

# 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 Žofková, DrSc., Praha

## VYDAVATEL



### Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. s r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

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

e-mail: redakce@trios.cz

Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

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

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

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

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

**Vychází 4x ročně.**

Povoleno Ministerstvem kultury ČR  
pod č. MK ČR 7352.

**ISSN 1211-3778**

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta

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

ze dne 9. 5. 1996.

Vydavatel nenes 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 jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopii, nahrávek či informačních databází).



## OBSAH

### ÚVODNÍK

*M. Bayer*

127

### PŮVODNÍ PRÁCE

**Zmeny kostnej denzity u pacientov s diabetes mellitus –  
postačuje jej meranie na hodnotenie rizikových pacientov?**

*P. Jackuliak, M. Kužma, P. Juraj*

128

**Vliv krátkodobého hladovění na metabolismus kostní tkáně  
u intaktních potkanů – samců**

*H. Živná, P. Živný, K. Švejkovská-Kubíková, S. Fekete, M. Holeček*

136

### PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**Prediktívna hodnota mikroRNA v diagnostike a prognóze srdcového  
zlyhania a osteoporózy**

*M. Kužma, A. Gažová, J. Kyselovič, P. Jackuliak,  
Z. Killinger, J. Payer*

142

### KAZUISTIKA

**Morbus Paget – jednoduchá diagnostika?**

*E. Kačerová, E. Dokoupilová*

146

**Epilepsie nebyla epilepsie aneb pseudohypoparathyreóza dvakrát jinak.  
Kazuistika dvou dětí ze Zlínského kraje**

*P. Čamborová*

152

### INFORMACE

**Návrh koncepce oboru Klinická osteologie**

*P. Kasalický, V. Palička, R. Píknr, J. Rosa, F. Šenk, M. Bayer*

156

**Ze světové literatury**

160

### ZPRÁVA

**Vzpomínka na prof. MUDr. Rajka Dolečka, DrSc.**

*M. Bayer*

162

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

163

**Obrázek na titulní straně:** CT lebky zachycující parietální zesílení kalvy u počínající m. Paget [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

127

*M. Bayer*

### ORIGINAL ARTICLE

**Bone mineral density changes in patients with diabetes mellitus – are the measurements sufficient to assess at-risk patients?**

128

*P. Jackuliak, M. Kužma, P. Juraj*

**Effect of short-term fasting on bone metabolism in intact male rats**

136

*H. Živná, P. Živný, K. Švejková-Kubíková, S. Fekete, M. Holeček*

### REVIEW

**Predictive value of microRNAs in the diagnosis and prognosis of heart failure and osteoporosis**

142

*M. Kužma, A. Gažová, J. Kyselovič, P. Jackuliak, Z. Killinger, J. Payer*

### CASE REPORT

**Paget disease – a simple diagnosis?**

146

*E. Kačerová, E. Dokoupilová*

**Epilepsy that was not epilepsy: A case report of two pediatric patients with pseudohypoparathyroidism in the Zlín Region**

152

*P. Čamborová*

### INFORMATION

**Draft of conception of the Clinical Osteology specialty**

156

*P. Kasalický, V. Palička, R. Píkner, J. Rosa, F. Šenk, M. Bayer*

**News from around the world**

160

### NEWS

**Professor Rajko Doleček, M.D. in memoriam**

162

*M. Bayer*

**Report from the Committee meeting of SMOS**

163

**Cover page:** CT of the skull showing parietal thickening in incipient morbus Paget [file image doc. MUDr. Václav Vyskočil, PhD]

## Vážení a milí čtenáři,

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) byla jako nová složka České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně ustavena v březnu 1995. Jejím prvním předsedou se stal prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc., který již dlouhou dobu předtím spolu s prof. Blahošem a skupinou ostatních odborníků založení samostatné osteologické společnosti propagoval.

O rok později, díky neúnavnému organizačnímu úsilí prof. Havelky, začal vycházet i časopis *Osteologický bulletin*. Stanislav se tehdy domluvil s panem Milanem Tomáškem, majitelem nakladatelství Trios, kterého přesvědčil svým nadšením a dokázal s jeho pomocí převést snahu o zrod tohoto čtvrtletníku ve skutečnost. Redakční rada časopisu sestávala z členů výboru SMOS a některých dalších významných českých i slovenských expertů. Figurovali v ní též prof. Lorenc z Varšavy, prof. Peterlik z Vídně, prof. Sokoloff ze Setauketu a Jonathan Reeve z Cambridge. Prof. Havelka v roli vedoucího redaktora časopisu úspěšně vedl až do svého úmrtí v roce 2004, zprvu sám, posléze za pomoci užší redakční rady (M. Bayer, Š. Kutílek, V. Vyskočil, H. Wilczek). Neustále se snažil povzbuzovat blízké i vzdálenější odborné okolí k autorským příspěvkům, aby se na stránkách časopisu objevovaly domácí i světové aktuální poznatky. Rád vyzýval také autory experimentálních prací a zajímal se nejen o medicínu humánní, ale i o problematiku skeletu u domácích zvířat, proces obnovy parožní u jelenů a jako možná témata publikací hledal různé zajímavé informace, které se kostní tkáň nějak týkaly. Prosazoval, aby se na metabolická onemocnění skeletu myslelo včas, neboť, jak rád zdůrazňoval, jen „cito venientibus cartillago et ossa“.

I poté, co nás prof. Havelka opustil, se dařilo ve vydávání časopisu pokračovat, a to zejména díky setrvalé přízni nakladatelství Trios v osobě pana Tomáška a práci následné redakční rady.

*Osteologický bulletin* prožil roky hojné, kdy jsme měli v zásobě příspěvky do několika dalších čísel a mohli jsme s předstihem sestavovat ediční plán. V té době nebyla nouze ani o inzerenty. Značná část nákladu trvale odcházela na Slovensko a mezi odběrateli byla i řada knihoven zdravotnických zařízení. Časopis si získal oblibu čtenářů, byl místem k výměně názorů a jeho prostřednictvím jsme se navzájem informovali o dění ve SMOS i slovenské Spoločnosti pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí (SOMOK). Postupně se stal uznávaným vědeckým periodikem (je

indexován v databázi Scopus, Embase a má své místo v prestižním Seznamu recenzovaných neimpaktovaných časopisů Rady pro výzkum, vývoj a inovace, poradního orgánu vlády ČR). Není ovšem snadné vydávat byt' čtvrtletník pro dvě nevelké lékařské společnosti s relativně úzkým zaměřením. Snaha udržet odbornou úroveň publikovaných textů a řádné dvojité zaslepené recenzní řízení vždy přetrvala, avšak v posledních letech jsme se, stejně jako řada dalších tuzemských časopisů, potýkali s narůstajícím nedostatkem článků, bylo problémem zajistit potřebné recenzenty a zadavatelé inzerce prakticky vymizeli. Vše kolem nás je v pohybu a pomíjivé. Mnohé časopisy s týmiž problémy již vycházet přestaly, *Osteologický bulletin* přežil. Je ale zcela zřejmé, že etapa, vzešlá z nadšení pro věc, je po více než dvou dekadách neodvratně za námi. Aby časopis mohl existovat dále, je třeba jej od základu transformovat a přizpůsobit novým podmínkám.

Proto číslo 4/2017 *Osteologického bulletinu*, kterým končí 22. ročník jeho vydávání, je také v současné podobě číslem posledním. Nadále bude časopis s osteologickou problematikou vycházet v jiném nakladatelství, ve změněném formátu, s jiným designem a názvem – *Clinical Osteology*. O jeho obsah bude pečovat nově sestavená redakční rada.

Pokusí se však zachovat to nejcennější – po 22 let budovaný okruh čtenářů a příznivců, kterému hodlá i nadále předkládat kvalitní vědecké poznatky z oblasti osteoporózy a ostatních metabolických chorob kostní tkáň. Časopis bude pro jednotlivé členy odborné společnosti hrazen jako dosud z jejich členského příspěvku a samozřejmě se také objeví na webové stránce SMOS.

Chtěli bychom upřímně poděkovat všem, kteří *Osteologický bulletin* po celou dobu jeho vydávání jakkoli podporovali – autorům, inzerentům, recenzentům, dosavadním členům redakční rady, pracovníkům redakce i technického zázemí. V neposlední řadě však Vám, kteří jste o články v něm publikované měli zájem a nacházeli v nich střípky poznání i inspiraci pro své další odborné aktivity.

Milí čtenáři, přejeme Vám do budoucna mnoho úspěchů v soukromém životě i ve Vaší práci.

V úctě

jménem končící redakční rady  
prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

# Zmeny kostnej denzity u pacientov s diabetes mellitus – postačuje jej meranie na hodnotenie rizikových pacientov?

P. JACKULIAK, M. KUŽMA, J. PAYER

V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitetnej nemocnice Bratislava

## SÚHRN

Jackuliak P., Kužma M., Juraj P.: **Zmeny kostnej denzity u pacientov s diabetes mellitus – postačuje jej meranie na hodnotenie rizikových pacientov?**

**Úvod:** Osteoporóza je čoraz rozšírenejším ochorením, rovnako ako diabetes mellitus (DM). V súčasnosti je už akceptovaný fakt, že osteoporotické zlomeniny sú závažnou komorbiditou a komplikáciou DM. Riziko fraktúr je zvýšené nie len 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 zmeny kostnej denzity u pacientok s DM 1. a 2. typu a porovnať s kontrolnou skupinou bez poruchy metabolizmu sacharidov.

**Súbor a metodika:** Analyzovali sme kohortu postmenopauzálnych žien s DM a matchovanou kontrolnou skupinou. Súbor tvorilo 145 žien, pričom 76 malo diabetes mellitus (25 malo DM 1. typu, 51 malo DM 2. typu) a 69 žien bolo bez poruchy metabolizmu glukózy. U všetkých pacientok bola vyšetrená centrálna kostná denzita (v oblasti chrbtice a bedra) metódou DXA, boli vyšetrené parametre glykemickej kompenzácie, boli zmerané antropometrické parametre. Následne sme výsledky štatisticky spracovali.

**Výsledky:** Hodnota kostnej denzity bola u DM 1. typu signifikantne ( $p = 0,01$ ) nižšia oproti kontrolnej skupine v oblasti chrbtice ( $0,71 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0,98 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ ) aj v oblasti bedra ( $0,61 \pm 0,10 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0,81 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ ). Pacientky s DM 2. typu mali vyššiu hodnotu BMD oproti pacientkam s DM 1. typu (LS  $0,91 \pm 0,16 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0,71 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ ; bedro:  $0,79 \pm 0,17 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0,61 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ ). Rozdiel v BMD pacientok s DM 2. typu oproti kontrolnej skupine bol nesignifikantný. Pacientky s DM 1. typu mali oproti pacientkam s DM 2. typu vyšší výskyt osteoporózy (35 % vs. 11 %). U diabetičiek s DM 2. typu až 76 % tvorili práve pacientky s osteopéniou. V kontrolnej skupine až 65 % pacientok nemalo ani osteoporózu a ani osteopéniu, 32 % pacientok mali osteopéniu a 3 % osteoporózu.

**Záver:** Postmenopauzálné ženy s DM 1. typu majú výrazne zníženú kostnú denzitu oproti kontrolnej skupine. Pacientky s DM 2. typu majú vyššie hodnoty BMD než u DM 1. typu, porovnateľné s nediabetickou populáciou. Tento fakt sťažuje identifikáciu rizikových skupín diabetikov s DM 2. typu. Preto sa v klinickej praxi diskutujú ďalšie modalities na zlepšenie hodnotenia rizika osteoporózy u DM 2. typu, jedným z nich je kombinácia denzitometrie a stanovenia trabekulárneho kostného skóre (TBS).

*Kľúčové slová: osteoporóza, diabetes mellitus, fraktúry, kvalita kosti, glykemická kompenzácia*

## SUMMARY

Jackuliak P., Kužma M., Juraj P.: **Bone mineral density changes in patients with diabetes mellitus – are the measurements sufficient to assess at-risk patients?**

**Introduction:** Osteoporosis is an increasingly widespread disease, and so is diabetes mellitus. It is now accepted that osteoporotic fractures are a serious co-morbidity and complication of diabetes. The risk of fracture is elevated in patients with type 1 diabetes (T1DM) in whom bone mineral density (BMD) is reduced as well as in type 2 diabetes (T2DM) patients with normal bone mineral density.

**Objective:** To determine BMD changes in patients with T1DM and T2DM, and to compare them with a control group without diabetes.

**Patients and methods:** A cohort of postmenopausal women with diabetes and a matched control group were analyzed. The cohort consisted of 145 women, of whom 76 had diabetes mellitus (25 T1DM, 51 T2DM) and 69 had no glucose metabolism impairment. For all patients, central BMD (lumbar spine [LS] and hip) was tested by DXA, glycemic control parameters were assessed, and anthropometric parameters were measured. Bone quality was analyzed using the TBS software and the results were statistically processed.

**Results:** In T1DM, BMD was significantly ( $p = 0.01$ ) lower than in the control group (LS:  $0.71 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0.98 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$ ; hip:  $0.61 \pm 0.10 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0.81 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$ ). Patients with T2DM had a higher BMD than patients with T1DM (LS:  $0.91 \pm 0.16 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0.71 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$ ; hip:  $0.79 \pm 0.17 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0.61 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$ ). There was no significant difference in BMD between T2DM patients and controls. Patients with T1DM had a higher incidence of osteoporosis than

T2DM patients (35 % vs. 11 %). Up to 76 % of T2DM patients had osteopenia. In the control group, as many as 65 % of patients had neither osteoporosis nor osteopenia, 32 % had osteopenia and 3 % had osteoporosis.

**Conclusion:** Postmenopausal women with T1DM were confirmed to have significantly reduced BMD compared to controls. Patients with T2DM had higher BMD than T1DM in whom the levels were comparable to those in the non-diabetic population. This fact makes identification of T2DM patients at risk for osteoporotic fractures difficult. Therefore, other modalities are discussed in clinical practice that would improve assessment of the risk for osteoporosis in T2DM. One of them is a combination of densitometry and trabecular bone score.

*Keywords: osteoporosis, diabetes mellitus, fractures, bone quality, glycemic compensation*

*Osteologický bulletin 2017; 22(4):128–135*

**Adresa:** MUDr. Peter Jackuliak, PhD., V. interná klinika, LF UK a UNB, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jackuliak@ru.unb.sk

Došlo do redakce: 19. 12. 2017

Přijato k tisku: 3. 1. 2018

## Úvod

Osteoporóza a metabolické ochorenia kostí sa považujú za komorbidity, ktoré sa často vyskytujú u pacientov s diabetes mellitus (DM). Podľa niektorých údajov je osteoporóza jednou z chronických komplikácií DM. Tak samotný DM ako aj diabetické komplikácie ovplyvňujú kosť a vedú ku kostným zmenám [1,2]. U oboch typov DM (1. aj 2. typ) je dokázaný zvýšený výskyt osteoporotických fraktúr, čo môže tiež ovplyvňovať morbiditu a mortalitu, ako aj kvalitu života diabetikov [3,4].

U diabetikov je možné nájsť rôzne typy metabolického postihnutia kostí, okrem osteoporózy aj osteomaláciu, osteopetrózu či osteodystrofiu. Typické komplikácie nedostatočne kontrolovaného DM postihujúce skelet je syndróm diabetickej nohy a Charcotova neuroartropatia, ktoré vedú k vysokému počtu chirurgických intervencií u diabetikov a častokrát aj amputáciám [5–7]. Avšak fraktúry v dôsledku nízkej kostnej denzity („*fragility fractures*“) sa stali tiež často pozorovanou komplikáciou DM [8].

V klinickom manažmente osteoporózy je základom včasná identifikácia rizikových pacientov. Zlatým štandardom v diagnostike osteoporózy je denzitometrické stanovenie hodnoty kostnej hustoty, vyjadrenej ako T-skóre [9]. Preto sme sa v našej práci zamerali na hodnotenie zmien kostnej hustoty u diabetikov.

## Vlastná práca

V našej prierezovej štúdií sme sa zamerali na zistenie zmien kostnej hustoty u pacientov s DM 1. typu aj 2. typu a na porovnanie tieto zmeny s nediabetickou populáciou. Ciele boli nasledovné:

- zistiť zmeny kostnej denzity u pacientok s DM 1. typu a porovnať tieto zmeny s kontrolnou skupinou, t.j. pacientmi bez DM či poruchy glukózovej tolerancie;

- zistiť zmeny kostnej denzity u pacientok s DM 2. typu a porovnať tieto zmeny s kontrolnou skupinou, t.j. pacientmi bez DM či poruchy glukózovej tolerancie;
- porovnať zmeny kostnej denzity u pacientok s DM 1. typu so zmenami u pacientok s DM 2. typu;

## Súbor a metodika

Súbor tvorilo 145 žien, pričom 76 malo DM (25 malo DM 1. typ, 51 malo DM 2. typ) a 69 žien bolo bez poruchy metabolizmu glukózy (kontrolná skupina). Základnú charakteristiku celého súboru uvádza *tabuľka 1*. Zo všetkých skupín boli vylúčené pacientky s endokrinnými ochoreniami (poruchy funkcie štítnej žľazy, či poruchy prítušných teliesok), chronickými gastrointestinálnymi ochoreniami (malabsorpcia, nešpecifické zápalové ochorenia čreva), známym chronickým ochorením obličiek, dlhodobou imobilizáciou. Jednalo sa výlučne o pacientky, u ktorých nebola v minulosti (v anamnéze) zistená osteopénia či osteoporóza. Pacientky s DM a ani pacientky v kontrolnej skupine neužívali žiadne suplementy vitamínu D a vápnika.

