate prediction of remaining growth of the physis and the right timing of epiphysiodesis are decisive for both equalization of the extremities and angular deformity correction.

**Methods and Patients:** Already twenty years we use modified Macnicol's technique of drilling epiphysiodesis (Macnicol et al 1992). Prediction method combines auxology, anthropometry and radiology using remaining growth prediction of the lower extremities by Anderson, Green, Messner (1963) and bone age by Greulich Pyle (1959) and Tanner Whitehouse 3 (Tanner, Healy et al. 2001).

**Firstly,** we evaluate the results of surgery of 42 children with LELD including congenital limb defects, bone dysplasias, vascular anomalies, consequence of inflammation, injury of growth plates and/or result of neurologic diseases. The **second group** contains 23 patients with axial knee deformities. It consists from 15 patients with idiopathic deformities and 8 patients with bone dysplasias and/or dysostoses.

**Results: 1<sup>st</sup> group:** Average predicted abbreviation in our group was 2.7 cm (1.5–7 cm), final shortening was  $0.8 \pm 0.6$  cm (0–2.5 cm). The reason of insufficient correction was late indication of surgery. Improvement of the prediction method and earlier indication of surgery gives better results (2005–2015). 25 patients had predicted discrepancy lower or equal 2.5 cm. The LELD 2 cm must be solved by epiphysiodesis at the bone age 12.3–12.5 years in girls and 14.2–14.4 in boys.

**2<sup>nd</sup> group:** The results of hemi-epiphysiodesis were excellent in patients with normal growth dynamics. Predicted remaining growth was  $1.6 \pm 0.5$  cm, tibiofemoral angle changed by  $7.1 \pm 3.5$  °. In patients with bone dysplasias the prediction of the remaining growth is difficult. Hemi-epiphysiodesis gives good results treating valgosity but the the results of varosity treatment were insufficient.

**Conclusions:** The drilling epiphysiodesis is a minimally-invasive safe method of choice for both correction of LELD (from 2 to 6 cm) and correction the around knee deformities (knock knees or bow legs) in growth period. We proved that the remaining growth data by Anderson, Green and Messner (1963) are enough precise for the Czech population. Individual follow-up of growth from the beginning of puberty is emphasized. In the right time indicated HE results to excellent correction of tibio-femoral angle. Worse results were gained in patients with difficult prediction of remaining growth (severe bone dysplasias and varosity).

*Keywords: lower extremities length discrepancy, knee deformity, genetic skeletal disorders treatment, drilling epiphysiodesis, remaining growth prediction*

## NOVÝ PACIENTSKY ORIENTOVANÝ DOTAZNÍK ZAMERANÝ NA RIZIKO NEDOSTATKU VITAMÍNU D (D-PRO) U REUMATOIDNEJ ARTRITÍDY – VÝSLEDKY PRVEJ EURÓPSKEJ MULTICENTRICKEJ ŠTÚDIE

P. Masaryk

NURCH, Piešťany

Mnohé klinické aj experimentálne dáta poskytujú veľké množstvo dôkazov, že nedostatok vitamínu D môže byť dôležitým environmentálnym rizikovým faktorom vzniku viacerých autoimunitných ochorení, vrátane reumatoidnej artritídy (RA).

Nie je neobvyklé, že pacienti s RA majú „tiché“ príznaky nedostatku vitamínu D (vystupňovaná bolesť, svalová slabosť, zmeny v raste vlasov a nechťov, zmeny nálady a pod.), ktoré nemusia patriť k samotnej RA. Zachytiť takéto príznaky samotným pacientom je cieľom dotazníka D-PRO (Vitamin D – Patient oriented Outcomes). Tento dotazník pozostáva z troch domén: SRS (Symptom Risk Score), HRS (Habitus Risk Score) a GRS (Global Risk Score).

**Cieľom štúdie** bolo stanoviť hladiny vitamínu D (25-OH D) vo veľkom súbore pacientov s RA z rôznych krajín Európy a analyzovať jeho vzťah k aktivite choroby dĺžke trvania, disabilite a kvalite života a validovať patientsky orientovaný dotazník D-PRO. Štúdia bola podporovaná EULAR (No CLIO64).

**Metody:** Do štúdie bolo zaradených 625 pacientov s RA (priemerný vek  $55 \pm 11$  r) s trvaním RA  $11 \pm 9$  rokov a 276 zdravých kontrol z 13 európskych krajín, vrátane Slovenska (NURCH, Piešťany). Krvné vzorky na vyšetrenie hladiny 25-OH D boli odobraté v zime 2014 a centrálné analyzované imunoassayom (DiaSorin). Popri osobnej, liekovej a anamnéze choroby pacienti vyplnili aj tri dotazníky: RAID (Rheumatoid Arthritis Impact Diseases score), HAQ (Health Assessment Questionnaire) a D-PRO. Súčasne bol stanovený aj CRP.

**Výsledky:** Priemerná koncentrácia 25-OH D u pacientov s RA ( $17,62 \pm 9,76$  ng/ml) bola signifikantne nižšia ako u zdravých kontrol ( $18,95 \pm 9,45$  ng/ml). Štatisticky významné boli aj rozdiely medzi niektorými jednotlivými krajinami. Deficit vitamínu D ( $< 20$  ng/ml) bol nájdený u 66 % pacientov RA, závažný deficit ( $< 10$  ng/ml) takmer u 25 % a len 6 % malo normálne koncentrácie (medzi 30 and 50 ng/ml). Negatívna korelácia bola nájdená medzi 25-OH D a DAS28-CRP ( $p < 0,001$ ), RAID ( $p = 0,05$ ) a HAQ ( $p = 0,04$ ). Podobne aj medzi 25-OH a D a jednotlivými doménami D-PRO: SRS ( $p = 0,04$ ), HRS ( $p = 0,02$ ) a GRS ( $p = 0,02$ ).

**Záver:** Táto prvá európska multicentrická štúdia pridáva ďalší dôkaz, že nedostatok vitamínu D je u pa-

cientov s RA veľmi častý, s významnými rozdielmi medzi jednotlivými krajinami a negatívne koreluje s klinimetrickými indexami aktivity ochorenia a kvality života.