Kostná denzita bola meraná DXA metodikou v štandardných oblastiach (lumbálna chrbtica a proximálny femur) pomocou denzitometra firmy Hologic, typ Discovery. Výskyt osteopénie, alebo osteoporózy sa hodnotil podľa štandardne používanej WHO definície [10].

Diagnóza diabetes mellitus bola zistená z dokumentácie a bola prehodnotená podľa American Diabetes Association 2015 kritérií (*tabuľka 2*) na základe údajov o glykémii a glykovanom hemoglobíne v čase stanovenia diagnózy [11].

Pacienti v kontrolnej skupine boli hodnotení aj na prediabetické stavy (*tabuľka 3*). V prípade, že mali prítomnú poruchu glukózovej tolerancie, či iný prediabetický stav boli vylúčení zo sledovania.

Na vyšetrenie biochemických parametrov sme odobrali venóznou krv. Odbery krvi sme realizovali za štandardných podmienok ráno nalačno. Ako laboratórium sme využili MEDIREX, a. s. Glykovaný hemoglobín (HbA1c) bol vyšetrovaný chromatograficky, metódou HPCL (high-performance liquid chromatography) [12,13]. Sérová hladina glykémie bola vyšetovaná enzymatickou metodikou s využitím hexokinázy.

Na štatistické spracovanie sme použili štatistický program IBM SPSS Statistics 19 software. Pre deskripciu súboru sme použili základné štatistické metódy – medián, aritmetický priemer, štandardnú odchýlku, minimum, maximum, konfidenčné intervaly. Pre porovnávanie základných premenných medzi skupinami sme použili Studentov párový t-test u číselných premenných a  $\chi^2$  test pre kategorické premenné. Pre

Tabuľka 1  
Základná charakteristika súboru

Premenné*	DM 1. typ (n = 25)	p DM1 vs DM2	DM 2. typ (n = 51)	Bez DM (n = 69)	p DM 1. typu vs kontrola	p DM 2. typu vs kontrola
Vek (roky)	61,7 ± 6,3	0,06	64,4 ± 4,8	61,9 ± 5,0	NS	0,01
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,2 ± 3,7	< 0,001	30,7 ± 4,6	27,6 ± 5,2	0,01	0,01
Vek menopauzy	48,7 ± 4,3	NS	49,4 ± 4,2	48,6 ± 4,9	NS	NS
Fraktúry v OA (%)	18,5	0,01	1,2	1,9	NS	0,05
Fajčenie (%)	11,1	NS	5,9	7,4	NS	NS
Trvanie DM (roky)	17,6 ± 4,2	0,01	14,9 ± 3,7	–	NS	NS
HbA1C (%DCCT)	8,27 ± 1,3	0,09	8,63 ± 1,1	–	NS	NS
BMD-LS** (g/cm <sup>2</sup> )	0,71 ± 0,13	0,01	0,91 ± 0,16	0,98 ± 0,13	0,007	NS
BMD-hip (g/cm <sup>2</sup> )	0,61 ± 0,10	0,01	0,79 ± 0,17	0,81 ± 0,13	< 0,01	NS
BMD-neck (g/cm <sup>2</sup> )	0,63 ± 0,11	0,01	0,78 ± 0,14	0,80 ± 0,09	< 0,01	NS

Vysvetlivky: \* mean ± SD, \*\* BMD v oblasti L2-4

Tabuľka 2  
Kritéria na diagnostiku diabetes mellitus [11]

#### Diagnóza diabetes mellitus je stanovená AK

##### Glykémia nalačno ≥ 7,0 mmol/l

Termín „nalačno“ znamená neprijímanie žiadnych kalórií počas posledných 8 hodín.

##### ALEBO

##### Glykémia v 2. hodine oGTT ≥ 11,1 mmol/l

Test by mal byť stanovený podľa postupu SZO (WHO) použitím glukózovej záťaže obsahujúcej ekvivalent 75 g bezvodnej glukózy rozpustenej vo vode.

##### ALEBO

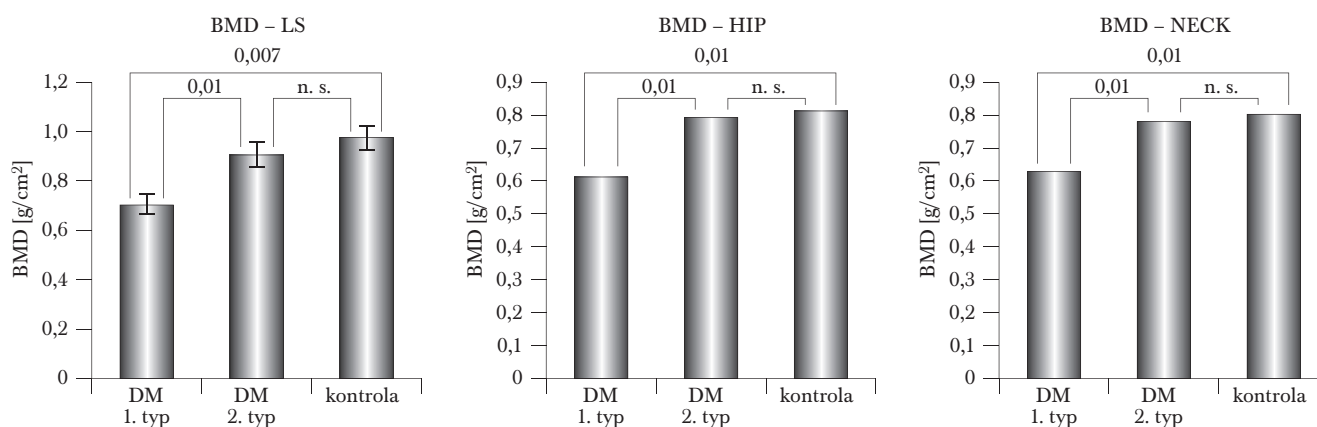
##### Náhodná zistená glykémia ≥ 11,1 mmol/l u pacientov s typickými symptómami hyperglykémie

##### ALEBO

##### Glykovaný hemoglobín HbA1C ≥ 6,5 % (DCCT)

Test by mal byť realizovaný v laboratóriu metodikou, ktorá je certifikovaná v rámci programu NGSP a normalizovaná testom DCCT.

Obr. 1  
Kostná denzita u jednotlivých skupín



porovnávanie spojitých premenných (ako BMD) sme používali nepárový t-test, jednosmerný ANOVA test. Za signifikantný rozdiel sa považovala pravdepodobnosť nulovej hypotézy menšia ako 5 % (hladina štatistickej významnosti  $p < 0,05$ ). Na vyhodnotenie korelácie medzi parametrami sme využili Pearsonov, alebo Spearmanov model.

## Výsledky

Súbor tvorilo 25 pacientok s DM 1. typu, 51 pacientok s DM 2. typu. V kontrolnej skupine bolo zaradených 69 žien bez DM či iného prediabetického stavu. Ako vidieť z *tabuľky 1*, pacientky s DM 2. typu boli v priemere o 2,8 roka staršie než pacientky s DM 1. typu. Hodnota BMI bola vyššia u pacientok s DM 2. typu. Výskyt fraktúr v osobnej anamnéze v skupine pacientok s DM bol 10,5 %, jednalo sa najmä o fraktúry zápästia [4], fraktúr krčka femuru [1] a fraktúru členka [3]. V kontrolnej skupine bol výskyt fraktúr 2,9 %. Rozdiel ale nevyšiel štatisticky signifikantný. Jednalo sa len o anamnestický údaj fraktúry v osobnej anamnéze, fraktúry neboli verifikované inými diagnostickými metódami. Čo sa týka dĺžky trvania DM, tak sme sa snažili vytvoriť skupiny pacientok s pomerne podobnou dĺžkou trvania DM. Priemerné trvanie DM 2. typu (14,9 rokov) bolo počítané na základe dátumu stanovenia diagnózy, avšak je pravdepodobné, že minimálne o 6 až 12 mesiacov skôr mali pacientky už nepoznaný DM. Glykemická kompenzácia pacientov bola hraničná, avšak podľa posledných doporučení s ohľadom na individualizáciu kompenzácie pacientov (dĺžka trvania DM, komorbidity, vek a pod.) mohla byť u pacientov hodnotená ako uspokojivá.

Hodnota kostnej hustoty (*obrázok 1*) bola štatisticky signifikantne nižšia u pacientok s DM 1. typu v po-

rovnání s pacientkami s DM 2. typu ( $p = 0,01$ ), ako aj s kontrolnou skupinou bez DM ( $p = 0,007$  v oblasti HIP, resp.  $p = 0,01$  v LS oblasti). Hodnoty kostnej hustoty pacientok s DM 2. typu boli tiež nižšie ako v kontrolnej skupine, aj keď tento vzťah nebol štatisticky signifikantný.

Najvyšší výskyt osteoporózy definovanej podľa T-skóre bol u pacientok s DM 1. typu (*tabuľka 4*). U oboch skupín pacientok s DM bol vysoký výskyt osteopénií. Najmä v skupine s DM 2. typu mali pacientky hlavne osteopéniu.

V súbore sme zistili, že pacientky s DM 1. typu majú nižšie hodnoty kostnej hustoty oproti pacientkam s DM 2. typu ako aj oproti kontrolnej skupine. Tým je vysvetliteľné vyššie riziko osteoporózy a fraktúr u DM 1. typu.

Pacientky s DM 2. typu majú vyššie hodnoty BMD než u DM 1. typu. Tieto hodnoty sú porovnateľné s kontrolnou skupinou, kde rozdiel medzi DM 2. typu a pacientkami bez DM je nesignifikantný. Hodnoty „normálneho“ BMD vedú k problémovej identifikácii rizikových skupín u pacientok s DM 2. typu.

Pacientky s DM 1. typu mali oproti pacientkam s DM 2. typu vyšší výskyt osteoporózy (35 % versus 11 %). U diabetičiek s DM 2. typu až 76 % tvorili práve pacientky s osteopéniou. V kontrolnej skupine až 65 % pacientok nemalo ani osteoporózu a ani osteopéniu, 32 % pacientok mali osteopéniu a 3 % osteoporózu.

## Diskusia

Nález zmierny kostného metabolizmu u diabetikov sú nehomogénne, zhoda panuje len v tom, že tak u diabetikov 1. typu ako aj 2. typu je zvýšené riziko fraktúr.

Najväčšie riziko majú postmenopauzálné ženy s DM. Hlavným poškodzujúcim mechanizmom je pokles kostnej formácie a znížený kostný obrat. Znížená koncentrácia inzulínu je tiež považovaná za nezávislý prediktor rizika fraktúr [14,15]. Inzulín spolu s amylnom majú anabolický efekt na kosť a ich pokles poškodzuje kostnú novotvorbu predovšetkým poklesom IGF-1. Avšak DM 2. typu, kde je kostná hmota naopak zvýšená, je paradoxne tiež asociovaný so zvýšením rizika fraktúr [2].

V našej práci sme dokázali výskyt zníženej kostnej denzity u pacientov s DM 1. typu. Táto znížená kostná denzita predstavuje závažný rizikový faktor vzniku osteoporotickej fraktúry a nemala by byť prehliadaná. Poukázali sme hlavne na rozdiely v kostnej hustote u pacientov s DM 1. typu a pacientov s DM 2. typu. Našimi výsledkami zmenenej kostnej denzity sme chceli upozorniť na to, že v rámci komplexného metabolického manažmentu pacienta s DM 1. typu (ale aj DM 2. typu) treba myslieť aj na riziko osteoporózy a zvážiť ďalšie diagnostické, preventívne a eventuálne aj terapeutické opatrenia. Meranie BMD z DXA poskytuje robustný odhad rizika zlomenín aj vo všeobecnej (nediabetickej) populácii, pričom sa zvyšuje o 1,4 až 2,6-násobok pri každom znížení BMD [16]. Denzitometrické vyšetrenie u diabetikov s DM 1. typu je tým hlavným diagnostickým nástrojom na zistenie prítomnosti osteoporózy.

DM 2. typu bol v minulosti považovaný za ochranný faktor osteoporózy, pretože u pacientov s DM 2. typu je normálna až zvýšená kostná hustota (BMD). Hodnoty T-skóre sú o 0,3 až 0,8 SD vyššie než u nediabetikov (adjustované na vek a hmotnosť) [17]. Aj v našej práci mali pacientky s DM 2. typu hodnoty BMD porovnateľné s nediabeticou populáciou. Pacientky s DM 2. typu mali vyššiu hodnotu kostnej denzity než pacientky s DM 1. typu [18]. Najviac pacientok malo BMD znížené do pásma osteopénie. Napriek týmto faktom a „dobrému“ BMD sa v štúdiách dokázalo zvýšené riziko osteoporotických fraktúr aj u pacientov s DM 2. typu. Títo pacienti sú jednak vekovo starší, majú pridružené rizikové faktory, zvýšené riziko pádov. Zvýšená hmotnosť (zvýšené BMI) sa považovala za ochranný faktor vzniku osteoporózy. Avšak aj to sa v súčasnosti prehodnocuje [19]. Výsledky štúdie GLOW preukázali, že BMI je signifikantne inverzne asociované so zlomeninami bedra, chrbtice a zápästia, avšak je signifikantne pozitívne asociované so zlomeninami členka, horných končatín, ramena a kľúčnej kosti, panvy a zlomeninami rebier [20].

V súčasnosti pozorujeme v osteológii snahu o komplexné hodnotenie rizika fraktúry, nakoľko viac ako polovica fraktúr vzniká u pacientov s hodnotou BMD v pásme osteopénie (stav charakteristický pre DM 2. typu), čo ale ešte nie je indikácia k nasadeniu anti-

Tabuľka 3  
Kritériá na diagnostiku rizikových prediabetických stavov

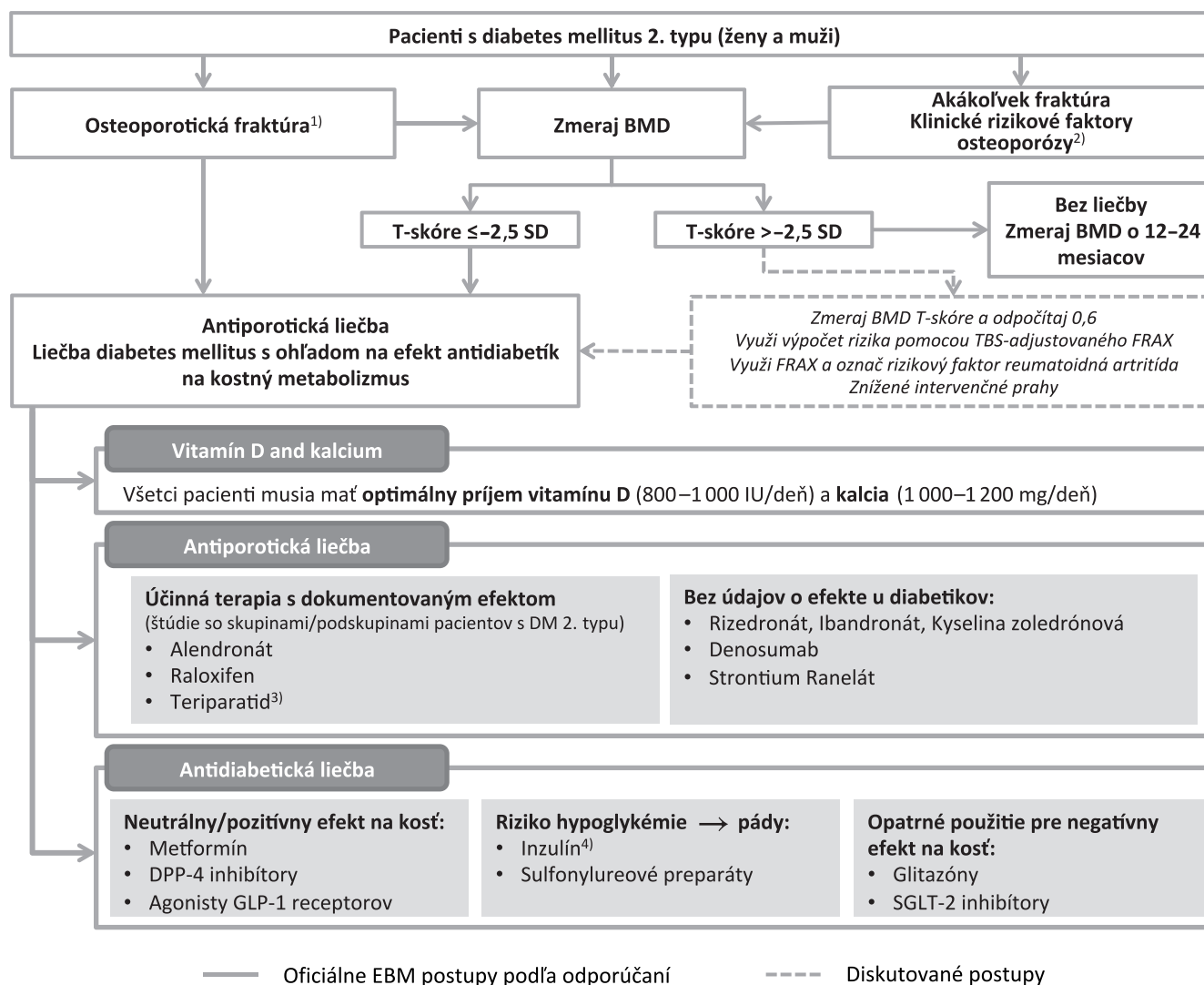
Prediabetický stav	Charakteristika
Hraničná glykémia nalačno (HGN)	Glykémia nalačno 5,6–6,9 mmol/l
Impaired Fasting Glucose (IFG)	
Porucha glukózovej tolerancie (PGT)	Glykémia v 2. hodine oGTT s použitím 75 g glukózy 7,8–11,0 mmol/l
Impaired Glucose Tolerance (IGT)	
Prediabetes	Hodnota glykovaného hemoglobínu HbA1c 5,7 – 6,4% DCCT

Vysvetlivky: oGTT = orálny glukózo-toleračný test

Tabuľka 4  
Výskyt osteoporózy a osteopénie podľa WHO klasifikácie a T-skóre

	DM 1. typ	DM 2. typ	Bez DM	<i>P</i> DM 1 vs DM2	<i>P</i> DM 1 vs bez DM	<i>P</i> DM 2 vs bez DM
Osteoporóza	35 %	11 %	3 %	0,02	0,01	0,01
Osteopénia	46 %	78 %	32 %	0,01	0,01	0,01
Bez osteoporózy a osteopénie	19 %	11 %	65 %	0,02	0,03	0,01

Obr. 2  
Odporúčaný „osteologický“ algoritmus manažmentu diabetika s DM 2. typu



#### Vysvetlivky:

- <sup>1)</sup> Osteoporotické fraktúry – „fragility“ fraktúry, nízko-energetické fraktúry – typické ako bedro, chrbtica, distálne predlaktie. Diabetici majú ale zvýšené riziko aj iných fraktúr – členok, ramenná kosť, panva.
- <sup>2)</sup> Klinické rizikové faktory pre osteoporózu: ženy nad 50 rokov; muži nad 65 rokov; predchádzajúca zlomenina; rodinná anamnéza fraktúry bedra; alkohol; fajčenie; kortikoterapia; hypogonadizmus; riziko pádov; liečba inzulínom
- <sup>3)</sup> Teriparatid je indikovaný podľa špecifických indikačných kritérií pre osteoanabolickú terapiu u ťažkej osteoporózy.
- <sup>4)</sup> Ak je liečba inzulínom indikovaná/potrebná hneď na úvod liečby DM sa jeho použitie odporúča aj ako prvo-líniová terapia (z osteologického a komplexného hľadiska benefit prevažuje riziko). Pacienti liečení inzulínom majú vyššie riziko pádov, epizódy hypoglykémii, majú závažnejšiu a ťažšiu formu DM s rozvinutými komplikáciami a inými komorbiditami, všetky tieto faktory zvyšujú riziko osteoporotických fraktúr.