## VYUŽITÍ KMENOVÝCH BUNĚK U DEGENERATIVNÍCH ONEMOCNĚNÍ KOSTÍ A CHRUPAVEK

J. Michálek, Z. Dudášová

International Consortium for Cell Therapy and Immunotherapy a klinika Cellthera, Brno

Degenerativní onemocnění kostí a chrupavek postihují více než 50 % osob starších 50 let. Ve věkové kategorii nad 70 let je navíc velmi často přítomná komorbidita, spojená s nadměrným užíváním léčivých přípravků s obsahem fluoru, které zvyšují toxicitu a bolestivost celého pohybového aparátu. Pro některé pacienty s degenerativní osteoartrózou může být řešením totální endoprotéza, avšak z dlouhodobého hlediska toto řešení přináší uvolňování těžkých kovů do krve – metalózu a zvýšené riziko nádorových onemocnění. Metalóza může působit kardiotoxicitu, neurotoxicitu a nefrotoxicitu, ohluchnutí a oslepnutí. Řešením u indikovaných pacientů s degenerativním onemocněním kostí a kloubů může být využití hojivého potenciálu autologních kmenových buněk, čerstvě izolovaných ze stromální vaskulární frakce (SVF) tukové a pojivové tkáně. V souboru 1 128 pacientů ve věku 19–94 let, sledovaných po dobu 12–56 měsíců s degenerativní osteoartrózou stupně 2–4, jsme pozorovali po jednorázovém podání autologních buněk SVF statisticky významné zlepšení v parametrech bolest, týdenní spotřeba analgetik, kulhání, ztuhlost kloubu a rozsah pohybu kloubu. Výhodou podání buněk SVF je také minimální invazivita procedury, která je zcela bezpečná, bez rizika vzniku infekčních komplikací, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, které se vyskytují při standardní operaci totální endoprotézy, zejména u komorbidních pacientů. Aplikace buněk SVF je prováděna ambulantně, nevede k invalidizaci pacienta. Pacientům se výrazně zlepšuje mobilita ošetřených kloubů a pohybového aparátu a rychle se navrací k běžným fyzickým aktivitám bez nutnosti dlouhodobé rehabilitace. Podání kmenových buněk z vlastní tukové a pojivové tkáně tak významně a dlouhodobě zlepšuje kvalitu života.

*Tato práce byla podpořena grantem International Consortium for Cell Therapy and Immunotherapy (www.iccti.eu) a Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy č. CZ.1.07/2.3.00/20.0012.*

## DENZITA KOSTNÍHO MINERÁLU, INDEX KOSTNÍ MIKROARCHITEKTURY (TBS), TĚLES-

## NÉ SLOŽENÍ A KOSTNÍ REMODELACE: DLOUHODOBÉ ZMĚNY U POSTMENOPAUZÁLNÍCH ŽEN S KARCINOMEM PRSU LÉČENÝCH INHIBITORY AROMATÁZY

D. Michalská<sup>1</sup>, M. Zimovjanová<sup>2</sup>, M. Rašková<sup>1</sup>, L. Petruželka<sup>2</sup>, I. Palatková<sup>1</sup>, V. Zikán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>3. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze; <sup>2</sup>Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Inhibitory aromatázy (AI) jsou standardem léčby u většiny postmenopauzálních žen s karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými receptory. Nicméně, mezi nežádoucí účinky dlouhodobé léčby AI patří rozvoj osteoporózy a zlomeniny. Cílem naší studie bylo zhodnotit, zda změny biochemických markerů kostní remodelace (N-terminální propeptid prokolagenu typu I; PINP a C-telopeptid kolagenu typu I, CTX) během prvních 6 měsíců léčby AI asociují se změnami BMD a TBS (Trabecular Bone Score) během 36 měsíců léčby AI. Navíc byly hodnoceny změny tělesného složení (množství a distribuce svalové a tukové tkáně). Naše výsledky svědčí pro významné zvýšení markeru kostní resorpce CTX již v průběhu prvních 6 měsíců léčby AI a signifikantní pokles BMD za 36 měsíců léčby. V současné době probíhá zpracování dat a hodnocení TBS a tělesného složení. První výsledky budou k dispozici během srpna 2017. Včasná identifikace žen s vyšším rizikem úbytku BMD nebo poklesu parametru TBS umožní cílené posílení preventivních opatření a účinné snížení rizika zlomenin.

## KOMPLEXNÍ PÉČE O GERIATRICKÉ PACIENTY PO FRAKTUŘE PROXIMÁLNÍHO FEMURU V TERÉNU OSTEOPORÓZY NA LŮŽKÁCH CENTRA NÁSLEDNÉ PÉČE FN MOTOL

M. Nováková

Centrum následné péče, FN Motol

Osteoporóza není jediným rizikovým faktorem úrazů u seniorů. Patří však do skupiny ovlivnitelných rizik. Pokud bude s rizikem vzniku osteoporózy počítáno včas, budou i opatření, která zamezí rozvoji choroby a jejím dalším následkům minimalizována.

Úraz u seniora může vést k závažnému poranění, ztrátě soběstačnosti nemocného, imobilizaci a nezřídkou i k smrti. Podceňovat nelze ani psychický dopad, depresi, strach z dalších pádů, které mohou způsobit omezení fyzické aktivity a zhoršovat soběstačnost.

Osteoporóza je vysoce frekventní onemocnění s alarmující morbiditou a mortalitou v důsledku fraktur. Proto je kladen důraz na aktivní vyhledávání osob zatížených rizikem vzniku osteoporózy a na její prevenci. Příslibem do budoucna v léčbě osteoporózy je farmakogenetika. Genotypizace umožní nejen identifikovat jedince disponované k osteoporotickým frakturám, ale i predikovat odpověď kosti na antiosteoporotickou léčbu i riziko jejích vedlejších účinků.

Zlomenina proximálního femuru je nejzávažnější ze všech osteoporotických zlomenin a její výskyt v seniorském věku exponenciálně stoupá. Pacientů s osteoporózou a jejími komplikacemi bude do budoucna přibývat. Nárůst bude způsoben jednak prodloužením průměrné délky života, dále také špatným životním stylem, negativními vlivy životního prostředí, část padá i na úkor nedostatečné diagnostiky a léčby osteoporózy.

Fraktury proximálního femuru dnes představují většinou vitální indikaci k operačnímu řešení, konečný výsledek však nezávisí jen na operační léčbě, ale velmi významně i na další komplexní následné péči o seniory. Svědčí pro to i fakt, že většina závažných komplikací, které mohou vést k úmrtí pacienta, či úplné ztrátě soběstačnosti, nevznikne na operačním sále, ani v časném pooperačním období, ale v následujících dnech a týdnech.

Je třeba si uvědomit, že průměrný věk pacientů se zlomeninou proximálního femuru je dle literatury 78 let, což přibližně odpovídá průměrnému věku života v České republice. Nelze tedy očekávat, že pomocí farmak lze výrazným způsobem zlepšit kvalitu, a tedy i mechanickou odolnost skeletu těchto pacientů. Navíc zcela mimo pozornost a péči zůstává kvalita svalové tkáně, funkční stav CNS, závažná onemocnění apod. Prevence zlomenin proximálního femuru a osteoporotických zlomenin vůbec musí být tedy komplexní. To znamená dlouhodobé ovlivnění způsobu života seniorů, zejména jejich fyzické a duševní aktivity. Jde o celospolečenský přístup k problematice stáří.

## METABOLICKÉ OSTEOPATIE U PACIENTŮ S MALABSORPČNÍM SYNDROMEM

I. Palatková, V. Zikán

3. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Malabsorpční syndrom vede ke změnám metabolismu kostní tkáně s úbytkem kostní hmoty a/nebo poruše kostní mineralizace. Na gastrointestinální onemocnění v dospělém věku se často zapomíná jako na významnou příčinu osteoporózy nebo osteomalacie. Uvádíme kazuistiku pacienta s hypokalcemickou osteomalacií, jejíž příčinou byla nepoznaná celiakie a diskutujeme patologické změny kostní tkáně u dalších gastrointestinálních chorob s malabsorpčními.

*Klíčová slova:* celiakie, malabsorpční syndrom, osteomalacie, osteoporóza

## KONCEPCE OBORU KLINICKÉ OSTEOLIE V ČR A ATESTAČNÍ PŘÍPRAVA

V. Palička, R. Pikner, J. Rosa, P. Kasalický a výbor SMOS

Osteocentrum, FN Hradec Králové, Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

Výbor SMOS překládá svým členům a dalším zainteresovaným odborníkům v klinické osteologii návrh nové koncepce a atestačního vzdělávání v oboru. Jde o teprve 2. navrženou koncepci oboru (první je z roku 1995). Je zřejmé, že nová koncepce je nezbytná, stejně jako její pravidelná aktualizace. Současně s novým zákonem o vzdělávání lékařů je připravena změna způsobu, rozsahu přípravy k atestaci z klinické osteologie. Tato změna reflektuje především reálnou potřebu kontinuálního vedení školitelem a snižuje časové nároky prezenčního pobytu na akreditovaných pracovištích. Rozšiřuje významně i počet základních oborů, jejichž specialisté mohou atestační přípravu v klinické osteologii absolvovat.

### DXA A ÚPRAVA KÓDU A VYKAZOVÁNÍ

R. Pikner, P. Kasalický, V. Palička

*Společnost pro metabolická onemocnění skeletu, ČLS JEP*

V roce 2017 na základě opakovaného požadavku ze strany VZP došlo k úpravě kalkulačního listu denzitometrického kódu. Cílem prezentace je seznámit s aktuálním návrhem úpravy kódu 89 312 Dvoufotonová denzitometrie. Tento návrh však dosud nebyl schválen a jeho účinnost může být nejdříve od 1. 1. 2018. Základní zásady jsou, že nositelskou odborností bude odbornost 110 – klinická osteologie a sdílejícími stejně jako dosud 101, 104 a nově 809. Cena přístroje v kalkulačním listu klesla na 1 500 000 Kč s dobou životnosti 10 let, omezení vykazování bude 3 výkony (lokality) 1× ročně, naopak došlo k navýšení ceny práce lékaře a nově i obsluhujícího personálu. Proti původnímu návrhu VZP (pokles o 50 %) a současnému bodovému hodnocení jde o kompromisní, logické řešení s poklesem bodového ohodnocení o cca 25 %. V prezentaci budou vysvětleny navržené změny a jejich dopady na praxi.

### SOUČASNÝ POHLED NA LÉČBU OSTEOGENESIS IMPERFECTA U DOSPĚLÝCH

I. Raška, D. Michalská, M. Rašková, I. Palatková, V. Zikán

*III. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze*

Osteogenesis imperfecta (OI) je nejčastější genetiky podmíněné onemocnění, spojené se zlomeninami kostí. Z 85–95 % případů OI se jedná o defekty spojené s kolagenem typu 1, které se dědí autosomálně dominantním způsobem a jsou způsobeny mutacemi genů COL1A1 a COL1A2. To vede ke kvantitativnímu, či kvalitativnímu postižení kolagenu typu 1.

V posledním desetiletí byly popsány defekty v několika dalších proteinech, které se podílejí na normální funkci kolagenu. Charakteristickým znakem OI je pře-

devším zvýšená lomivost kostí, i když mohou být negativně postihnuty i jiné tkáně či orgány.

Bisfosfonáty (BP) jsou nejčastěji užívané léky, které příznivě zvyšují kostní denzitu (BMD) a snižují výskyt zlomenin, především u dětských pacientů s OI. Účinek BP u dospělých pacientů s OI ovlivňuje hlavně BMD, ale při jejich dlouhodobém působení může narůstat riziko atypických zlomenin femuru. V tomto sdělení bychom rádi přehledně sdělili současný pohled na léčbu OI u dospělých pacientů.

### MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS

Ian R. Reid

*University of Auckland, New Zealand*

Progressive increases in life expectancy have resulted in a steady climb in low trauma fractures among the elderly. Maintaining BMI > 20 is an important community-wide measure for fracture prevention, along with smoking cessation and regular safe exercise. Calcium requirements are usually best met from a balanced diet, but low-dose vitamin D replacement is important for osteomalacia prevention in those with inadequate sunlight exposure (e.g. the frail elderly, veiled women). Falls prevention is an important component of fracture prevention. Fracture risk can be estimated from clinical risk factors and bone density, and a formal assessment is indicated in most women in their early sixties, earlier in those with specific risk factors. A 10-year hip fracture risk > 3 % is an arbitrary but widely used threshold for pharmaceutical intervention. Bisphosphonates remain the most widely used pharmaceuticals, with denosumab, teriparatide, and agents acting on the estrogen receptor also having roles. The combination of teriparatide with anti-resorptives significantly increases effects on BMD, and new anabolic agents (abaloparatide, romosozumab) are also very promising in this regard. However, whether or not these new agents and combinations of existing therapies improve efficacy of fracture prevention remains to be determined. Learning how to most effectively use the growing range of agents for osteoporosis treatment remains a major challenge and opportunity.

### LÉČBA OSTEOPORÓZY U MUŽŮ

J. Rosa

*Affidea, Praha*

Cílem léčby osteoporózy je snížení rizika zlomenin.

**Režimová opatření:** V návaznosti na identifikaci a případné odstranění ovlivnitelných příčin osteoporózy a před zahájením její účinné farmakoterapie by měla být přijata režimová opatření. Ta zahrnují kvalitní výživu, přísun vápníku do celkového denního příjmu 1 000–1 500 mg, dostatečnou fyzickou aktivitu a cvi-

čení, snížení příjmu alkoholu u jedinců s příjmem 3 a více jednotek denně, vynechání kouření, suplementaci vitamínem D na cílové hodnoty 25(OH)D 75 nmol/l, odstranění rizikových faktorů domácího prostředí a eliminaci rizikových aktivit.

Účinnost a bezpečnost léčby osteoporózy je u mužů zdokumentována podstatně méně než u postmenopauzálních žen. Účinnost je většinou odvozována od obdobného ovlivnění náhradních markerů účinnosti – denzity kostního minerálu (BMD) a markerů kostní remodelace (BTM) – jako v populaci postmenopauzálních žen, v nichž bylo prokázáno snížení incidence zlomenin.

**Antiresorpční léčba:** Vedle efektů na BMD a BTM vede p.o. aplikace alendronátu a risedronátu i i. v. léčba kyselinou zoledronovou ve srovnání s kontrolními skupinami také ke snížení rizika zlomenin obratlových těl. Podávání ibandronátu a ranelátu stroncia je spojeno s příznivým ovlivněním náhradních markerů účinnosti, vliv na incidenci fraktur nebyl prokazován. Aplikace denosumabu je spjata s účinností na BMD i BTM a u pacientů se sekundárním hypogonadismem i se snížením incidence zlomenin.

**Osteoanabolická léčba:** Obdobně jako u postmenopauzálních žen vede aplikace osteoanabolického teriparaidu k rychlému nárůstu markerů kostní novotvorby i k vzestupu BMD a léčba je spojena s nižším výskytem středně těžkých a těžkých zlomenin obratlů.

**Další léky:** Terapeutická aplikace androgenů by měla být vyhrazena pacientům s klinicky manifestním hypogonadismem.

Reálná dostupnost farmakoterapie osteoporózy je u českých mužů relativně nízká. Z více než jednoho sta tisíc mužů s denzitometricky diagnostikovanou osteoporózou dostává antiresorpční nebo osteoanabolickou léčbu osteoporózy jen zhruba dvanáct procent. Muž s osteoporózou ve srovnání s osteoporotickou ženou má tudíž jen poloviční pravděpodobnost, že se mu dostane léčby.

## MONITORING ÚČINNOSTI LÉČBY OSTEOPORÓZY A SELHÁNÍ LÉČBY

J. Rosa, V. Palička, P. Horák, K. Pavelka, R. Pikner, F. Šenk, V. Vyskočil

*Pracovní skupina výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS)*

Cílem léčby osteoporózy je snížení rizika zlomeniny. Vliv na riziko zlomenin lze spolehlivě monitorovat v rámci randomizovaných kontrolovaných klinických studií, méně přesně i longitudinálním sledováním velkých souborů léčených pacientů. Na individuální úrovni se musíme spoléhat na náhradní markery účinnosti, jejichž vývoj při léčbě prokazatelně koreluje se snížením rizika zlomeniny, a které jsou zároveň široce dostupné.

Všechny antiosteoporotické léky riziko zlomenin snižují, ale zcela jej neeliminují. Jedna nová osteoporotická fraktura, prodělaná během léčby nemusí nutně znamenat selhání léčby. Stejně jako nepřítomnost nové zlomeniny automaticky neznamená, že léčba je účinná. Protože antiresorpční léčba v řadě klinických studií snižuje riziko vícečetných zlomenin o 80–90 %, výskyt dvou a více osteoporotických zlomenin znamená podstatně vyšší pravděpodobnost, že jde o nedostatečně účinnou léčbu.

Vzestup denzity kostního minerálu (BMD) je u většiny antiresorpčních preparátů spjat se snížením rizika zlomeniny. Síla asociace však záleží na antiresorpční potenci konkrétního preparátu, druhu denzitometrické oblasti zájmu a typu hodnocené zlomeniny. Asociace změny BMD krčku femuru a snížení rizika zlomeniny obratle při léčbě raloxifenem je velice volná (změna BMD bederní páteře je naprosto nepřínosná) a BMD není vhodným nástrojem monitoringu léčby osteoporózy tímto preparátem. Naproti tomu při léčbě denosumabem je pokles rizika nevertebrální zlomeniny těsně spjat se vzestupem BMD krčku kosti stehenní, což umožňuje konstatovat, že vzestup BMD této oblasti je indikátorem účinnosti této léčby i na individuální úrovni. Obecným problémem BMD, jako nástroje monitoringu účinnosti antiresorpční léčby osteoporózy, je skutečnost, že nejmenší významná změna (LSC) při sériovém měření je zpravidla stejná nebo větší než předpokládaná změna BMD po cca roční léčbě. Pokles markerů kostní remodelace (BTM) zpravidla indikuje snížení rizika zlomenin, i když ani zde nemusí jít vždy o lineární závislost. Problémem nebývá nemožnost dosáhnout změny vyšší než LSC, ale spíše chybějící standardizace BTM a velká preanalytická chybovost metody. I zde však dochází k určitému posunu, jehož výstupem je např. doporučení IOF a IFCC jako markeru kostní novotvorby PINP a jako markeru kostní resorpce CTX (Morris et al., Clin Chim Acta 2016). Panuje shoda, že ideálním parametrem účinnosti léčby osteoanabolickým teriparaidem je vzestup PINP, stanovený už po 3–6 měsících léčby.