#### Skratky:

DPP-4 = dipeptidyl-peptidáza 4; GLP-1 = glucagon like peptide 1; SGLT-2 = sodium-glucose cotransporter 2

porotickej terapie. Svetová zdravotnícka organizácia vyvinula kalkulátor FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), ktorý dokáže stanoviť absolútne 10-ročné riziko fraktúry aj u diabetikov [21]. FRAX poskytuje mož-

nosť výpočtu rizika aj bez použitia hodnoty BMD, čo je perspektívne využiteľné pri indikácii osteologického, ev. denzitometrického vyšetrenia aj pri manažmente pacientov s DM. FRAX čiastočne dokáže predpove-

dať zvýšené riziko zlomenín u diabetikov v porovnaní s nediabetickou populáciou. Problémom je ale u diabetikov 2. typu, pretože FRAX nezohľadňuje DM 2. typu ako rizikový faktor, a tak môže podhodnotiť riziko fraktúry [22,23]. Jedným z možných riešení sa diskutuje označenie rizikového faktora „reumatoidná artritída“ u všetkých pacientov s DM 2. typu [24].

Z pohľadu rizika osteoporotickej fraktúry u pacienta s DM nemožno hodnotiť len jednu kvalitu – BMD a podľa nej usudzovať na úroveň rizika vzniku fraktúry. Kosť má aj charakteristickú štruktúru (architektúru) a tá je tvorená z komplikovaných organických a anorganických zlúčenín, ktoré podmieňujú biomechanické vlastnosti kosti. Limitáciou využitia BMD je nepomer medzi počtom pacientov s osteoporotickou fraktúrou a ich hodnotou BMD (čo preukázala štúdia EPISEM). Až 50 % pacientok s osteoporotickou fraktúrou má hodnotu T-skóre < -2,5 SD. Za hlavný dôvod, prečo je to tak, môžeme považovať fakt, že osteoporóza je multifaktorálnej genézy a zníženie kostnej denzity je len časťou celej patogenézy. Poškodenie mikroarchitektoniky kosti ako aj zmeny kvality kostí nevie densitometria odhaliť [25].

Novou a v klinickej praxi dostupnejšou metodikou je Trabecular Bone Score (TBS), ktoré analyzuje farebnú – šedú úroveň textúry DXA skenov s využitím experimentálnych variogramov projekcií 2D snímok, a ktorá je zároveň schopná rozlíšiť dve 3D mikroarchitektúry, ktoré vykazujú rovnakú kostnú denzitu (BMD), ale inú trabekulárnu charakteristiku. A práve TBS má dokázaný vzťah ku kostnej mikroarchitektonike. TBS má pozitívnu koreláciu s počtom trabekúl, ich konektivitou a naopak negatívne koreluje s priemerným počtom otvorov medzi kostnými trámami. Čiže vyššia hodnota TBS znamená „hustejšiu“ mikroarchitektúru, lepšiu konektivitu trámecov s malými priestormi medzi trámami – a tým lepšiu kvalitu kosti. Naopak nízka hodnota TBS znamená, že mikroarchitektonika je porušená, priestory medzi trámami sú väčšie [26]. Zo súčasnej úrovne vedomostí je možné odporučiť stanovovanie TBS ako komplementárnu klinickú aplikáciu k densitometrickému stanovovaniu BMD. Údaje o TBS-LS u DM 1. typu sú len ojedinelé. U DM 2. typu ale TBS je podstatne nižšie v porovnaní s kontrolami bez DM, dokonca aj po úprave na BMI. Zistilo sa, že TBS je silným prediktorom zlomeniny u žien s DM nezávisle od BMD (RR 1,27, 95% CI 1,10–1,46) [27].

## Záver

Na základe vyššie uvedených dostupných údajov sme vytvorili algoritmus manažmentu osteoporózy u pacientov s DM 2. typu (obrázok 2). V prvom kroku manažmentu je nutné identifikovať rizikového pacienta. Základným diagnostickým kritériom je densitometrické vyšetrenie a/alebo prítomnosť osteoporotickej fraktúry. Okrem toho máme aj iné nástroje na identi-

fikáciu rizikových skupín diabetikov 2. typu – modifikovaný FRAX, modifikovanie nameraných hodnôt T-skóre a. i. Tieto zatiaľ ešte nie sú ale v oficiálnych odporúčaniach.

Pri zistení osteoporózy je základom adekvátna suplementácia kalcia a vitamínu D. U zrejmej osteoporózy (T-skóre  $\leq$  -2,5 SD) a/alebo prítomnej osteoporotickej fraktúre je indikovaná aj antiporotická liečba [28]. Podľa dostupných údajov bisfosfonáty a raloxifén sa javia ako účinné antiporotiká pre pacientov s DM [29]. Taktiež v súlade s výsledkami post-hoc analýzy štúdie DANCE (The Direct Assessment of Nonvertebral Fractures in Community Experience) je osteoanabolická liečba teriparatidom vhodná aj u diabetickej populácie [30].

Záverom si dovoľujeme zdôrazniť, že pri komplexnom manažmente diabetika je nutné myslieť aj na riziko osteoporózy, a teda včas ju diagnostikovať a zahájiť adekvátne preventívne, či liečebné opatrenia.

## Literatúra

1. Kurra S, Siris E. Diabetes and bone health: the relationship between diabetes and osteoporosis-associated fractures. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2011;27(5):430–435.
2. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, Fractures, and Diabetes. *International Journal of Endocrinology* 2014;2014:10.
3. Nazrun AS, Tzar MN, Mokhtar SA, Mohamed IN. A systematic review of the outcomes of osteoporotic fracture patients after hospital discharge: morbidity, subsequent fractures, and mortality. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2014;10:937–948.
4. Ferrari S. Diabetes and Bone. *Calcified tissue international* 2017; 100(2):107–108.
5. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2004;20(3):196–204.
6. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *Journal of Vascular Surgery* 2016;63(2):3S–21S.
7. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcified tissue international* 2009;84(1):45–55.
8. Dytfield J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging clinical and experimental research* 2017;29(2):301–309.
9. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) Official Positions 2015 for Adults. 2015. p 17.
10. Jackuliak P. Základné princípy osteoporózy. In: Payer J, Borovský M, editors. Osteoporóza u vybraných ochorení. Bratislava: Herba 2014; s. 11–42.
11. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2015: Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; p S8–S16.
12. DCCT. The Diabetes Control Complications Trial Research Group: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* 1993;329(14): 977–986.
13. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25(2):275–278.

14. Pscherer S, Kostev K, Dippel FW, Rathmann W. Fracture risk in patients with type 2 diabetes under different antidiabetic treatment regimens: a retrospective database analysis in primary care. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2016;9:17–23.
15. Starup-Linde J, Vestergaard P. Diabetes and osteoporosis: cause for concern? *European Journal of Endocrinology* 2015;173(3):R93–R9.
16. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P et al. Predictive Value of BMD for Hip and Other Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005;20(7):1185–1194.
17. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008;23(8):1334–1342.
18. Jackuliak P, Payer J. Fracture risk in type 2 diabetes and trabecular bone score. *Diabetes* 2014;63(Suppl. 1):A380.
19. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S et al. Obesity is Not Protective Against Fracture in Postmenopausal Women: GLOW. *The American journal of medicine* 2011;124(11):1043–1050.
20. Compston JE, Flahive J, Hosmer DW, Watts NB, Siris ES, Silverman S et al. Relationship of Weight, Height, and Body Mass Index with Fracture Risk at Different Sites in Postmenopausal Women: The Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2014;29(2):487–493.
21. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE et al. Association of BMD and FRAX Score with Risk of Fracture in Older Adults with Type 2 Diabetes. *JAMA* 2011;305(21):2184–2192.
22. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012;27(2):301–308.
23. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, Majumdar SR. Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture? *Osteoporos Int* 2014;25(12):2817–2824.
24. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, Nunziata M, Muscianisi M, Ruffo MC et al. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Current Perspectives and Gender Differences. *International Journal of Endocrinology* 2016;2016:1615735.
25. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18(8):1033–1046.
26. Roux JP, Wegrzyn J, Boutroy S, Bouxsein ML, Hans D, Chapurlat R. The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: an ex vivo study. *Osteoporos Int* 2013;24(9):2455–2460.
27. Ferrar L, Jiang G, Adams J, Eastell R. Identification of vertebral fractures: An update. *Osteoporosis International* 2005;16(7):717–728.
28. Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus – A systematic review. *Bone* 2016;82:69–78.
29. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcified tissue international* 2011;88(3):209–214.
30. Schwartz AV, Pavo I, Alam J, Disch DP, Schuster D, Harris JM et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone* 2016;91:152–158.

## Vliv krátkodobého hladovění na metabolismus kostní tkáně u intaktních potkanů – samců

H. ŽIVNÁ<sup>1</sup>, P. ŽIVNÝ<sup>2</sup>, K. ŠVEJKOVSKÁ-KUBÍKOVÁ<sup>2</sup>, S. FEKETE<sup>2</sup>, M. HOLEČEK<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Radioizotopové laboratoře a vivárium, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové;

<sup>2</sup>Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova;

<sup>3</sup>Ústav fyziologie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

### SOUHRN

Živná H., Živný P., Švejkovská-Kubíková K., Fekete S., Holeček M.: **Vliv krátkodobého hladovění na metabolismus kostní tkáně u intaktních potkanů – samců**

**Cíl:** Sledovali jsme vliv 24-hodinového hladovění na kostní metabolismus u intaktních potkanů samců kmene Wistar.

**Materiál a metody:** Potkani byli rozděleni do 2 skupin po 10 potkanech. Živení po dobu 12 týdnů standardní laboratorní dietou (ST1) *ad libitum*: 1. skupina **ST1-S** živena do okamžiku usmrcení. 2. skupina **ST1-H24** hodin před usmrcením hladověla. Potkani byli usmrceni vykrvácením z břišní aorty, poté byla u potkanů stanovena kostní minerální hustota (BMD; g/cm<sup>2</sup>) a složení těla dvouenergií rentgenovou absorpciometrií. Biomechanická odolnost kostí byla měřena přístrojem vyrobeným na zakázku. V homogenátu kostí byly stanoveny ukazatele kostního obratu: N terminální propeptid prokolagenu I. typu PINP, kostní frakce alkalické fosfatázy BALP, kostní morfogenetický protein BMP-2, karboxyterminální telopeptid kolagenu CTX a insulin like growth factor (IGF-I).

**Výsledky:** Významný úbytek tělesné hmotnosti a tukové tkáně byl zjištěn u hladovějící skupiny ve srovnání s potkany **ST1-S**. Tloušťka kosti a síla nutné ke zlomení torzí pravé tibie byla menší u ST1-H ve srovnání s ST1-S. Rozdíly v koncentraci markerů z kostního homogenátu mezi skupinami nebyly nalezeny.

**Závěry:** Domníváme se, že potkani živení standardní laboratorní dietou mají zajištěnu tvorbu přiměřeného množství tukové tkáně, která je během hladovění metabolizována. Úbytek tukové tkáně pomáhá šetřit svalovou i kostní tkáň.

*Klíčová slova: hladovění, kostní markery, hustota kostního minerálu, biomechanické testování*

### SUMMARY

Živná H., Živný P., Švejkovská-Kubíková K., Fekete S., Holeček M.: **Effect of short-term fasting on bone metabolism in intact male rats**

**Objective:** The effect of 24-hour starvation on bone metabolism in intact male Wistar rats was monitored.

**Material and methods:** The rats were divided into 2 groups of 10 rats and fed for 12 weeks with a standard laboratory diet (ST1) *ad libitum*: The first group (ST1-S) was fed ST1 until sacrifice. In the 2<sup>nd</sup> group (ST1-H), ST1 was discontinued 24 hours before sacrifice. Rats were sacrificed by bleeding from the abdominal aorta, after which bone mineral density (g/cm<sup>2</sup>) and body composition were determined by dual-energy X-ray absorptiometry. Biomechanical bone resistance was measured using a custom-made device. The following markers of bone turnover were determined in bone homogenates: procollagen I N-terminal propeptide, bone fraction of alkaline phosphatase, bone morphogenetic protein 2, carboxyl-terminal collagen cross-links and insulin-like growth factor 1.

**Results:** A significant loss of body weight and adipose tissue was found in the starving group compared to ST1-S rats. The bone thickness and torsion force required to break the right tibia were lower for ST1-H compared to ST1-S. There were no differences in the concentration of markers assessed in bone homogenate between the groups.

**Conclusion:** We believe that rats fed with a standard laboratory diet have adequate amounts of adipose tissue that is metabolized during fasting. The loss of adipose tissue helps save muscle and bone tissue.

*Keywords: starvation, bone markers, bone mineral density, biomechanical testing*

*Osteologický bulletin 2017; 22(4):136–141*

**Adresa:** Doc. MUDr. Pavel Živný, CSc., Fakultní nemocnice Hradec Králové, Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: zivny@lfhk.cuni.cz

Došlo do redakce: 4. 12. 2017

Přijato k tisku: 19. 2. 2018

## Úvod

Většina prací se věnuje dlouhodobým účinkům látek na kvalitu kostní tkáně, na kostní metabolismus. Předpokládá se, že než se projeví vliv látek na kosti, tak uplynou týdny.

Hladovění má tři fáze [1]. První fáze lačnění u člověka začíná ihned po stravení požitého jídla, nastupuje pocit hladu a bývá 3× denně. Je čerpána energie z glykogenu.

Ve druhé fázi hladovění, tj. po 12 hodinách hladovění je polovina energie získána z volných mastných kyselin (FFAs) spíše než glukózy [2]. Uvolňuje se glycerol a volné mastné kyseliny pro glukoneogenezi [3] a pro  $\beta$ -oxidaci [1]. Ve třetí fázi hladovění již nestačí ketolátky k udržení bazálního metabolismu a začne se metabolizovat svalová tkáň [1,4].

Fyziologické změny pozorované při hladovění ukazují především pokles IGF-I a estrogenu a zvýšení Peroxisome proliferator – activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ), což se ukazuje jako stimul pro prekurzorové buňky k přesunu od osteoblastů k adipocytům [5,6].

Během hladovění se z jater uvolňuje Fibroblast growth factor-21 (FGF-21), který stimuluje oxidaci mastných kyselin v játrech, ketogenezi, citlivost buněk na inzulín, blokuje efekt STH a je příčinou úbytku kostí. FGF-21 primárně tlumí cestu IGF-I v játrech [7].

Hladovění stimuluje tvorbu ROS (Reactive Oxygen Species), především  $H_2O_2$ .  $H_2O_2$  je esenciální pro au-

tofagii při hladovění [8],  $H_2O_2$  ve vysoké dávce vede k buněčnému poškození, ale v nízké dávce má důležitou roli jako signální molekula při biologických procesech [9].

Hladovění tlumí gen Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), který fyziologicky snižuje tvorbu autofagosomů, a tím brání apoptóze buňky [10]. Exprese Bcl-2 proteinu, anti-apoptotického proteinu, který mění propustnost membrán, je zvýšena v přirozeně stárnoucích buňkách, kde se zastavuje růst [11].