Řada studií z reálné praxe postulovala pracovní kritéria účinnosti/neúčinnosti léčby, ale systematicky se tomuto problému věnovala až Mezinárodní nadace pro osteoporózu (IOF) ve své publikaci z roku 2012 (Diez-Perez et al. Osteoporos Int 2012). Podle IOF lze změnu léčby doporučit, pokud po alespoň 12měsíční léčbě nastane jeden z následujících 3 scénářů: 1) 2 a více nových osteoporotických zlomenin; 2) 1 nová osteoporotická zlomenina a jedno z následujících: pokles BMD o více než LSC, nebo pokles BTM méně než o LSC; 3) pokles BMD o více než LSC a zároveň pokles BTM méně než o LSC. Je-li pacient nedostatečně léčen perorálním antiresorpčním preparátem, měl by být vyzkoušen potentnější preparát z téže lékové skupiny. Po selhání vysoce účinného orálně aplikovaného antiresorpčního preparátu přichází v úvahu změna na parenterální antiresorptivum. Při jeho selhání je na

místě zvážit aplikaci léku s osteoanabolickým účinkem.

Pracovní skupina SMOS s přihlédnutím k výše uvedeným skutečnostem doporučuje zvážit změnu léčby osteoporózy při výskytu nové osteoporotické zlomeniny (především vícečetné), nebo nedostatečné odpovědi BMD, nebo nedostatečné odpovědi BTM na stávající léčbu. Ponechání většího prostoru klinickému zhodnocení individuálního pacienta je podloženo zkušenostmi z dlouhodobé antiresorpční léčby osteoporózy, v jejíž pozdějších fázích se měřitelný efekt snižuje a zároveň se může více uplatňovat tlak silných rizikových faktorů poklesu BMD/fraktur. Velký důraz je však kladen na správnost provádění měření BMD a stanovení BTM.

## VITAMÍNY A METABOLISMUS KOSTI

J. Rosa

*Affidea, Praha*

Poznatky o roli látek, které jsou pro tělo nezbytné, ale organismus je není schopen sám syntetizovat, tj. vitamínů, pro kostní metabolismus se pomalu, ale soustavně rozšiřují. Z vitamínů, které jsou pro normální složení a funkci kostní hmoty nezbytné, lze uvést především vitamín D a vitamín K. Žádoucí je adekvátní saturace vitamínem C. Vitamín A v nadbytku může naopak kostní hmotu ovlivňovat negativně.

**Vitamín D** není *sensu stricto* vitamínem v tom smyslu, že 7-dehydrocholesterol, přítomný v epidermis, se vlivem UV záření transformuje na prekurzory vitamínu D, které už orgánové systémy přemění na vlastní účinné aktivní metabolity. V případě nedostatečného oslnění lze vitamín D přijímat v určitých potravinách či preparátech. Zařazení mezi vitamíny je sporné i z toho důvodu, že aktivní metabolity ovlivňují vzdálené orgánové systémy, a mají proto v podstatě hormonální povahu (souhrnně proto bývají označovány jako D-hormon). Hlavní funkce vitamínu D v metabolismu kosti spočívá ve facilitaci intestinální absorpce vápníku a regulaci mineralizace nově tvořené kostní hmoty. Vyjádřený deficit, v našich podmínkách již extrémně vzácný, se manifestuje v dětském věku jako křivice, resp. v dospělosti jako osteomalacie. V posledních letech se ukazuje, že až epidemický charakter má v populaci v civilizovaných zemích nedostatečná saturace vitamínem D (v anglosaské literatuře označovaná poněkud nešťastně jako *vitamin D insufficiency*), která sice nevede ke známkám klinického deficitu, ale prostřednictvím chronické sekundární hyperparatyreózy se podílí na rozvoji senilní osteoporózy. Histologicky bývají i u pacientů se sekundární hyperparatyreózou ovšem prokazovány poruchy mineralizace osteoidu.

**Vitamín K** se vyskytuje ve formě rostlinného vitamínu K1 (fylochinon) a bakteriemi produkovaného vitamínu K2 (menachinon). Biologická účinnost jedné z forem vitamínu K2, označované jako MK-7 (podle

počtu isoprenylových skupin v molekule menachinonu) je až 17× vyšší než účinnost vitamínu K1. Množství vitamínu K v běžné potravě zcela postačuje k syntéze kolagulačních faktorů. Pro další významnou funkci, kterou je karboxylace Gla proteinů (např. osteokalcinu), je však běžný dietní příjem vitamínu K nedostatečný. Deficit vitamínu K bývá spojován s osteoporózou i zvýšeným rizikem zlomeniny proximálního femuru. Naopak suplementace vitamínem K2 vede k vzestupu denzity kostního minerálu a pravděpodobně i k poklesu rizika zlomenin. Část těchto účinků může mít příčinu v pozitivním ovlivnění funkce osteoblastů vitamínem K2. Dalším K-dependentním proteinem je matrix Gla protein (MGP), významný inhibitor kalcifikace měkkých tkání. Suplementace vitamínem K2 je spojována s nižším výskytem kardiovaskulárních příhod, které mohou mít souvislost s kalcifikacemi aterosklerotických plátů.

Studie konzistentně ukazují, že vyšší příjem ovoce a zeleniny má pozitivní vliv na stav kostní hmoty. Kyslíkové radikály se mohou podílet na rozvoji procesu kostní resorpce a přirozené antioxidanty jako **vitamín C** snižují úroveň oxidativního stresu. Kostní hmota je z více než 90 % tvořena kolagenními proteiny, přičemž vitamín C je esenciálním kofaktorem syntézy hydroxyprolinu a hydroxylysinu. Experimentálně navozený deficit vitamínu C u zvířat má negativní dopad na kostní hmotu, chrupavku a další pojivové tkáně. Řada klinických studií ukázala protektivní efekt vitamínu C na kostní hmotu, některé i na snížení rizika zlomenin, především u starších mužů a zvláště kuřáků.