Jednou z potřeb odbourávání kostí při hladovění je poskytnutí minerálů do tělesných tekutin, především vápníku. Vápník je zásadní pro buněčnou fyziologii a jeho nedostatečný příjem rychle stimuluje kostní resorpci s uvolněním z kostního hydroxyapatitu [12]. Druhým důvodem úbytku kostí je mechanická teorie [13]. Pokud jedinec méně váží, pak je i méně zatížena kostra a může se spustit kostní resorpce endostálně [14,15].

Kostní metabolismus je nejčastěji sledován stanovením hladin markerů kostního obratu. Mezi specifické markery, odrážející kostní metabolismus patří kostní alkalická fosfatáza, (BALP), osteokalcin (OC) a N- a C-terminální propeptid prokolagenu typu I (PINP, PICP). BALP je lokalizována v membránách osteoblastů [16]. PINP je propeptid z prokolagenu I před jeho zabudováním do kostní hmoty ve formě kolagenu I, také odráží kostní novotvorbu [17]. Naopak při odbou-

Tabulka 1

Vliv hladovění na tělesnou hmotnost, složení těla a obsah tuku (m  $\pm$  SD)

	Hmotnost zvířat na konci pokusu (g)	Lean BMC (g)	Tuk (g)	Tuk (%)
ST1-S	516 $\pm$ 13	342 $\pm$ 28	75 $\pm$ 18	17,8 $\pm$ 4,1
ST1-H	479 $\pm$ 15 vs. ST1-S p $\leq$ 0,001	343 $\pm$ 28	51 $\pm$ 18	12,6 $\pm$ 3,7 vs. ST1-S p $\leq$ 0,05

Tabulka 2

Vliv hladovění na kostní minerální hustotu (g/cm<sup>2</sup>; m  $\pm$  SD)

	DXA total	Th páteř	Levý femur	Pravý femur
ST1-S	0,170 $\pm$ 0,028	0,225 $\pm$ 0,091	0,203 $\pm$ 0,132	0,201 $\pm$ 0,161
ST1-H	0,169 $\pm$ 0,031	0,221 $\pm$ 0,098	0,185 $\pm$ 0,072	0,184 $\pm$ 0,120

rávání kolagenu I se uvolňuje C-terminální telopeptid kolagenu I (CTX-I), což vypovídá o resorpci kostní tkáně [18]. Další faktor, kostní morfogenetický protein (BMP-2) podporuje expresi a diferenciaci osteoblastů s následným zvýšením kostní novotvorby [19]. Inzulinu podobný růstový faktor IGF-I se účastní kostní novotvorby a stimuluje osteoformaci při osteoresorpci [20].

Položili jsme si otázku, jestli i krátkodobá změna odnětí potravy na 24 hodin bude mít vliv na kostní metabolický obrat u potkanů.

Pro zjištění účinku krátkodobého hladovění na kostní tkáň byli v této studii použiti zdraví samci potkanů, u kterých není metabolismus kostí negativně ovlivněn ani nedostatkem anabolických hormonů, ani jiným patologickým stavem.

## Materiál a metody

### Zvířata:

Studie byla provedena podle projektu pokusů schváleného Odbornou komisí na ochranu zvířat proti týrání LF UK – HK (č.j. 30793/2010-30 a 8593/2008-30). Byli použiti dospělí samci potkanů kmene Wistar (Biotest, s. r. o., Konárovice) s tělesnou hmotností  $235 \pm 7$  g na začátku pokusu. Potkani byli ve viváriu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové (LF UK – HK) umístěni po 5 v plastických klecích a chováni za standardních podmínek (12 hodin světlo a 12 hodin tma, teplota  $22 \pm 2$  °C, vlhkost vzduchu 30–70 %, pitná voda ad libitum). Po dobu 12 týdnů byli potkani živeni ad libitum standardní dietou pro hlodavce (ST-1, VELAS, Lysá nad Labem).

### Experiment:

Potkani byli rozděleni do dvou skupin po 10 zvířatech:

1. Skupina ST1-S živena po dobu 12 týdnů standardní laboratorní dietou (ST1).
2. Skupina ST1-H živena po dobu 12 týdnů dietou ST1 ad libitum a 24 hodin před usmrcením byla všechna dieta odebrána a ponechána pouze pitná voda ad libitum. Tělesná hmotnost potkanů a spotřeba diety byla sledována jednou týdně. Zvířata byla usmrcena odběrem krve z bifurkace břišní aorty v éterové anestézii.

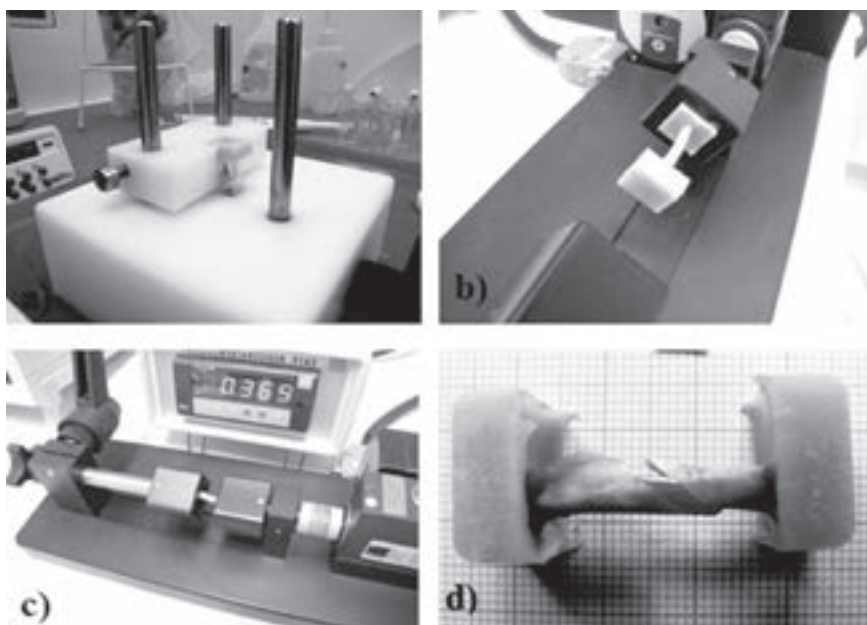
### Hustota kostního minerálu:

Potkanům byla po jejich usmrcení změřena kostní minerální hustota (BMD,  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) pomocí dvouenergieové rentgenové absorpciometrie (DXA – Dual Energy X-ray Absorptiometry) na přístroji Hologic Delphi A (Hologic, MA, USA) v Osteocentru Fakultní nemocnice Hradec Králové. Kostní minerální hustota celého těla, v oblasti bederních obratlů a v oblasti femuru byla počítačově vyhodnocena pomocí příslušného softwarového programu pro malá zvířata (DXA, Hologic, MA, USA).

### Testování mechanické odolnosti kostní tkáně:

Vyňaté tibie byly zamrazeny na  $-80$  °C do dalších analýz. Tibie byly využity k testování mechanické odolnosti kostní tkáně na speciálním elektromechanickém přístroji (Martin Košek & Pavel Trněčka, Hradec Králové, ČR) podle metodiky popsané dříve [21,22]. Před testováním jsme změřili délku a průměr vyšetřovaných kostí. Tibie byly lámány ve středu diafýzy pomocí tříbodového testování (three-point bending). Kost byla položena na dva podpůrné body, vzdálené od sebe 18 mm v anteroposteriorním směru. Kost byla nejprve vystavena počáteční síle do 10 N a poté byl spuštěn elektromotorek snižující nerezový váleček konstantní rychlostí 6 mm/min. Po zlomu jsme změřili tloušťku kortikální části kosti pomocí posuvného mikrometru (OXFORD 0–25MM 30DEG POINTED MICROMETER, Victoria Works, Leicester, Velká Británie). Maximální vynaložená síla (v tlaku N) vedoucí ke zlomení kostí byla zaznamenána měřící jednotkou (Digitalanzeiger 9180, Burster praezisionsmesstechnik GmbH&Co KG, Gernsbach, Německo).

Při přípravě zlomení torzí se konec tibie svisle fixuje ve formě a zalije se samopolymerující adhezivní pryskyřicí na bázi metakrylá-



Obr. 1

Tabulka 3  
Vliv hladovění na mechanické vlastnosti a odolnost kostní tkáně tibíí (m ± SD)

	Skupina	Délka (mm)	Průměr (mm)	Třibodové ohýbání (N)	Tloušťka kortikální kosti (mm)	Fraktura ) a torze tibie (N)
LT	ST1-S	40,73 ± 1,51	2,75 ± 0,37	130,5 ± 18,4	0,521 ± 0,009	–
	ST1-H	40,92 ± 0,94	2,71 ± 0,18	126,1 ± 11,4	0,535 ± 0,022	–
PT	ST1-S	39,71 ± 0,37	2,90 ± 0,28	–	0,541 ± 0,094	297,4 ± 13,3
	ST1-H	41,15 ± 0,82	2,72 ± 0,18	–	0,526 ± 0,015 vs. ST1-S p = 0,027	259,5 ± 31,2 vs. ST1-S p = 0,003

LT – levá tibie, PT – pravá tibie

Tabulka 4  
Vliv hladovění na koncentrace kostních markerů v kostním homogenátu, PINP pg/ml; BALP ng/ml; BMP-2 pg/ml; CTX ng/ml a IGF-1 pg/ml; m ± SD nebo medián a 25. a 75. percentily)

	PINP	BALP	BMP-2	CTX1	IGF-1
ST1-S	151,3 145,5–179,2	5,27 3,80–5,48	22,27 ± 3,66	6 745 5 050–9 881	1 387 1 096–2 850
ST1-H	154,6 101,4–237,7	3,89 2,28–4,94	23,65 ± 8,22	6 308 4 633–11 504	1 497 973–2 195

tu (Spofacryl-SpofaDental, a. s.; Jičín) ve speciální nádobce (obrázek 1). Po pěti minutách metylmetakrylát ztuhne a postup se opakuje s druhým koncem tibie (a). Střed kosti je po celou dobu obalen gázou namočenou ve fyziologickém roztoku. Upravené konce kostí se zasunou do držáků přístroje (b). Po spuštění přístroje se začne jedna jeho část otáčet rychlostí 24°/min. až dojde ke zlomení tibie v torzi a na obrazovce zůstane zobrazena hodnota, při které došlo ke zlomení kosti (vyjádřeno v N/m – c, d).

#### Analýza kostních homogenátů:

Homogenát kosti byl připraven z proximální části tibie (0,15 g) v 1,5 ml fosfátového pufru (PBS, PAA Laboratories GmbH, Pasching, Austria) na přístroji MagNA Lyser (Roche) ve třech cyklech při 6 500 rpm po dobu 20 sekund. Mezi každým cyklem byly vzorky chlazeny v chladícím kruhu (MagNA Lyser Cooling Block). V kostním homogenátu byly stanoveny koncentrace kostních markerů: N-terminální propeptid prokolagenu I (PINP; pg/ml), karboxyterminální telopeptid kolagenu I (CTX-I; pg/ml), kostní forma izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP; ng/ml), kostní morfogenetický faktor 2 (BMP-2; pg/ml) a Insulin Like Growth Factor I (IGF-I; pg/ml) metodou ELISA s využitím kitů od firmy Uscn Life Science Inc., Wuhan,

Čína. Analýzy byly provedeny na Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové.

#### Statistická analýza:

Výsledky byly statisticky zpracovány programem SigmaStat 3.1 JandelScientific® (San Rafael, CA, USA) pomocí nepárového t-testu a Mann-Whitney testu. Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka (SD), v případě neparametrických hodnot jako medián a 25. a 75. percentil. Hodnoty p < 0,05 a nižší byly považovány za signifikantní.

#### Výsledky

Během experimentu se u rostoucích potkanů fyziologicky zvyšovala tělesná hmotnost (hodnoty nejsou prezentovány). U skupiny hladovějící 24 hodin před ukončením pokusu došlo ke statisticky významnému poklesu tělesné hmotnosti (p ≤ 0,001) ve srovnání s potkany, kteří měli přístup k dietě až do chvíle jejich usmrcení. Podobně po 24 hodinách hladovění u skupiny ST1-H jsme našli statisticky významný pokles obsahu tukové tkáně v těle (p ≤ 0,05) ve srovnání se skupinou potkanů, která do doby usmrcení měla přístup k dietě ad libitum (tabulka 1).

Vyhodnocením denzitometrických měření jsme nalezli statisticky významné rozdíly mezi skupinou potkanů živenou ad libitum a skupinou, která hladověla 24 hodin před usmrcením, pouze se ukázal trend k nižším hodnotám u hladovějících potkanů (*tabulka 2*).

Tloušťka kortikální kosti levé tibie (**LT**) byla u hladovějící skupiny větší než u skupiny, která měla do ukončení experimentu přístup k dietě. Tloušťka kosti pravé tibie (**PT**) byla statisticky významně menší u skupiny ST1-H ve srovnání se skupinou živenou ad libitum (*tabulka 3*).

Nenalezli jsme statisticky významné rozdíly v koncentraci markerů z kostního homogenitu mezi skupinou živenou ad libitum a skupinou, která hladověla 24 hodin před usmrcením. Zjistili jsme pouze trend k poklesu hodnot BALP u hladovějící skupiny ve srovnání se skupinou sytou (*tabulka 4*).

## Diskuze

V našem experimentu jsme chtěli zodpovědět otázku, zda může i akutní hladovění ovlivnit metabolismus kostí. Sledované skupiny potkanů se po celou dobu experimentu nelišily v tělesné hmotnosti, pouze po 24 hodinách hladovění poklesla tělesná hmotnost i obsah tukové tkáně v těle. Na poklesu hmotnosti se jistě podílelo i vyprázdnění obsahu trávicího traktu. Při dlouhodobém hladovění potkanů bychom jistě dosáhli statisticky významných rozdílů, ale to nebylo naším cílem. Většinou lidé hladoví krátkodobě, např. před operačním zákrokem nebo vyšetřením.

Předpokládáme, že potkani se po 24 hodinách hladovění, s ohledem na rychlost metabolismu, nalézali v druhé fázi, kdy ze svých tukových zásob spotřebovali 15 %. Tehdy je energie získávána z mastných kyselin z odbourané tukové tkáně [2]. Uvolňuje se glycerol a volné mastné kyseliny pro glukoneogenezi [3] a pro  $\beta$ -oxidaci [1].

Vzhledem k tomu, že osteoblasty a adipocyty pocházejí z téže populace mezenchymálních kmenových buněk [23], je mezi nimi udržována dynamická rovnováha, pak odklon od linie osteoblastů vede ke zvýšené produkci adipocytů [24,25]. V současné době je tuková tkáň chápána nejen jako pasivní zdroj energie, ale produkcí adipokinů má mnoho dalších důležitých úloh v organismu. Podílí se na řadě různých funkcí, včetně metabolismu kostí [26]. Můžeme očekávat, že tuková tkáň uložená v kostní dřeni bude při hladovění pomáhat obnově a udržení funkce osteoblastů [13,27]. Úloha osteocytů není vázána jen na kostní tkáň, ale zasahuje i do metabolismu tuků, a dokonce i do lymfopoézy [28].

Mnohé práce se podrobně zabývají procesy hladovění. Narůstají počty receptorů aktivovaných peroxizomovými proliferátory gamma (PPAR $\gamma$ ) preferující adipocyty [5,6], klesají koncentrace IGF-I, čímž se spouští odbourávání [7]. Reaktivní formy kyslíku

(ROS) zvyšují autofagii při hladovění. Někteří autoři tvrdí, že ROS během hladovění narůstají [8], jiní tvrdí, že naopak klesají [29].

Mechanická teorie je určitě platná při dlouhodobém hladovění, kdy dojde k poklesu tělesné hmotnosti [13]. Lehčí kostra při snížené tělesné hmotnosti může být důsledkem kostní endosteální resorpce [14,15]. Můžeme se domnívat, že již po 24 hodinách hladovění reaguje i kostní tkáň poklesem své pevnosti, kdy poklesly síly nutné ke zlomení pravé tibie torzí u hladovějící skupiny. Toto zjištění by znamenalo, že již po 24 hodinách hladovění může organismus potkana registrovat pokles tělesné hmotnosti s patřičným odrazem v pevnosti kostní tkáně. Tuto hypotézu bude ještě nutné ověřit.

V našem experimentu poklesla statisticky významně tloušťka kortikální kosti pravé tibie. Ale naopak tloušťka kortikální kosti levé tibie se zvýšila. Tento jev, velmi často pozorovaný v našich experimentech, by mohl vypovídat o různém zatížení levých – pravých končetin potkana, pravděpodobně o dominantnosti levé nebo pravé mozkové hemisféry.

Zjistili jsme významný pokles množství tuku v těle a nevýznamný pokles hodnot BMD ve všech sledovaných oblastech u skupiny ST1-H. Naše výsledky jsou ve shodě s Rosenem, který u myši neprokázal korelace mezi stehenní BMD a množstvím adipocytů [30].

## Závěr

Domníváme se, že při krátkodobém hladovění u potkanů s dostatkem tukové tkáně je kostní tkáň šetřena a není nucena přeměňovat metabolismus kostí ke zvýšené osteoresorpci.

## Poděkování

*Tato studie byla podpořena granty UHHK 00179906 a SVV 260689.*

*Autoři děkují Dagmar Ježkové a Kateřině Šildbergové za jejich obratnou technickou pomoc během celého experimentu.*

## Literatura

- McCue MD. Starvation physiology: reviewing the different strategies animals use to survive a common challenge. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2010;156:1–18.
- Newsholme EA, Leech AR. *Functional biochemistry in health and disease*. Chichester, UK; Hoboken, N. J. Wiley-Blackwell 2009; p 543.
- Reshef L, Olswang Y, Cassuto H et al. Glyceroneogenesis and the triglyceride/fatty acid cycle. *J Biol Chem* 2003;278:30413–30416.
- Wang T, Hung CC, Randall DJ. The comparative physiology of food deprivation: from feast to famine. *Annu Rev Physiol* 2006;68:223–251.
- Gimble JM, Robinson CE, Wu X, Kelly KA. The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update. *Bone* 1996;19:421–428.
- Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman EJ et al. Inhibition of *Osf2/Cbfa1* expression and terminal osteoblast differentiation by PPAR $\gamma$  2. *J Cell Biochem* 1999;74:357–371.

7. Zhang Y, Xie Y, Berglund ED et al. The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice. *Elife* 2012; 15;1:e00065. doi: 10.7554/eLife.00065.
8. Scherz-Shouval R, Shvets E, Fass E et al. Reactive oxygen species are essential for autophagy and specifically regulate the activity of Atg4. *EMBOJ* 2007;26(7):1749–1760.
9. Veal EA, Day AM, Morgan BA. Hydrogen peroxide sensing and signaling. *Mol Cell* 2007;26(1):1–14.
10. García-Navas R, Munder M, Mollinedo F. Depletion of L-arginine induces autophagy as a cytoprotective response to endoplasmic reticulum stress in human T lymphocytes. *Autophagy* 2012;8(11):1557–1576.
11. Tombor B, Rundell K, Oltvai ZN. Bcl-2 promotes premature senescence induced by oncogenic Ras. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;303(3):800–807.
12. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol* 2005; 187:311–325.
13. Devlin MJ. Why does starvation make bones fat? *Am J Hum Biol* 2011;23(5):577–585.
14. Frost HM. Bone “mass” and the “mechanostat”: a proposal. *Anat Rec* 1987;219:1–9.
15. Frost HM. Bone’s mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003;275:1081–1101.
16. Brown JP, Albert C, Nassar BA et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2009; 42(10–11):929–942.
17. Garner JM, Jordan JR. An unusual complication of malar augmentation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(4):428–430.
18. Herrmann M, Seibel MJ. The amino- and carboxyterminal cross-linked telopeptides of collagen type I, NTX-I and CTX-I: a comparative review. *Clin Chim Acta* 2008; 393(2):57–75.
19. Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58(1):3–18.
20. Swarthout JT, Tyson DR, Jefcoat SC Jr, Partridge NC. Induction of transcriptional activity of the cyclic adenosine monophosphate response element binding protein by parathyroid hormone and epidermal growth factor in osteoblastic cells. *J Bone Miner Res* 2002;17(8): 1401–1407.
21. Gradosova I, Zivna H, Svejkovska K et al. The role of atorvastatin in bone metabolism in male albino Wistar rats. *Pharmazie* 2011;66: 606–610.
22. Živný P, Švejkovská K, Gradošová I et al. Možnosti určení mechanické odolnosti kosti v experimentu – souhrn poznatků. *Osteol Bull* 2011; 16:132–136.
23. Hong JH, Hwang ES, McManus MT et al. TAZ, a transcriptional modulator of mesenchymal stem cell differentiation. *Science* 2005;309: 1074–1078.
24. Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: cross talk with the osteoblastogenic program. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:236–253.
25. Nuttall ME, Gimble JM. Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and the consequent therapeutic implications. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:290–294.
26. Scotece M, Conde J, Abella V et al. Bone metabolism and adipokines: are there perspectives for bone diseases drug discovery? *Expert Opin Drug Discov* 2014;9:945–957.
27. Devlin MJ, Cloutier AM, Thomas NA et al. Caloric restriction leads to high marrow adiposity and low bone mass in growing mice. *J Bone Miner Res* 2010;25:2078–2088.
28. Sato M, Asada N, Kawano Y et al. Osteocytes regulate primary lymphoid organs and fat metabolism. *Cell Metab* 2013;18(5):749–758.
29. Desideri E, Vegliante R, Cardaci S et al. MAPK14/p38 -dependent modulation of glucose metabolism affects ROS levels and autophagy during starvation. *Autophagy* 2014;10(9).
30. Rosen CJ, Ackert-Bicknell C, Rodriguez JP, Pino AM. Marrow fat and the bone microenvironment: developmental, functional, and pathological implications. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009;19:109–124.

# Prediktívna hodnota mikroRNA v diagnostike a prognóze srdcového zlyhania a osteoporózy

M. KUŽMA, A. GAŽOVÁ, J. KYSELOVIČ, P. JACKULIAK, Z. KILLINGER, J. PAYER

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

## SÚHRN

Kužma M., Gažová A., Kyselovič J., Jackuliak P., Killinger Z., Payer J.: **Prediktívna hodnota mikroRNA v diagnostike a prognóze srdcového zlyhania a osteoporózy**

Cielom prehľadového článku je predstaviť súčasné poznatky o mikro-RNA (miRNA) z klinických štúdií za účelom lepšieho pochopenia etiológie a patofyziológie srdcového zlyhania (SZ), osteoporózy a sarkopénie a pokúsiť sa identifikovať profil miRNA, prostredníctvom ktorého by bolo možné zlepšiť úroveň a presnosť predikcie progresie a/alebo liečby oboch ochorení.

*Kľúčové slová: osteoporóza, fraktúry, mikro-RNA, srdcové zlyhávanie*

## SUMMARY

Kužma M., Gažová A., Kyselovič J., Jackuliak P., Killinger Z., Payer J.: **Predictive value of microRNAs in the diagnosis and prognosis of heart failure and osteoporosis**

The review aimed to present recent findings from clinical studies on micro-RNAs (miRNAs) to better characterize the pathoetiology of heart failure, osteoporosis and sarcopenia, and to possibly even find miRNA targets which would increase the level and accuracy of prediction of the progression and/or treatment of both diseases.

*Keywords: osteoporosis, fractures, mikro-RNA, heart failure*

*Osteologický bulletin 2017; 22(4):142–145*

**Adresa:** MUDr. Martin Kužma, PhD., V. interná klinika, LF UK a UN, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: kuzma@ru.unb.sk

Došlo do redakcie: 19. 12. 2017

Prijato k tisku: 7. 2. 2018

## Úvod

Osteoporóza predstavuje vážne chronické ochorenie, u ktorého 1 z 3 žien a 1 z 5 mužov vo veku 50 rokov utrpí osteoporotickú fraktúru. Na druhej strane, napriek pokroku v prevencii a liečbe chronického srdcového zlyhania (SZ) počas posledných niekoľkých desaťročí, zostáva toto ochorenie stále veľkou výzvou súčasnej medicíny, pretože pacienti so SZ majú často zlú prognózu a približne polovica zomrie do 4 rokov [1]. Podľa doterajších údajov má pacient so SZ o 30 % vyššie riziko vzniku non-osteoporotickej vertebrálnej, ale aj vertebrálnej fraktúry, ktoré sú nezávislé od tradičných rizikových faktorov osteoporózy rovnako ako zníženie kostnej hustoty. Navyac, komorbidity ako dia-

betes mellitus, chronické ochorenie obličiek, tyreopatie, gastrointestinálne choroby, ktoré sú často prítomné u pacientov so SZ, sa môžu taktiež podieľať na vzniku osteoporózy u týchto pacientov. U pacientov so SZ sú prítomné ďalšie špecifické faktory asociované so SZ, akými sú sekundárny hyperaldosteronizmus, hyponatriémia a chronické užívanie sľučkových diuretik, ktoré môžu byť zodpovedné za častý výskyt osteoporózy a fraktúr u pacientov so SZ.

Väčšina prác, ktorá za východzí parameter považuje osteoporózu, je založená na skúmaní anamnézy a klinickom vyšetrení, so zameraním na identifikáciu periférnych fraktúr, zatiaľ čo riziko vertebrálnych fraktúr u týchto pacientov zostáva nejasné [2–12].

Závažnosť problematiky SZ a osteoporózy doteraz nezbudzovala veľkú pozornosť. Nie je k dispozícii dostatok údajov o hormonálnych zmenách (pohlavné hormóny, funkcia štítnej žľazy), zmenách v mineralograme, v etiológii osteoporózy u pacientov so SZ. Keďže na základe výsledkov klinických štúdií sú vertebrálne fraktúry v dôsledku častej absencie klinických príznakov v mnohých prípadoch poddiagnostikované, za účelom zistenia skutočnej prevalencie fraktúr v populačných štúdiách sa v súčasnosti používajú rádiologické a morfometrické techniky. Vertebrálne fraktúry majú veľký klinický význam, pretože ovplyvňujú prognózu pacientov s osteoporózou rizikom vzniku ďalšej fraktúry, zvýšením morbiditu a mortality. Tieto aspekty môžu mať veľký význam v populácii pacientov, akými sú pacienti so SZ.

Doterajší výskum poukazuje na možné prekryvanie základných patoetiologických mechanizmov týchto ochorení [2,13]. Zmeny kostnej denzity však nedokážu dostatočne vysvetliť zvýšené riziko fraktúr, ktoré by preto malo byť zhodnotené pomocou klinických rizikových faktorov a kostných vyšetrení [11].

Toto je v súlade s existujúcimi dôkazmi, ktoré naznačujú, že obidve choroby majú spoločné patogenetické mechanizmy a je potrebný ďalší výskum na preskúmanie základných biologických procesov s cieľom identifikovať nové terapeutické ciele pri preventívnej intervencii. Na základe týchto zistení by bolo vhodné preskúmať možné asociácie kostnej denzity a trabekulárneho kostného skóre (TBS) ako kvantitatívnych hodnotení osteoporózy s rizikom rozvoja srdcového zlyhania v populácii zdanlivo zdravých mužov a žien v strednom veku a zamerať sa na miRNA ako relatívne malú skupinu novo identifikovaných multigénnych regulátorov.

### Vzťah medzi srdcovým zlyhaním a osteoporózou

Viac ako 10 rokov bol niektorými klinickými štúdiami identifikovaný možný vzťah medzi SZ a fragilitou kosti, ale aj medzi osteoporózou a zvýšeným rizikom vzniku kardiovaskulárnych (KVS) ochorení. U pacientov s nedávno diagnostikovaným KVS ochorením existuje vysoké riziko vzniku fraktúry proximálneho femuru, preto by populácia takto vysoko rizikových pacientov mohla profitovať zo skríningu a včasnej prevencie a liečby osteoporózy [2–12].

Hrubá absolútna miera fraktúry proximálneho femuru u pacientov so SZ bola 12,6 na 1 000 paciento-rokov, u pacientov po cievnej mozgovej príhode 12,6 na 1 000 paciento-rokov, u pacientov s diagnostikovaným periférnym artériovým ochorením 6,6 na 1 000 paciento-rokov a u pacientov s ischemickou chorobou srdca 5,2 na 1 000 paciento-rokov v porovnaní s 1,2 na 1 000 paciento-rokov u pacientov bez KVS ochorenia. Multivariantne upravená miera relatívneho rizika (hazard ratio – HR) fraktúry proximálneho femuru u pacientov s diagnostikovaným SZ bola 4,40 (95% konfi-

denčný interval [CI], 3,43–5,63); u pacientov po cievnej mozgovej príhode 5,09 (95% CI, 4,18–6,20); u pacientov s diagnostikovaným periférnym artériovým ochorením 3,20 (95% CI, 2,28–4,50); a u pacientov s ischemickou chorobou srdca 2,32 (95% CI, 1,91–2,84).

Medzi rizikové faktory, ktoré výrazne zvyšujú morbiditu ako aj mortalitu pacientov s osteoporózou, ako aj pacientov so SZ, patrí sarkopénia. V štúdií “Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF)” [12] sa zistila prítomnosť sarkopénie u 19,7 % zo všetkých pacientov so SZ a zachovanou systolickou funkciou ľavej komory (LK) a jej vzťah medzi zníženou schopnosťou cvičiť, svalovou silou a kvalitou života. U týchto pacientov sa zistili horšie výsledky počas 6 minútového testu chôdze ( $404 \pm 116$  vs.  $307 \pm 145$  m,  $p = 0,003$ ) a nižšia absolútna vrcholová spotreba kyslíka ( $1\ 579 \pm 474$  vs.  $1\ 211 \pm 442$  mL/min,  $p < 0,05$ ). Táto multicentrická štúdia preukázala, že pacienti so SZ a zachovanou systolickou funkciou LK sú minimálne rovnako postihnutí sarkopéniou ako pacienti so SZ a redukovanou systolickou funkciou LK, a teda nepostihuje prevažne pacientov so SZ a redukovanou systolickou funkciou LK, ako sa doposiaľ uvádzalo. Pacienti so SZ so zachovanou systolickou funkciou LK a sarkopéniou horšie tolerujú záťaž, čo bolo preukázané 6 minútovým testom chôdze a ďalším testovaním a majú taktiež horšiu kvalitu života [12].

Existuje však aj opačný vzťah, kedy pacienti s osteoporózou majú zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení [11]. Nakoľko SZ rovnako ako aj osteoporóza predstavujú v rozvinutých krajinách veľmi významný medicínsky, ekonomický aj sociálny problém, ďalší výskum spoločných mechanizmov (ktoré stále nie sú objasnené), diagnostiky a liečby osteoporózy, sarkopénie a srdcového zlyhania je nevyhnutný.

Štúdia “European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study in Norfolk, United Kingdom” zisťovala asociáciu minerálnej hustoty kostného tkaniva (BMD) meranú pri kvantitatívnom ultrazvuku päty s incidenciou srdcového zlyhania u 13 666 zdanlivo zdravých osôb vo veku 42 až 82 rokov [11]. Počas 9,3 roka trvajúceho klinického sledovania bolo zaznamenaných 380 prípadov SZ, pričom so zvyšujúcou sa hustotou kosti sa riziko SZ znižovalo. Pomer rizík (hazard ratio, HR) porovnávajúci jednotlivé kvartily s najnižším, bol 0,40 (95% CI: 0,27 až 0,59); 0,54 (95% CI: 0,37 až 0,79) a 0,46 (95% CI 0,32 až 0,68) pri analýze adjustovanej na všetky známe rizikové faktory SZ ako aj osteoporózy (vek, pohlavie, fajčenie, konzumáciu alkoholu, telesnú aktivitu, sociálny status, úroveň vzdelania, systolický krvný tlak, cukrovku, koncentráciu cholesterolu a index telesnej hmotnosti;  $p$  pre trend = 0,002), s redukciami rizika o 23 % s každým zvýšením smerodajnej odchýlky minerálnej hustoty kostí o 1 (HR: 0,77; 95% CI: 0,66 až 0,89).

Asociácia bola silnejšia u pacientov so srdcovým zlyhaním bez infarktu myokardu (HR: 0,75; 95% CI: 0,63 až 0,89) ako u SZ s predchádzajúcim infarktom myokardu (HR: 0,82; 95% CI: 0,62 až 1,09). Nakoľko bol preukázaný inverzný vzťah medzi hustotou kosti a rizikom SZ u klinicky asymptomatických jedincov, uvedené zistenia podporujú význam kardiologického vyšetrenia u pacientov s redukovanou hustotou kosti a oprávnené ďalšie skúmanie biologických mechanizmov vedúcich k osteoporóze a SZ [11].

### Vzťah medzi miRNA, srdcovým zlyhaním a osteoporózou

Objasnenie potenciálnych mechanizmov podieľajúcich sa na regulácii expresie kľúčových génov pre SZ, osteoporózu a s ňou asociovanou sarkopéniou môže viesť k stanoveniu nových cieľov v liečbe pacientov s týmito ochoreniami. Svoju pozornosť sme sa rozhodli upriamiť na mikroRNA (miRNA), relatívne malú skupinu recentne identifikovaných regulátorov expresie mnohých génov. Využitie súčasných vedomostí o profile miRNA za účelom lepšej charakteristiky patofyziológie komorbidít SZ, osteoporózy a sarkopéniou umožní predpovedať nové miRNA, prípadne aj určiť špecifické miRNA asociované s osteoporózou, čím by sa zvýšila úroveň a presnosť určenia progresie ako aj liečby. Vďaka odolnosti miRNA voči extracelulárnej enzymatickej degradácii v krvi a jej jednoduchej a reprodukovateľnej detekcii by sa dalo vytvoriť špecifické portfólio miRNA, za účelom stanovenia profilov cirkulujúcej miRNAs (c-miRNA) ako biomarkera pri rôznych typoch ochorení a liečby SZ a osteoporózy pomocou využitia metódy miRNA špecifickej real time polymerase chain reaction (RT PCR).

Génová transkripcia a translácia sú východiskové fázy adaptácie ľudského tela na fyziologické aj patofyziologické stavy, ktoré určujú zmeny v hladinách a aktivitách mnohých proteínov a hormónov. Identifikácia miRNA na začiatku roka 1990 odhalila novú úroveň komplexity transkripčnej a translačnej regulácie [14]. Malé nekódujúce molekuly RNA, nazývané mikroRNA (miRNA), regulujú post-transkripčne génovú expresiu väzbou na mRNA a spôsobuje jej degradáciu, alebo inhibujú transláciu cieľných transkriptov. Rastúci počet dôkazov naznačuje, že miRNA ovplyvňujú veľký počet procesov a zohrávajú rozhodujúcu úlohu nielen v bunkovej diferenciácii, proliferácii a apoptóze, ale tiež ovplyvňujú zloženie extracelulárnej matrix a udržiavajú procesy homeostázy akejkoľvek bunky, tkaniva a orgánu [15].