**Vitamín A** je souhrnným označením molekul vykazujících retinoidní aktivitu. Z biologického hlediska je nejvýznamnější kyselina retinová, vznikající z vitamínu A v řadě buněčných typů, vč. osteoblastů, osteoklastů a chondrocytů. Působení kyseliny retinové může být bimodální. Z hlediska kostního metabolismu je podstatné, že kyselina retinová v nadbytku (dávky nad 3000 IU denně) vede k zvýšení osteoklastické resorpce kosti, rozvoji osteoporózy a zlomeninám ve starší populaci.

## OSTEOPORÓZA U TRANSSEXUÁLNÍCH PACIENTŮ – HODNOTÍME JEJICH DENZITOMETRICKÉ A LABORATORNÍ NÁLEZY SPRÁVNĚ?

P. Řehořková

*Endokrinologie, Hradec Králové*

Jen část transgender osob, jejichž pohlavní identita je odlišná od té, která jim byla při narození, se rozhodne pro fyzickou změnu pohlaví. Hormonální terapie a adnexektomie/orchidektomie mění i jejich tělesné složení a kostní metabolismus. Riziko vývoje osteoporózy je u těchto pacientů široce variabilní, ovlivněné dosažením kostní zralosti, věku odpovídajícím úbytkem kostní hmoty, compliancí při užívání cross-sex hormonální léčby a dalšími obecně dolože-

nými rizikovými faktory s vazbou především na fyzickou aktivitu. Převažují pacienti se změnou FtM, u nichž před ovariectomií při terapii testosteronem pravděpodobně nedochází k úbytku kostní hmoty, po ovariectomii je pak k její prevenci nezbytná dostatečně vysoká hladina testosteronu. Při změně MtF androgenní blokáda a terapie estrogeny může vést ještě před orchidektomií, dokonce k mírnému vzestupu BMD, po ní je však opět nezbytná k jejímu udržení vysoká dávka estrogeneru. Mimo správně nastavenou hormonální terapii by měli být pacienti suplementováni kalcium a vitamínem D, doporučujeme dostatečnou fyzickou aktivitu a v přítomnosti dalších rizikových faktorů nebo při kontraindikaci hormonální substituce preventivní antiresorpční terapii. Před zahájením hormonální terapie je pak u obou skupin vhodné provedení denzitometrického vyšetření se zhodnocením ostatních rizikových faktorů vývoje osteoporózy. Denzitometrie, stejně jako laboratorní metody, má však referenční databázi odlišnou pro obě pohlaví a všechny nástroje k určení rizika vzniku osteoporotické fraktury, včetně FRAX, využívají T-skóre dle pohlaví vyšetřovaného jedince. Možné řešení, kterým je provedení dvojího denzitometrického hodnocení, podle databáze pro pohlaví původní a aktuální, zůstává k diskusi.

**Závěr:** K transgender pacientům, kteří podstupují léčbu, vedoucí ke změně pohlaví, je vhodné při hodnocení v rámci referenčních mezí laboratorního a denzitometrického vyšetření přistupovat individuálně. Obecná doporučení především k jejich denzitometrickému vyšetření jsou však vhodná.

## BIOLÓGIA KOSTNÉHO HOJENIA A JEJ KLINICKÉ APLIKÁCIE

T. Ševčík<sup>1</sup>, R. Totkovič<sup>2</sup>, S. Tomková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika muskuloskeletárnej a športovej medicíny, Nemocnica Košice-Šaca; <sup>2</sup>Klinika muskuloskeletárnej a športovej medicíny, Nemocnica Košice-Šaca Osteocentrum, Nemocnica Košice-Šaca

Počas posledných dvoch dekád došlo k výraznému progresu v pochopení hojenia zlomenín. Ako vieme, kosť sa ako jedno z mála tkanív hojí bez vytvorenia fibróznej jazvy. Napriek výraznej regeneračnej kapacite kostného tkaniva, dochádza občas k zlyhaniu biologických procesov a dojde k zhojeniu zlomenín v nevhovujúcom postavení, spomalenému kostnému hojeniu a vzniku pseudoartróz. Rôzne výskumy na humánných aj zvieracích tkanivách priniesli poznatky, ktoré optimalizujú hojenie kostí a znižujú riziko vzniku pseudoartróz. Pomáhajú nám k pochopeniu hojenia z rôznych perspektív, histologickej, biochemickej, biomechanickej. V práci prezentujú autori jednotlivé možnosti ovplyvnenia kostného hojenia a zároveň prehľad jednotlivých kazuistík problematického kostného hojenia po ortopedických operáciách.

## DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA OSTEOPORÓZY PŘI MUSKULOSKELETÁLNÍCH ONEMOCNĚNÍCH U MUŽŮ

J. Štěpán

Revmatologický ústav, Praha

Některou ze zlomenin utrpí za rok 1,6 % českých mužů. Incidence všech typů zlomenin narůstá s věkem. Jeden z pěti padesátiletých mužů prodělá během dalšího života nízkotraumatickou zlomeninu. Muže postihuje každá třetí zlomenina proximálního femuru. Po zlomenině v oblasti kyčle má pouze 20 % mužů uchovánu původní nezávislost na dopomoci. Polovina všech mužů po zlomenině v oblasti kyčle odchází do domovů dlouhodobé péče. Osteoporotické zlomeniny proximálního femuru i obratlů jsou asociovány se zvýšeným rizikem úmrtí v dalších 5–10 letech. Klinická diagnóza osteoporózy má vycházet z anamnézy a klinického vyšetření, doplněného hodnocením výsledku DXA, radiologického vyšetření (zejména morfometrie obratlů) a laboratorního vyšetření. Osteodenzitometrická kategorie stupně poklesu BMD (g/cm<sup>2</sup>) se stanoví pomocí DXA v bederní páteři nebo v proximálním femuru, případně v oblasti distálního radiu. Ve věku ≥ 50 let má BMD v osteodenzitometrické kategorii osteoporózy (T-skóre ≥ -2,5) kolem 6,6 % českých mužů. Prevalence osteopenie (BMD v rozmezí -1 až -2,5 SD) a osteoporózy se významně liší, použije-li se referenční databáze pro ženy nebo pro muže. Doporučeným referenčním standardem pro výpočet T-skóre u mužů je databáze pro zdravé ženy kavkazské rasy ve věkovém rozmezí 20–29 let (NHANES III). Osteodenzitometrickou kategorii BMD nelze zaměnit za klinickou diagnózu osteoporózy, ani ji užít k určení intervenčního prahu. Poklesem BMD lze vysvětlit jen čtyřnásobek nárůstu rizika zlomeniny proximálního femuru mezi 50 až 80 roky věku, ale riziko zlomenin se v tomto období zvyšuje 30krát. Na tomto fenoménu se nezávisle na změnách BMD významně podílí zhoršení kvality kostní hmoty s věkem nebo navozené sekundárními příčinami. Pro numerické vyjádření individuální pravděpodobnosti prodělat během dalších 10 let frakturu kyčle (případně hlavní osteoporotickou zlomeninu) podle klinických rizikových faktorů zlomenin doporučen nástroj FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). Nejde však o nástroj pro diagnostiku osteoporózy. Některý z rizikových faktorů, které se podílejí na onemocnění skeletu, se prokazuje až u poloviny všech mužů s osteoporózou a nízkotraumatickými zlomeninami. Nejvýznamnějšími rizikovými faktory jsou abusus alkoholu, sekundární hyperparatyreóza při deficienci vitamínu D, hyperkortisolismus a hypogonadismus (incidence zlomenin se u mužů zvyšuje při sérových koncentracích celkového estradiolu < 60 pmol/l). Cílená laboratorní vyšetření jsou proto nezbytná pro diferenciální diagnostiku primární a sekundární osteoporózy u mužů. Pokud u starších mužů není průkazná sekundární příčina úbytku kostní hmoty,

jsou významným kritériem involuční osteoporózy hraničně nižší markery kostní novotvorby a nezvýšené biochemické markery osteoresorpce.

## DXA BODY COMPOSITION U ŠPORTOVCOV

S. Tomková, Z. Lörinczová, K. Hricová

*Interná klinika, LF UPJŠ, Nemocnica Košice-Šaca, a. s. – 1. súkromná nemocnica*

**Úvod:** Body composition – zloženie tela je dôležitý ukazovateľ vývoja, stavu výživy a vplyvu rôznych typov tréningu na hmotu tela. Je presnejší ukazovateľ celkového stavu organizmu ako výška a hmotnosť. Telesný tuk je najvariabilnejšia zložka hmotnosti tela. Je ľahko ovplyvniteľný výživovými aspektami a pohybovou aktivitou. Vrcholoví športovci si vyžadujú zvláštny prístup, pretože ich zásoby tuku sú spravidla znížené.

**Súbor a metodika:** Realizovali sme vyšetrenie body composition počas medzinárodného maratónu mieru, ktorý sa koná v Košiciach každý rok. Vyšetrených bolo 37 športovcov-mužov vo veku od 18–35 rokov. Sledovali sme kostnú denzitu, zloženie tela, body mass index, srdcovú frekvenciu a EKG zmeny.

**Výsledky:** Potvrdil sa štatisticky významný ( $p = 0,0067$ ) lineárny vzťah medzi počtom nabehaných kilometrov/mesiac a % tuku u maratóncov.

**Záver:** Meranie zloženia tela je dôležité v rámci športovej prípravy u rôznych typov športov a rôznych typov tréningov. Ide o referenčnú metódu. Vytvára trojkomponentový model tela. Vyhodnotí aj stav kostného tkaniva, je opakovateľné, neinvazívne, rýchle. Sken a jeho vizuálna podoba môže slúžiť ako motivácia.

## VÝZNAM VITAMÍNU D U DIABETES MELLITUS

V. Vyskočil, A. Pláničková

*Osteocentrum, II. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň*

Diabetes mellitus je chronické onemocnění, u kterého se předpokládá ochranný vliv vitamínu D jako prevence vzniku onemocnění a zároveň se očekává pozitivní vliv vitamínu D na glykemický profil. Řada metaanalýz prokázala vliv nízké hladiny vitamínu D na výskyt diabetes mellitus a naopak se předpokládalo, že vitamín D bude sloužit jako ochranný faktor před vznikem komplikací při onemocnění diabetem.

V souboru autoři sledovali celkem 1 206 žen a 681 mužů s diabetem II. typu a 75 žen a 33 mužů s diabetem I. typu. Jako kontrolní soubor byla použita skupina 2 197 žen a 330 mužů. U všech sledovaných 4 522 pacientů byla kromě věku, výšky, váhy, BMI sledová-

na i hladina vitamínu D, T-skóre v bederní páteři a obou kyčlích, kostní markery, osteokalcin PINP, CTx, glykémie a použitá léčba.

S ohledem na nízké počty pacientů s diabetem I. typu se autoři pokusili vyhodnotit výsledky pacientů s diabetes mellitus II. typu, které nakonec rozdělili do 3 věkových skupin 55–65 let, 66–80 let a 81 a starších. Autoři sledovali rozdíly v hladinách vitamínu D v letech a zimních měsících u nesuplementovaných a u suplementovaných pacientů rozdělených do skupin podle typu suplementace, tzn. samotná suplementace vitamínem D 3 v dávce 800–1 200 IU, dále pacienti s 600 mg vápníku a 400 IU vitamínu D a konečně pacienti s 600 mg vápníku a 2 000 IU vitamínu D.

Největší vztah k výsledné hladině vitamínu 25(OH)D3 mělo BMI a stejně paradoxně i na výsledné T-skóre. Autoři pak dále srovnávali hladiny vitamínu D v jednotlivých skupinách diabetes typu I, II a kontrolní skupině a rovněž hladiny osteokalcinu PINP a CTx ve všech sledovaných věkových skupinách. Největší roli opět mělo BMI pacientů. V dalším sledování autoři u těžší skupiny plánují zhodnocení vlivu vitamínu D na CRP, glykosylovaný hemoglobin a efekt na hladiny glykemie, protože předběžné výsledky nepodporují hypotézu, že by vitamín D měl pozitivní vliv na senzitivitu k antidiabetické léčbě, ani že by zlepšoval homeostázu glukózy u pacientů s II. typem diabetu.