Presný mechanizmus cielenia a aktivácie miRNA stále nie je úplne preskúmaný. Jeden gén môže byť regulovaný viacerými miRNA a podobne môže jedna miRNA regulovať viac cieľových génov, ktoré sú často zoskupené do špecifickej biologickej dráhy [15].

Podobne ako iné regulačné molekuly, expresia miRNA sa často mení počas vývoja ochorenia. Pretože

miRNA gény majú schopnosť riadiť proliferáciu a apoptózu bunky a nachádzajú sa vo fragilných častiach génomu, ich deregulácia môže významne prispieť k rozvoju proliferatívnym ochorení [16,17]. Sú už dostupné viaceré testy, využívajúce miRNA ako biomarkery v klinickej diagnostike [18]. Doteraz bolo publikovaných len 163 článkov týkajúcich sa miRNA a osteoporózy (PubMed.gov 30. 11. 2017), prvý bol publikovaný v roku 2008, v r. 2017 bolo zatiaľ vydaných 34 článkov. O srdcovom zlyhaní a miRNA bolo vydaných 812 článkov, z toho 125 v roku 2017. Samozrejme len malá časť bola zameraná na ľudí a ešte menší počet predstavovali cielené klinické štúdie.

Pri osteoporóze môžu miRNA, krátke, nekódujúce RNA, ovplyvňovať tak vývoj osteoblastov/tvorbu kosti, ako aj vývoj osteoklastov/resorpciu kosti [19]. Posttranskripčná regulácia osteoblastogenézy pomocou miRNA môže ovplyvniť expresiu RUNX2 (napr. MiR-34c, miR-133a, miR-135a, miR-137, miR-205, miR-217, miR-338, miR-23a, miR-30c, miR-204/211, miR-103a) a Osterix (OSX) (napr. MiR-31, miR-93, miR-143, miR-145, miR-637, miR-214). Taktiež expresia génov pre kolagén typu I môže byť ovplyvnená miRNA (napr. MiR-29, miR-Let7)[20]. Aj keď účasť miRNA v osteoklastogenéze nebola doteraz dostatočne preskúmaná, zistilo sa, že miR-155, miR-223, miR-124, miR-21 miR-29 a miR-503 môžu ovplyvniť diferenciáciu a dozrievanie osteoklastov priamou, alebo nepriamou inhibíciou/upreguláciou [21,22]. Okrem toho sa dokázal podiel miR-125b, miR-26a, 12 miR-133 a miR-135 na diferenciácii osteoblastov. Skupina miR-29 zahŕňa miR-29a, miR-29b a miR-29c. Existujú dva druhy miR-29b – miR-29b-1 a miR-29b-2. Molekula miR-29a bola prvýkrát objavená v bunkách rakoviny krčka maternice (HeLa). Molekula miR-133a sa spočiatku považovala za miRNA špecifickú pre svaly, ktorá sa podieľa na regulácii diferenciácie svalových buniek a patogenéze myogénnych ochorení a ochorení srdca [20]. Všetky uvedené miRNA boli tiež skúmané v poslednom desaťročí v rámci patofyziológie regulácie srdcového zlyhania.

Súčasný poznatky o reakcii krvných profilov c-miRNA na rôzne druhy ochorení (viac ako 3 000 článkov od roku 2003), ako aj odolnosť c-miRNA voči extracelulárnej enzymatickej degradácii a ich jednoduchá a reprodukovateľná detekcia z nich robia perspektívny biomarker. O tejto možnosti sa pri osteoporóze začalo diskutovať len veľmi nedávno [23].

### Literatúra

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(1): e2–e220.
2. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral re-*

- search: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2005;20(11):1912–1920.
3. van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. *Circulation* 2008; 118(19):1946–1952.
  4. Frost RJ, Sonne C, Wehr U, Stempfle HU. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure. *European journal of endocrinology* 2007;156(3):309–314.
  5. Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *Jama* 2009; 302(15):1666–1673.
  6. Carbone L, Buzkova P, Fink HA, Lee JS, Chen Z, Ahmed A et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *European heart journal* 2010;31(1):77–84.
  7. Gerber Y, Melton LJ, 3rd, Weston SA, Roger VL. Osteoporotic fractures and heart failure in the community. *The American journal of medicine* 2011;124(5):418–425.
  8. Lyons KJ, Majumdar SR, Ezekowitz JA. The unrecognized burden of osteoporosis-related vertebral fractures in patients with heart failure. *Circulation Heart failure* 2011;4(4):419–424.
  9. Majumdar SR, Ezekowitz JA, Lix LM, Leslie WD. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97(4): 1179–1186.
  10. Mazziotti G, Baracca M, Doga M, Porcelli T, Vescovi PP, Giustina A. Prevalence of thoracic vertebral fractures in hospitalized elderly patients with heart failure. *European journal of endocrinology* 2012; 167(6):865–872.
  11. Pfister R, Michels G, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT. Low bone mineral density predicts incident heart failure in men and women: the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) – Norfolk prospective study. *JACC Heart failure* 2014;2(4): 380–389.
  12. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, Ebner N, Valentova M, Steinbeck L et al. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *International journal of cardiology* 2016;222:41–46.
  13. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and banded arteries, is there a link? *Endocrine* 2004;23(1):1–10.
  14. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993;75(5):843–854.
  15. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009;136(2):215–233.
  16. Lee EJ, Baek M, Gusev Y, Brackett DJ, Nuovo GJ, Schmittgen TD. Systematic evaluation of microRNA processing patterns in tissues, cell lines, and tumors. *Rna* 2008;14(1):35–42.
  17. Pencheva N, Tavazoie SF. Control of metastatic progression by microRNA regulatory networks. *Nature cell biology* 2013;15(6): 546–554.
  18. Meiri E, Mueller WC, Rosenwald S, Zepeniuk M, Klinke E, Edmonston TB et al. A second-generation microRNA-based assay for diagnosing tumor tissue origin. *The oncologist* 2012;17(6):801–812.
  19. Jing D, Hao J, Shen Y, Tang G, Li ML, Huang SH et al. The role of microRNAs in bone remodeling. *International journal of oral science* 2015;7(3):131–143.
  20. Nugent M. MicroRNAs and Fracture Healing. *Calcified tissue international* 2017;101(4):355–361.
  21. Liu T, Qin AP, Liao B, Shao HG, Guo LJ, Xie GQ et al. A novel microRNA regulates osteoclast differentiation via targeting protein inhibitor of activated STAT3 (PIAS3). *Bone* 2014;67:156–165.
  22. Sugatani T, Hildreth BE 3rd, Toribio RE, Malluche HH, Hruska KA. Expression of DGCR8-dependent microRNAs is indispensable for osteoclastic development and bone-resorbing activity. *Journal of cellular biochemistry* 2014;115(6):1043–1047.
  23. Kumar S, Vijayan M, Bhatti JS, Reddy PH. MicroRNAs as Peripheral Biomarkers in Aging and Age-Related Diseases. *Progress in molecular biology and translational science* 2017;146:47–94.

## Morbus Paget – jednoduchá diagnostika?

E. KAČEROVÁ<sup>1,2</sup>, E. DOKOUPILOVÁ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Plus, s. r. o., Uherské Hradiště, revmatologicko-osteologická ambulance; <sup>2</sup>Nemocnice Kyjov, interní oddělení

### SOUHRN

Kačerová E., Dokoupilová E.: **Morbus Paget – jednoduchá diagnostika?**

Je diagnostika Pagetovy choroby jednoduchá? Autoři článku se ve čtyřech kazuistikách nad touto otázkou zamýšlejí. Na prezentovaných kazuistikách je demonstrována různorodost klinických i rentgenologických známek choroby a mnohdy i nutnost biotické verifikace v rámci diferenciální diagnostiky, jak je prezentováno u pacientů z kazuistiky 3 a 4.

*Klíčová slova: morbus Paget, klinický obraz, RTG diagnostika, biopsie*

### SUMMARY

Kačerová E., Dokoupilová E.: **Paget disease – a simple diagnosis?**

Is the diagnosis of Paget disease simple? The authors present four case reports to address the question. The case reports demonstrate the diversity of clinical and radiographic manifestations of the disease and the frequent need for confirmation by biopsy as part of differential diagnosis, as seen in two of the patients.

*Keywords: Paget disease, diagnosis, X-ray, biopsy*

*Osteologický bulletin 2017; 22(4):146–151*

**Adresa:** MUDr. Erika Kačerová, Medical Plus, s. r. o., Uherské Hradiště, revmatologicko-osteologická ambulance, Obchodní 1507, 686 01 Uherské Hradiště, e-mail: erika.kacerova@seznam.cz

Došlo do redakce: 18. 10. 2017

Přijato k tisku: 24. 1. 2018

### Úvod

Morbus Paget je lokalizované onemocnění skeletu, které je charakterizované ložisky enormně akcelerované a hlavně dezorganizované kostní remodelace, jejímž důsledkem je porušení makro i mikro-architektury kostí. Může mít formu monoostotickou, či polyostotickou. Jelikož se nejedná o onemocnění difúzní, ale pouze lokalizované, nacházíme při polyostotickém postižení, mezi okrsky postižené tkáně, vždy kost s normální lamelární strukturou. Nejčastěji bývá postižena pánev, hrudní a bederní páteř, femur, lebka, tibia, humerus a sternum. Může být postižena jakákoliv kost. Výskyt choroby stoupá s věkem, je vzácný před 40. rokem věku a postižení jsou hlavně muži [1–4].

Jedná se o druhé nejčastější onemocnění skeletu, ale ve výskytu na světě jsou četné geografické rozdíly. Nejčastěji se vyskytuje u populace anglosaské, vzácná

je u populací afrických a asijských. V České republice se nejedná o časté onemocnění, i když mnoho případů může zůstat nerozpoznáno [1–7].

### Etiologie a patogeneze

Příčina patologické aktivace osteoklastu je neznámá. Objevuje se několik teorií. Nejčastěji je zmiňován vliv infekce u geneticky predisponovaných jedinců. O virové etiologii se začalo uvažovat po nálezů jaderných inkluzních tělísek připomínajících paramyxoviry. Nejčastěji jsou zmiňovány respiračně syncytiální virus nebo virus spalniček. V různých souborech 15–40 % pacientů s Pagetovou chorobou mělo pozitivní rodinnou anamnézu. Riziko postižení je pro potomky v první generaci 7× větší než u osob bez předků s touto chorobou. Zdá se, že familiární forma se nejsilněji váže

k mutaci genu kódujícího vazebnou bílkovinu sekvestosom (SQSTM1) na chromozómu 5q35, který kóduje expresi proteinu p62 s následným ovlivněním signální cesty, vedoucí k aktivaci NF- $\kappa$ B. Ale ne všichni nositelé mutace SQSTM1 onemocní. Onemocnění je tedy geneticky heterogenní a vývoj fenotypu je vázán na víc genů [7].

Primárně postižené buňky jsou osteoklasty. Jsou výrazně zmnoženy, jsou větší a obsahují velké množství jader a jaderných inkluzí. A jelikož není rozpojena vazba mezi resorpcí a novotvorbou, dochází k enormně vystupňované kostní remodelaci, jejímž výsledkem je chaoticky uspořádaná tkáň nízké kvality. Plstovitá kost je zvýšeně vaskularizovaná, má větší objem a zvýšené riziko fraktur [1–4].

### Klinické projevy

Pacient je mnohdy asymptomatický a na onemocnění upozorní náhodný RTG nález, či vyšetřování v rámci diferenciální diagnostiky elevace ALP. Klinické projevy mohou vyplývat z komplikací a lokalizací postižených míst – sekundární artróza v kyčelním kloubu při postižení pánve, patologické fraktury, útlakové syndromy, periodontální postižení, spinální stenóza, deformity kostí. Polyostotická forma může vést až k hyperkinetické cirkulaci se známkami kardiální insuficience. Maligní zvrát v osteosarkomu se udává v 0,2–1 % [2–6].

### Diagnostika

#### Laboratorní vyšetření

Bývají několikanásobně zvýšené hodnoty kostní frakce sérové aktivity alkalické fosfatázy (S-ALP), ale normální hodnoty nevylučují monoostotické postižení v iniciálním stadiu choroby. U pagetického osteosarkomu bývají hladiny S-ALP již často v normě. Jsou zvýšené markery kostního obratu P1NP, CTX, ale hladina osteokalcinu je většinou normální, či jen lehce zvýšená.

#### RTG obraz

Je poměrně variabilní. V první fázi převládají osteolytické změny, provázené vystupňovanou novotvorbou se zhruběním kortikalis, ztlustěním a nepravidelností kosti trabekulární. U pokročilé choroby převládají sklerotické změny.

Na kalvě bývají osteolytické změny – osteoporosis circumscripta, resp. spíše geografické lytické léze až po smíšené léze – lyticko – blastického charakteru obrazu chomáček bavlny – „cotton wool“.

Osteolytické změny na dlouhých kostech – tzv. V znamení – (plamen svíčky nebo stéblo trávy – „candle flame or blade of grass“) v diafýze dlouhých kostí se ztlustěním kortikalis, často na laterálním zakřivení femuru a anteriorní křivatuře tibie. V oblasti pánve je ztlustění trabekulární kosti sakra a ilických

kostí, protruze acetabula, sekundární artrotické projevy kloubů. Na páteři jsou deformity obratlů krčních, hrudních, bederních, popisující se jako rám obrázku („picture – frame vertebra“). Velmi často je kombinace všech změn.

Obr. 1

Kazuistika 1 – muž, narozen 1937: postižení pánve l. sin. při m. Paget – rozšířená a zhrubělá kortikalis, houbovitá přestavba kosti trámčité se sekundární koxartrózou  
Zdroj: Archiv MEDICAL PLUS, s. r. o.



Obr. 2

Kazuistika 3 – muž, narozen 1959: koxartróza IV. stadia, přestavbové změny  
Zdroj: Archiv MEDICAL PLUS, s. r. o.



### Ostatní vyšetřovací metody

Důležitá je scintigrafie skeletu, která je nespecifická a lokalizuje jen postižená místa. Komputerová tomografie (CT) je vhodná k diferenciální diagnostice Pagetovy nemoci a eventuálních osteolytických metastáz. Magnetická rezonance (MR), ev. pozitronová emisní tomografie s CT (PET CT) je vhodná u sklerotických forem, např. k odlišení od osteoblastických metastáz karcinomu mammy. Nezasupitelnou úlohu má kostní biopsie v nejasných případech.

Obr. 3

Kazuistika 3 – muž, narozen 1959:  
již jasné postižení pánve l. sin. při m. Paget  
s těžkou sekundární koxartrózou a protruzí acetabula  
Zdroj: Archiv MEDICAL PLUS, s. r. o.



Obr. 4

Kazuistika 3 – muž, narozen 1959:  
postižení klíčku l. dx. při m. Paget  
Zdroj: Archiv MEDICAL PLUS, s. r. o.



### Terapie

Terapie musí být komplexní. Úlevu od bolesti poskytnou nesteroidní antirevmatika (NSA). Je vhodný dostatečný příjem či suplementace preparáty vápníku 1 200 mg/den + 800 IU vitamínu D. Zpomalení progresu choroby, tedy inhibice aktivace osteoklastů, je dosažitelná použitím bisfosfonátů – u nás preferujeme kyselinu zoledronovou 5 mg i.v. Důležitou úlohu má fyzioterapie. K léčbě patří též operační řešení komplikací a skeletálních deformit.

### Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice je nutno zvážit: osteoporózu, osteomalacii, hyperostosis frontalis interna, dále pak maligní a benigní kostní tumory. Nelze zapomínat též na hematologické malignity, fibrózní kostní dysplazii, či kostní metastázy solidních tumorů.

### Kazuistika 1 – muž, narozen 1937

#### Anamnéza

Trpí chronickou ischemickou chorobou srdeční, arteriální hypertenzí, chronickou fibrilací síní s kontrolou frekvence na léčbě warfarinem, st. p. operaci páteře 2009, 2011 pro protruzi 3. a 4. Obratle bederního. 2012 došetřován pro elevaci S-ALP, vyšetřen v osteocentru Brno, doplněna scintigrafie skeletu a rentgenologické vyšetření – uzavřeno jako m. Paget. V terapii 2012–2013 9 měsíců alendronát 70 mg + cholecalciferol 2 800 IU 1× týdně. Poté pacient na kontroly nechodil. V roce 2015 pro polyartralgie odeslán k nám k revmatologickému vyšetření.

Subjektivně udává mechanický typ bolesti velkých kloubů, bolesti dolní č. zad, hýždí, bez ranní ztuhlosti, bez anamnézy otoků kloubů. V objektivním nálezu klouby bez artritického syndromu, RT negativní, anti-CCP negativní, HLA B27 negativní.

Laboratorní vyšetření: Kreatinin 104  $\mu\text{mol/L}$ , mineralogram v normě, ALP 6,25  $\mu\text{kat/L}$ , jaterní testy v normě, zvýšená kostní isoforma ALP, PINP. Denzita kostního minerálu (BMD, DXA): krček femuru  $-3,3$  SD T-skóre, L1-4 nelze (st. p. operaci).

Scintigrafie skeletu – nehomogenní přestavba v levé lopatě kyčelní kosti, levém acetabulu, horním raménku stydké kosti, těle sedací kosti, křížové kosti, v sakro-iliakálním skloubení – podezření na m. Paget, diferenciativně diagnosticky uvažována fibrózní dysplazie, nelze též vyloučit metastatické postižení skeletu.

#### RTG

Bylo doplněno elfo bílkovin – bez paraproteinu, urologické a plicní vyšetření, ultrazvukové vyšetření břicha, stolice na okultní krvácení bez patologického nálezu (obr. 1).

Před podáním kyseliny zoledronové proběhlo kardiologické a stomatologické vyšetření. Uzavřeno jako m. Paget, generalizovaná artróza.

21. 4. 2016 podán zoledronát 5 mg i. v.  
7/2016 došlo k poklesu kostní izoformy ALP, s normálním mineralogramem.

2/2017 přetrvává nízká hodnota kostní izoformy ALP, s normálním mineralogramem, remise onemocnění.

Scintigrafie skeletu 2/2017 – popisované změny z 9. 6. 2015 nepozorujeme.

## Kazuistika 2 – žena, narozena 1949

### Anamnéza

Do roku 2013 se s ničím neléčila. Od 5/2013 pozoruje výrůstky na hlavě, vyšetřena na chirurgii, kde doplněno CT hlavy se závěrem hyperostosis frontalis interna, není indikace k excizi.

8/2013 se přidávají bolesti v oblasti levé kyčle a levého kolena. Dle ortopedického vyšetření koxartroza I. stupně, gonartróza II. st.

10/2013 doplněna scintigrafie skeletu, kde zvýšená četnost impulzů v lebce ložiskového charakteru parietálně vpravo a frontálně vlevo, podél švu sagitálního a nadočnicového oblouku, dále v levém femuru a jeho epifýze – vysloveno podezření na m. Paget, či polyostotickou kostní fibrózní dysplazii, metastatický proces nepravděpodobný.

11/2013 CT lebky – hyperostóza frontálních kostí, v měkkých tkáních při kalvě sytící útvary frontálně.

CT femurů – mírně rozšířená kortikalis ve střední části femuru více mediálně 6 cm, kde i jemná reakce periostu – obraz patologické reakce periostu na patologii měkkotkáňovou, nelze však vyloučit ani kostní lézi.

1/2014 vyšetřena na ortopedické klinice – nejedná se o primární kostní tumor.

Odeslána k nám jako suspektní m. Paget.

Subjektivně udává bolesti výrůstků na hlavě, bolesti, zejména v noci, v oblasti LDK, pocení. Objektivně klouby bez artritického syndromu, RT negat., HLA b27 negat.

Denzita kostního minerálu (BMD, DXA) krček femuru  $-2,3$  SD T-skóre L1-4  $-2,5$  SD T-skóre.

Laboratorní vyšetření: Kostní izoforma ALP jen lehce zvýšená, normální hodnoty mineralogramu, jaterních testů, parathormonu, osteokalcinu, celkové ALP, 25-OH-D vitamínu, krevního obrazu, elfo bílkovin bez paraproteinu.

Diagnóza morbus Paget spíše sporná, proto odeslána na III. interní kliniku Olomouc k profesori Horákoví, kde dovyšetřena a propuštěna se závěrem hyperostosis frontalis na RTG lebky.

Z ložisek na kalvě histologicky verifikovaný difuzní velkobuněčný B-lymfom.

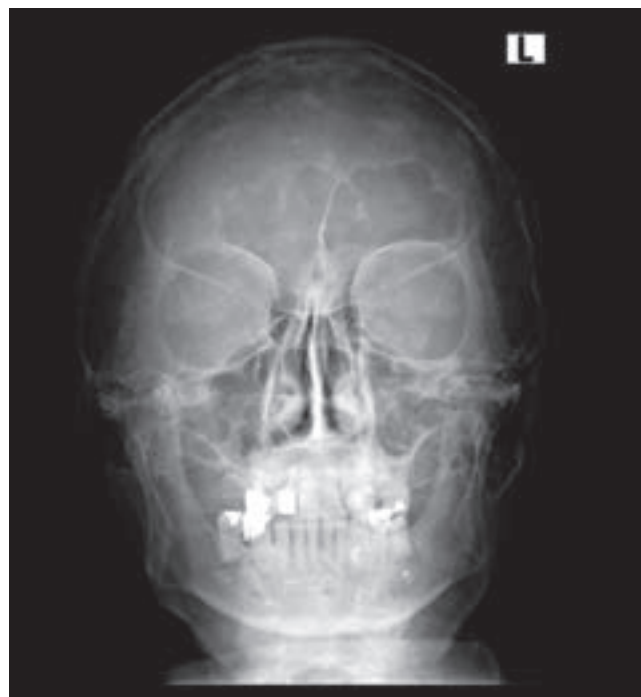
PET CT – ložiska v distální části levého femuru okolní měkké tkáně, v obratlech, na kalvě. Těle, příčný výběžek Th1 l. sin. a ve 3. žebro, Th 2, na kalvě v ložisku vycházející z kalvy Zahájena chemoterapie, na kontrole 2017 je popisována remise onemocnění.

Od 2017 progresse úbytku BMD, zahájena anti-resorpční terapie v naší ambulanci.

Obr. 5a, b

Kazuistika 4 – muž, narozen 1943: postižení lebky při m. Paget – smíšený typ, rozšíření kortikalis, osteolyticko – blastické změny připomínající chomáčky bavlny, postižení C páteře – syndesmofyty při ankylozující spondylitidě

Zdroj: Archiv Nemocnice Kyjov



**Kazuistika 3 – muž, narozen 1959**

Odeslán k osteologickému vyšetření pro koxartrózu vlevo a zachycenou osteoporózu na RTG snímku (obr. 2).

BMD DXA: krček femuru  $-1,0$  SD T-skóre, L1-4  $-3,1$  SD T-skóre.

Laboratorní vyšetření: Kostní izoforma ALP,  $6\times$  zvýšená, normální hodnoty mineralogramu, jaterních testů, parathormonu, osteokalcinu, PINP, celkové ALP, 25-OH-D vitamínu, krevního obrazu.

9/2015 doplněna scintigrafie skeletu, kde výrazná akumulace radiofarmaka v pravé klavikule, celé levé části pletence pánevního – suspektní m. Paget, či jiný typ dysplázie (obr. 3, 4).

1/2016 podán zoledronát 5 mg. 4/2016 normalizace kostní izoformy ALP, normální mineralogram. 9/2016 normální kostní izoforma ALP, normální mineralogram. 5/2017 normální kostní izoforma ALP, normální mineralogram, nemoc v remisi. Pro těžkou osteoartrózu levého kyčle odeslán na I. Ortopedickou kliniku Fakultní nemocnice u sv. Anny – dle RTG nálezu diagnóza m. Paget a těžká koxartróza levého kyčelního kloubu, indikován k výměně kyčle – totální endoprotéze, která je naplánována na jaro 2018.

**Kazuistika 4 – muž, narozen 1943****Anamnéza**

Fibrilace síní chronická, kontrola frekvence, na anti-koagulační terapii. Chronická ischemická choroba srdeční, hypertenze, chronická obstrukční plicní nemoc

Obr. 6

Kazuistika 4 – muž, narozen 1943:  
postížení celé pánve – kostní struktura hrubá,  
nepravidelná s okrsky zvýšené i snížené sytosti  
a rozšířené kosti

Zdroj: Archiv Nemocnice Kyjov



(CHOPN) II.–III. stupně, ankylozující spondylitida V. stupně.

11/2016 vyšetřován na urologii, při CT ledvin jako vedlejší nález zachyceny na skeletu přestavbové změny pánve s maximem v oblasti sakra, kde difúzně až lytické defekty, skvrnitá nehomogenní struktura prvního obratle bederního.

Odeslán k vyšetření na interní ambulanci 17. 1. 2017, kde krevní obraz v normě, ELFO bílkovin bez paraproteinu, kompletní mineralogram a jaterní testy v normě. Doporučena scintigrafie kostí, kde patrný mnohočetný přestavbový nález kalvy, páteře a pánve smíšeného blasticko – lytického/ typu. V rámci diferenciální diagnózy nutno pomýšlet i na mnohočetný myelom.

27. 1. 2017 pro elevovanou hodnotu kostní izoformy ALP vysloveno podezření na m. Paget, doplněno RTG lebky, kde popsána hrubá, nepravidelná kostní struktura s okrsky zvýšené i snížené sytosti a rozšířené kosti, možný m. Paget, eventuálně smíšená metastatická lo-

Obr. 7

Kazuistika 4 – muž, narozen 1943:  
Th páteř – syndesmofyty při ankylozující spondylitidě,  
přechod Th a L páteře nelze validně hodnotit  
Zdroj: Archiv Nemocnice Kyjov



žiska. Na pánvi je nález kostní struktury podobný jako na kalvě (*obr. 5, 6, 7*).

Laboratorní vyšetření 17. 1. 2017: Mineralogram (včetně S-Ca 2,36 mmol/l), kreatinin a jaterní testy v normě, vyšší kostní izoforma ALP.

Laboratorní vyšetření 27. 1. 2017: Mineralogram v normě, kromě hypokalcemie Ca 2,06 mmol/l a hypofosfatemie 0,51 mmol/l, kreatinin a jaterní testy v normě, vyšší kostní izoforma ALP a parathormon. Krevní obraz v normě, ELFO bílkovin bez paraproteinu.

Otázkou byl pokles S-Ca, vyšší hladina parathormonu.

### Vysvětlení

Souběžně byl pacient odeslán nejen na interní ambulanci, ale i na onkologickou ambulanci, kde 20. 1. 2017 uzavřeno jako metastatické postižení skeletu, podány 4 mg zoledronátu bez řádné substituce vápníku a vitamínu D.

Dne 27. 1. 2017 také na EKG zachycen junkční rytmus a vzhledem k minerálové dysbalanci odeslán k hospitalizaci k úpravě medikace a zahájení substituce vápníkem a vitamínem D. Za hospitalizace proveden kontrolní odběr kostní izoformy ALP, kde významný pokles.

Vzhledem k rozdílným závěrům interní a onkologické ambulance byl odeslán 3/2017 k hospitalizaci na

I. Ortopedickou kliniku Fakultní nemocnice u sv. Anny k provedení biopsie z pánve, histologické vyšetření potvrdilo dg. m. Paget. Terapie již podána na onkologické ambulanci.

### Závěr

Diagnostika Pagetovy choroby je vzhledem k rozmanitosti příznaků, souběžným chorobám u pacientů většinou staršího věku, poměrně složitá. Důležité je na onemocnění myslet, hlavně při izolovaně zvýšených hodnotách ALP s doplněním kostní frakce ALP a neváhat s provedením kostní biopsie ve sporných případech. Důležitá je mezioborová spolupráce a vzájemná spolupráce.

### Literatura

1. Němec P et al. Revmatologie pro praxi. Praha, Mladá fronta, a. s., 2017:513.
2. Štěpán JJ. Pagetova kostní choroba. Revmatologie. Praha, Maxdorf 2012; s. 557–562.
3. Ralston SH, Langston A, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. Lancet 2008;372:155–163.
4. Seton M. Paget's disease of bone. Rheumatology, 4<sup>th</sup>, Hochberg MC, Philadelphia: Mosby (Elsevier) 2008; p 2003.
5. Seton M, Krane SM. Use of zoledronic acid in the treatment of Paget's disease. Ther Clin Risk Manag 2007;3:913–918.
6. Whyte MP. Clinical Practice. Paget's disease of bone. N Engl J Med 2006;355:593–600.
7. Žofková I. Osteologie a kalcium-fosfátový metabolismus. Grada 2012.

# Epilepsie nebyla epilepsie aneb pseudohypoparathyreóza dvakrát jinak. Kazuistika dvou dětí ze Zlínského kraje

P. ČAMBOROVÁ

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

## SOUHRN

Čamborová P.: **Epilepsie nebyla epilepsie aneb pseudohypoparathyreóza dvakrát jinak. Kazuistika dvou dětí ze Zlínského kraje**

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 pseudohypoparathyreóza 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 vyskytlo na našem pracovišti.

*Klíčová slova:* pseudohypoparathyreóza (PHP), parathormon (PTH), GNAS, Albrightova hereditární osteodystrofie

## SUMMARY

Čamborová P.: **Epilepsy that was not epilepsy: A case report of two pediatric patients with pseudohypoparathyroidism in the Zlín Region**

This brief case report presents two pediatric patients from the Zlín Region in whom a spasm attack was the first symptom and reason for examination. However, the assumed diagnosis of epilepsy proved to be wrong after additional tests were performed. In a girl, laboratory and genetic tests confirmed pseudohypoparathyroidism type 1b (PHP 1b). A boy met the diagnostic criteria for Albright's hereditary osteodystrophy (PHP 1a). This rare disease, with an estimated prevalence of 7 cases per 1 million population, was encountered in our center over a short period of time.

*Keywords:* pseudohypoparathyroidism (PHP), parathormone (PTH), GNAS, Albright's hereditary osteodystrophy

*Osteologický bulletin 2017; 22(4):152–155*

**Adresa:** MUDr. Petra Čamborová, Ph. D., Dětské oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín, Havlíčkovovo nábřeží 600, 762 75 Zlín, e-mail: pcambor@email.cz

Došlo do redakce: 20. 11. 2017

Přijato k tisku: 20. 12. 2017

## Úvod

Pseudohypoparathyreóza (PHP) je heterogenní skupina vzácných endokrinních poruch, charakterizovaných normální renální funkcí a rezistencí na parathormon (PTH). Manifestují se hypokalcémií, hyperfosfatémií a zvýšenou hladinou parathormonu. Přesná prevalence onemocnění není známá, odhaduje se na 1–9 případů na 1 milion obyvatel. Pacienti s PHP bývají často diagnostikováni jako epileptici a správná diagnóza často

uniká pozornosti [1–10]. V krátkém sdělení prezentujeme dva případy dětí ze Zlínského kraje, kde prvním příznakem a důvodem k vyšetřování byl záchvat křečí.

## Kazuistiky

V první kazuistice popisujeme případ dvanáctileté dívky, která byla v říjnu 2012 nalezena doma matkou v bezvědomí, chrčivě dýchající bez tonicko-klonic-

kých křečích. Spontánně se probírá do 5 minut a je přivezena do spádové nemocnice.

Z anamnézy jde o dítě z fyziologické gravidity, narozeno v termínu s hmotností 3 400 g, délkou 51 cm. Perinatální průběh bez patologie. Již v kojeneckém věku postupně dochází k opožďování psychomotorického vývoje, kdy byla zjištěna hypotyreóza. Od 15 měsíců věku léčena Euthyroxem. Pro častou nemocnost a dechové potíže převzata i do péče dětského alergologa s antiastmatickou léčbou. Pro mentální retardaci s omezenou řečovou složkou sledována neurologem a psychologem, IQ 40. Z rodinné anamnézy stojí za zmínku, že má 3 zdravé sourozence, zdravé rodiče, ale v rodě matky se v několika liniích vyskytují jedinci s těžkou formou mentální retardace.

Objektivně při přijetí se jedná o dívku 158 cm vysokou (50. percentil), s mírnou nadváhou (BMI 23,7), má výraznější obočí, mírný strabismus, bez epikantů, široký kořen nosu, nepravidelné uložení zubů, mírné gotické patro, hrudník a břicho bez patologie, končetiny bez deformit, bez brachydaktylie. Vstupní laboratoř hematologická a základní biochemická je bez patologie, patologické jsou ale hladiny kalcémie 1,69 mmol/l (N 2,20–2,70), fosfatémie 2,84 mmol/l (N 1,16–1,90), parathormonu 184 pg/ml (N 15–65) a 25-OH vitamínu D 50 nmol/l (N 75–200). Ostatní klinická a konziliární vyšetření odhalují mírnou patologii na EEG ve smyslu zpomalení základní aktivity bez epigrafoelementů, normální kardiologické, oční, sonografické vyšetření břicha a štítné žlázy. Rovněž CT krku neprokazuje hyperplazii příštítných tělísek. S diagnózou epilepsie a hyperparathyreózy byla referována k dalšímu došetření na naše pracoviště. Zde se opakují laboratorní nálezy hypokalcémie, hyperfosfatémie, vysoké hladiny parathormonu. Je doplněna denzitometrie, která odpovídá biologickému věku, kostní věk je dle RTG urychlen asi o 3 roky. Z růstové křivky je zjištěn propad mezi 8. rokem věku (kdy výška na 97. percentilu) a 12. rokem na 50. percentil. Soubor laboratorních a klinických nálezů splňuje diagnostická kritéria pro pseudohypoparathyroidismus (PHP). Dívka je odeslána ke genetickému vyšetření, kterého závěr doručen v dubnu 2014 a zní: DNA MLPA analýza neprokázala zárodečnou mutaci velkého rozsahu v *GNAS* komplexu, MS-MLPA analýza však prokazuje aberantní metylační profil *GNAS* komplexu, byla nalezena ztráta metylace exonů NE-SPAS, XLas, 1A a hypometylace exonu NESP55. U pacientky byla geneticky prokázána sporadická pseudohypoparathyreóza PHP typu 1b, byl prokázán aberantní „sternální“ metylační profil komplexu *GNAS*. U pacientů s PHP se může vyskytovat i mentální retardace. Pacientku jsme od listopadu 2012 léčili suplementací 1 g vápníku 2krát denně a 0,25 ug alfa-kalcidolu. Při této léčbě jsme do října 2014 dosáhli normalizace kalcémie (2,32 mmol/l), fosfatémie (1,7 mmol/l) a hladiny parathormonu těsně nad horní hranicí normy (PTH 88 pg/ml). U pacientky nebyla do příhody se ztrátou vědomí hladina kalcémie nikdy vyšetřena.