## HYPOFOSFATEMICKÁ OSTEOMALACIE S HYPERPARATYREÓZOU: SUBTOTÁLNÍ NEBO TOTÁLNÍ PARATYREOIDEKTOMIE?

V. Zikán

*3. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze*

Hypofosfatemická osteomalacie je vzácná metabolická osteopatie, charakterizovaná poruchou mineralizace kostní hmoty s charakteristickými klinickými, biochemickými a kostními histologickými rysy. Genetické varianty zahrnují X-vázanou a autozomálně dominantní, nebo recesivní hypofosfatemickou rachitidu/osteomalacii a dědičnou hypofosfatemickou rachitidu/osteomalacii s hyperkalciurií. Vzácně se vyskytuje nádorem navozená hypofosfatemická osteomalacie (TIO). Hypofosfatemie je zprostředkována zejména nadbytkem fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF23), který inhibuje renální tubulární reabsorpci fosfátu, což vede k hypofosfatemii. Hladiny vápníku a PTH v séru jsou téměř vždy normální. Nicméně sérové koncentrace 1,25-dihydroxyvitamínu D jsou buď nízké, nebo nepřiměřeně normální vzhledem k hypofosfatemii. Léčba osteomalacie většinou vyžaduje celoživotní léčbu fosfáty a aktivními metabolity vitamínu D s důslednou monitorací. Uvádíme kazuistiku pacientky s hypofosfatemickou osteomalacií s dlouhodobým sledováním, která rozvinula opakovaně hyper-

paratyreózu s hyperkalcemií při dlouhodobé perorální léčbě fosfáty. Přechodná hypoparatyreóza po subtotální paratyreoidektomii vedla k normalizaci fosfatemie, bez hypokalcemie při nízké dávce Rocaltrolu. Zůstává otázkou, zda totální paratyreoidektomie nemůže být volbou léčby u některých pacientů s hypofosfatemicko-

kou osteomalacií (s nadbytkem FGF23) a hyperparatyreózou, u nichž není možná kauzální léčba.

*Klíčová slova: fibroblastový růstový faktor 23, hyperparatyreóza, hypofosfatemická osteomalacie, parathormon, paratyreoidektomie*

## Abecední seznam přednášejících

	Strana	Strana
<b>A</b> Adámek Svatopluk .....	78	
<b>B</b> Bačovský Jaroslav .....	75	
Bayer Milan .....	71	
Bébová-Malá Pavla .....	76	
Blahoš Jaroslav .....	72	
Bronský Jiří .....	79	
Broulík Petr .....	71, 78	
<b>Č</b> Čamborová Petra .....	71	
Čopová Ivana .....	73, 79	
<b>D</b> Dankóová Jozefína .....	71	
Dokoupilová Eva .....	75	
Dušek Ladislav .....	72	
<b>Ď</b> Ďurišová Elena .....	72	
<b>F</b> Fejfarová Zlata .....	77	
Fialová Martina .....	78	
Flodr Patrik .....	75	
<b>H</b> Hanulíková Kristýna .....	76	
Hasenohorlová Kristýna .....	76	
Hauer Lukáš .....	73	
Horák Pavel .....	73, 83	
Hradský Ondřej .....	79	
Hricová Katarína .....	86	
Hrušák Daniel .....	73	
<b>CH</b> Chandoga Ján .....	77	
<b>J</b> Jackuliak Peter .....	74, 78	
Jambura Jan .....	73	
Jenšovský Jiří .....	74	
Jungová Petra .....	77	
<b>K</b> Kačerová Erika .....	75	
Kasalický Petr .....	75, 81, 82	
Killinger Zdenko .....	77, 78	
Kocijan Roland .....	77	
Kolodžejová Anna .....	75	
Krhovská Petra .....	75	
Kutílek Štěpán .....	76, 77	
Kužma Martin .....	74, 77, 78	
<b>L</b> Libánský Petr .....	78	
Lischke Robert .....	78	
Lörinczová Zuzana .....	86	
<b>M</b> Maratová Klára .....	79	
Mařík Ivo .....	79	
Maříková Alena .....	79	
Masaryk Pavol .....	80	
Matysková Jana .....	79	
Michálek Jaroslav .....	80	
Michalská Dana .....	81, 82	
Minařík Jiří .....	75	
Myslivec Radek .....	79	
Myšíková Dagmar .....	78	
<b>N</b> Nováková Martina .....	81	
<b>P</b> Palatková Ivana .....	81, 82	
Palička Vladimír .....	72, 81, 82, 83	
Pávai Dušan .....	78	
Pavelka Tomáš .....	83	
Payer Juraj .....	74, 77, 78	
Petrášová Šárka .....	79	
Petruželka Luboš .....	81	
Pika Tomáš .....	75	
Pikner Richard .....	72, 77, 81, 82, 83	
Pláničková Anna .....	86	
Plášilová Ivana .....	76	
<b>R</b> Raška Ivan .....	81, 82	
Rašková Mária .....	82	
Reid Ian R. .....	82	
Resch Heinrich .....	77	
Rexa Peter .....	72	
Rexová Elena .....	72	
Rosa Jan .....	81, 82, 83, 84	
<b>Ř</b> Řehořková Pavla .....	84	
<b>S</b> Ságová Ivana .....	78	
Sánchez Daniel .....	73	
Skácelová Martina .....	73	
Souček Ondřej .....	79	
Stárka Luboslav .....	72	
<b>Š</b> Šenk František .....	83	
Ševčík Tomáš .....	85	
Štěpán Jan .....	85	
Šumník Zdeněk .....	79	
<b>T</b> Tomková Soňa .....	85, 86	
Totkovič Roman .....	85	
Tvrdoň Jiří .....	78	
<b>V</b> Vaňuga Peter .....	78	
Vracovská Martina .....	77	
Vyskočil Václav .....	73, 83, 86	
<b>Z</b> Zapletalová Jana .....	75	
Zemková Daniela .....	79	
Zikán Vít .....	81, 82, 86	
Zimovjanová Martina .....	81	