Druhý případ se týká chlapce narozeného v březnu roku 2012. Jedná se o dítě ze 2. gravidity narozené v termínu císařským řezem s hmotností 3 600 g, délkou 51 cm. V rodinné anamnéze je údaj o úmrtí prvního sourozence ve 3 měsících věku, příčinu nebylo možné v dokumentaci dohledat a matka pacienta podstoupila v patnácti letech operační odstranění podkožní kalcifikace. Matka měří 154 cm, otec 189 cm. Chlapec je od pátého měsíce věku vyšetřován a sledován pro extrémní váhové přírůstky (v 5 měsících váží 12,5 kg, 70 cm). V deseti měsících věku se přidává hypofunkce štítné žlázy, je nutná substituce thyroxinem. V lednu roku 2016 se ve školce objevuje bezvědomí, učitelka popsala křeče horních končetin, byl pomočený, vyzvracel se. Při přijetí na naše pracoviště je dítě plně při vědomí, v somatickém nálezu je dominantní výrazná obezita (BMI 23,1), výška 112 cm (50. percentil), kulatý obličej, bez dysmorfických rysů, ruce se zdají bez abnormalit (obrázek 1, 2). V základní hematologické a biochemické laboratoři je normální nález, zjišťujeme však hypokalcémii 1,31 mmol/l, hyperfosfatémii 2,26 mmol/l, vysokou hladinu parathormonu 155 pg/ml. Další vyšetření včetně EKG, neurologického, sonografického a očního nálezu je bez patologie. Na EEG abnormní graf pro opakované theta vlny. Na základě klinických a laboratorních nálezů opět splňuje diagnostická kritéria pseudohypoparathyroidismu. Chlapci byla stejně jako předchozí pacientce nasazena léčba kalcie a kalcitriolem a byl odeslán ke genetickému vyšetření. Závěr genetického vyšetření je k dispozici od března roku 2017 se závěrem: normální mužský karyotyp 46XY, přímým sekvenováním genu *GNAS* byla prokázána mutace c.312+1G>A, čímž bylo molekulárně geneticky potvrzeno podezření na pseudohypoparathyreózu PHP typ 1a.

## Diskuze

V roce 1942 poprvé použil termín pseudohypoparathyreóza Fuller Albright při popisu tří pacientů, kteří měli křeče, hypokalcémii a hyperfosfatémii. Překvapivě u nich ale podání extraktů příštítných žláz nevedlo ke zvýšení kalcémie. Proto poprvé vyslovil podezření na periferní rezistenci na parathormon [1]. Dalším klinickým nálezem u pacientů byl nízký vzrůst, oválný obličej, obezita, brachydaktylie, kalcifikace měkkých tkání, zkrácení čtvrtého metakarpu; tyto klinické příznaky dnes tvoří obraz Albrightovy hereditární osteodystrofie (AHO). O dekádu později popsal Albright pacienta s klinickým nálezem odpovídajícím osteodystrofii, ale s normální kalcémií a fosfatémií, bez příznaků rezistence na parathormon, a proto nazval tuto jednotku pseudopseudohypoparathyroidismus (PPHP) [2].

Albrightova hypotéza o rezistenci na parathormon a ne o jeho deficitu byla následně potvrzena první detekcí hladiny sérového parathormonu u neléčených PHP pacientů [3]. Pochopení patofyziologického me-

chanizmu pseudohypoparatyreózy později přinesla identifikace receptoru pro parathormon a jeho signální cesty spojené s G proteinem a cAMP. Defekt vedoucí k manifestaci onemocnění není v samotném receptoru, ale v signálním proteinu Gs ( $\alpha$  podjednotka G proteinu), který je vázaný se spoustou jiných hormonálních receptorů, spojených s G proteinem a působí stimulačně na tvorbu adenylcyklázy a jejího druhého posla cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) [4].

Obr. 1  
Druhý pacient ve věku 5 let



Obr. 2  
Ruka druhého pacienta



V 80. letech byla prokázána snížená aktivita alfa podjednotky stimulačního G proteinu (Gs) na povrchu erytrocytů pacientů s PHP [5]. Naopak pacienti bez kostních změn měli normální aktivitu G proteinu [6]. Tyto nálezy potvrzují, že snížená aktivita G proteinu je molekulární podstatou periferní rezistence na parathormon u tohoto onemocnění. Protože se G protein nachází i v jiných tkáních a orgánech, byl předpoklad, že jeho snížená aktivita bude vést k dalším endokrinním poruchám. To potvrzují nálezy zvýšených hladin thyroideu stimulujícího hormonu (TSH) u pacientů s PHP spolu s rezistencí štítné žlázy na hypofyzární hormon. Rezistence na parathormon v proximálních renálních tubulech však přesto u PHP dominuje [7].

Koncem 90. let 20. století byl identifikován gen kódující alfa podjednotku G proteinu (Gs), dnes nazývaný *GNAS* [8]. *GNAS* je lokalizovaný na 20. chromozomu (20q13.2 – q13.3) [9]. Metylační defekt *GNAS* lokusu dává vznik mnoha produktům, jako je alfa podjednotka stimulačního G proteinu (Gs), extra velká varianta Gs (XLs), exon A/B, neuroendokrinní protein 55 (NESP55) a další [10].

Parathormon (PTH) je primárním regulátorem sérové kalcémie. Jeho hlavním místem působení je proximální renální tubulus, kde parathormon stimuluje 1-alfa hydroxylázu, což vede k hydroxylaci 25-hydroxyvitamínu D na aktivní formu 1,25-dihydroxyvitamín D. Ten přímo zvyšuje resorpci vápníku a fosfátů ve střevě. Současně PTH v proximálním tubulu ledviny inhibuje reabsorpci fosfátů a zvyšuje reabsorpci vápníku v distálním tubulu [11]. Defekt v odpovědi ledviny na parathormon je základem všech forem pseudohypoparathyreózy a týká se jenom proximálního renálního tubulu a efekt parathormonu v jiných tkáních (např. kost či distální renální tubulus) zůstává zachován. Proto zůstává zachována antikalcinická funkce ledvin bez zvýšené exkrece vápníku močí a bez rizika tvorby ledvinných kamenů u pacientů s PHP. Pacienti s PHP mohou mít po řadu let zachovanou hladinu kalcémie i při zvýšené hladině sérového parathormonu. Tento efekt je vysvětlován specifickou expresí *GNAS* jenom na buňkách proximálních tubulů.

Geneticky může jít o sporadické mutace nebo autozomálně dominantní typ dědičnosti. *GNAS* mutace děděné po matce se klinicky projevují typickými znaky Albrightovy hereditární osteodystrofie (AHO) s multihormonální rezistencí (parathormon, thyroideu stimulující hormon TSH, liberin růstového hormonu GHRH a gonadotropiny), zatímco alely děděné po otci vedou v klinickém obraze k AHO bez hormonální rezistence (PPHP – pseudopseudohypoparatyreóza) [12]. Tento typ dědičnosti je ve shodě s tkáňovo specifickým typem dědičení genu, v expresi se uplatňuje tzv. imprinting, kdy se manifestace onemocnění bude lišit podle toho, od kterého z rodičů se molekulárně-genetický defekt dědí. Gs je exprimovaný bi-alelicky. Ve většině tkání dominuje alela dědaná od matky a otcovská je tlumená zatím neznámým mechanismem. Například renální exprese *GNAS* v proximálních renálních tubulech je daná mateřskou alelou,

proto mutace jenom v mateřské alele bude vést k rezistenci na PTH v proximálním tubulu [13].

Pseudohypoparathyreóza se rozděluje do dvou typů v závislosti na renální tubulární odpovědi na exogenně podaný parathormon. Typ 1 se dále dělí na typ 1a, 1b a 1c.

Pacienti s PHP 1 mají v důsledku mutace *GNAS* genu porušený přenos signálu z receptoru pro parathormon.

**Typ PHP 1a** je autozomálně dominantně děděná mutace *GNAS* od matky. V klinickém obraze dominují známky Albrightovy hereditární osteodystrofie AHO (kulatý obličej, nízký vzrůst, zkrácení IV. metakarpů, obezita, subkutánní kalcifikace a opožděný vývoj). U těchto pacientů bývá často snižená i funkce štítné žlázy, luteinizačního hormonu, gonadotropinů.

**Pseudo-pseudohypoparathyreóza** je na rozdíl od předchozího spojena s přenosem mutace otcovskou alelou. Proto mají fenotyp AHO, ale bez postižení funkce receptorů na proximálních renálních tubulech, tudíž s normální funkcí PTH na ledvinu.

**Typ PHP 1b** je spojený s hypokalcémií, ale bez fenotypu AHO. Rezistence PTH je zdá se omezená pouze na ledvinu, vedoucí k hypokalcémii, hyperfosfatémii a sekundární zvýšení sérové hladiny parathormonu. Tento typ onemocnění je pravděpodobně způsobený metylačními defekty exonu A/B, nebo mutacemi regulačních složek (*NESP55*) spíše než samotného *GNAS*. Přenos je od matky.

**Typ PHP 1c** tvoří skupiny mutací, postihující spojení G proteinu a receptoru pro parathormon. Schopnost stimulovat tvorbu cAMP zůstává zachována. Fenotypicky jsou tyto pacienti podobní typu PHP 1a.

**Typ PHP 2** mají pacienti bez znaků Albrightovy hereditární osteodystrofie. Na exogenně podaný PTH reagují zvýšenou močovou koncentrací cAMP, ale bez odpovídajícího zvýšení exkrece fosfátu. Jeden možný mechanismus je mutace v *PRKAR1A* (protein kinase, cAMP-dependent regulatory type 1 alpha) [14].

U obou našich pacientů byla potvrzena diagnóza PHP. Projevy hypokalcémie, jako kupř. manifestní tetanie a křeče byly iniciálně považovány za projevy epilepsie. Fenotyp obou pacientů spíše nasvědčoval PHP 1a, určitým překvapením pak byla diagnóza PHP 1b u první pacientky.

## Závěr

U obou našich pacientů předcházelo diagnóze pseudohypoparathyreózy bezvědomí a křečová aktivita. V rámci diferenciální diagnózy bezvědomí je nevyhnutelné vždy vyšetřit mineralogram, protože jeho opomenutí může vést k mylné diagnóze. Pediatr, který má před sebou dítě s anamnézou bezvědomí či křečí, hypokalcémií a hyperfosfatémií, a navíc zvýšenou hladinou parathormonu, dítě obézní a nízké, by měl i na vzácnou diagnózu pseudohypoparathyreózy pomýšlet. Včasná a adekvátní terapie a její monitorace jsou jedinou cestou, jak ochránit zdraví pacienta.

## Literatura

1. Albright F et al. Pseudohypoparathyroidism-an example of „Seabright-Bantam syndrome“. *Endocrinology* 1942; 30:922–932.
2. Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Trans Assoc Am Physicians* 1952; 62:337–350.
3. Tashjian AH Jr, Frantz AG, Lee JB. Pseudohypoparathyroidism: assay of parathyroid hormone and thyrocalcitonin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966; 56:1138–1142.
4. Chase LR, Melson GL, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3, 5 -AMP in response to parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1969; 48:1832–1844.
5. Levine MA et al. Deficient activity of guanine nukleotide regulatory protein in erythrocytes from patient with pseudohypoparathyroidism. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 94:1319–1324.
6. Levine MA et al. Activity of the stimulatory guanine nukleotide-binding protein is reduced in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism: biochemic, endocrine and genetic analysis of Albright's hereditary osteodystrophy in six kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:497–502.
7. Levine MA et al. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidisms. Association with deficient activity of guanine nukleotide regulatory protein. *Am J Med* 1983; 74:545–556.
8. Kozasa T et al. Isolation and characterization of the human *Gs* gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:2081–2085.
9. Rao VV, Schnittger S, Hansmann I. G protein *Gs* alpha (*GNAS* 1), the probosc candidate gene for Albright hereditary osteodystrophy, is assigned to human chromosome 20q12-q13.2. *Genomics* 1991; 10(1):257–261.
10. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10):3020–3030.
11. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol* 2005; 18:311–325.
12. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(6):2284–2299.
13. Tafaj O, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism: one gene, several syndromes. *J Endocrinol Invest* 2017; 40:347–356.
14. Linglart A, Menguy C, Couvineau A et al. Recurrent *PRKAR1A* mutation in acrodysostosis with hormone resistance. *N Engl J Med* 2011; 364:2218–2226.

## Návrh koncepce oboru Klinická osteologie

P. KASALICKÝ, V. PALIČKA, R. PIKNER, J. ROSA, F. ŠENK, M. BAYER

OPONENTI

J. BLAHOŠ, P. BROULÍK, P. HORÁK, V. KUBA, I. KUČEROVÁ, Š. KUTÍLEK, V. VYSKOČIL

Vážení čtenáři, členové Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP,

v rámci probíhajících změn v oblasti postgraduálního vzdělávání bychom vám rádi předložili pracovní verzi Koncepce oboru Klinická osteologie, která vznikla na půdě stávajícího výboru SMOS a bude následně doplněna příslušným Vzdělávacím programem.

Považujeme za správné, abyste měli možnost se k návrhu textu tohoto dokumentu vyjádřit.

Vaše diskuzní připomínky a komentáře prosím zasílejte panu prim. MUDr. R. Piknerovi, Ph.D. na mailovou adresu pikner@nemkt.cz.

Konečný termín zaslání připomínek je 30. 4. 2018.

Děkujeme

výbor SMOS

**vize: „ZDRAVÉ KOSTI BEZ ZLOMENIN“**

### Číslo odbornosti:

Číslo odbornosti 110 (podle vyhlášky MZ ČR č. 134/1998 Sb., kterou se vydává Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, ve znění pozdějších předpisů).

Odborným garantem odbornosti 110 je Společnost pro metabolická onemocnění skeletu, Česká lékařská společnost J. E. Purkyně (SMOS, ČLS JEP).

### Definice oboru

Obor klinické osteologie se zaměřuje na diagnostiku, prevenci a terapii metabolických kostních chorob dětí a dospělých. Charakteristiku oboru vymezují základní dokumenty Světové zdravotnické organizace (Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of WHO Study Group. WHO Technical Report Series 843, WHO Geneva 1994; Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Report of a WHO Study Group. WHO Scientific Group Technical Re-

port. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007), a Mezinárodní nadace pro osteoporózu, IOF (<https://www.iofbonehealth.org/>).

### Cíle oboru

- Zlepšit kvalitu života obyvatel České republiky primární i sekundární prevencí osteoporotických zlomenin.
- Působit jako hlavní profesní organizace pro vědce a lékaře zabývající se výzkumem a léčbou pacientů v oblasti metabolických onemocnění kostí a kostního minerálu v České republice.
- Zajistit vzdělané a kvalifikované odborníky, pečující o pacienty s primární a sekundární osteoporózou a dalšími metabolickými onemocněními kostí.
- Podporovat informovanost veřejnosti o osteoporóze a kostních metabolických poruchách.
- Zajistit a rozvíjet a optimalizovat systém péče o pacienty s osteoporózou a metabolickými chorobami

ností, vycházející z nejnovějších poznatků v oboru (Evidence Based Medicine). Vytvořit stratifikovanou strukturu, zohledňující ekonomický pohled na problematiku.

- Podporovat rozvoj primární a sekundární prevence osteoporózy v návaznosti na mezinárodní projekty IOF (Capture the Fracture a Fracture Liaison Services).
- Podporovat a zajistit podmínky pro výzkum v oblasti osteoporózy a metabolických onemocnění skeletu.
- Podporovat vznik registrů zlomenin, vzácných diagnóz, léčby osteoporózy a metabolických onemocnění kostí spolu s archivací genetického, tkáňového a sérového materiálu pro budoucí výzkum.
- Podílet se na hodnocení ekonomiky a efektivity diagnostických a terapeutických postupů.

### Základní informace

V České republice, v přímé souvislosti se stárnutím populace a změnou životního stylu, setrvale narůstá incidence metabolických onemocnění kostí, především osteoporózy a jejích důsledků, osteoporotických zlomenin. V průmyslových zemích prodělá během života osteoporotickou zlomeninu třetina žen a pětina mužů. Riziko další osteoporotické zlomeniny se po prodělané osteoporotické fraktuře zvyšuje 2–5 násobně. Světová zdravotnická organizace (WHO) odhaduje, že v roce 2013 se v České republice osteoporóza vyskytovala u 425 944 žen a u 103 114 mužů starších 50 let; přičemž v letech 2010–2025 dojde v České republice k nárůstu incidence osteoporotických zlomenin o 29 % (Osteoporosis in the European Union: a compendium of country – specific reports. Arch Osteoporos 2013; 8:137). V České republice proběhlo v r. 2015 26 873 hospitalizací (18 197 u žen a 8 676 u mužů) pro nejzávažnější osteoporotickou zlomeninu, frakturu kosti stehenní, která je i přes rozvinutou operativu stále zatížena vysokou mortalitou, morbiditou a u přeživších významně sníženou kvalitou života a vysokými ekonomickými náklady pro zdravotnický systém (Zdravotnická ročenka ČR 2015, [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz)).

Problematika metabolických onemocnění skeletu se úzce dotýká mnoha oborů medicíny. Pro tento multidisciplinární aspekt je nutno zajistit dokonalou součinnost mnoha odborníků a specialistů.

### Standardy diagnostických a terapeutických postupů

Standardy vypracovává Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP (SMOS) ve spolupráci s ostatními odbornými společnostmi a respektuje při této činnosti doporučení národních i mezinárodních reprezentativních orgánů a autoritativních institucí, především World Health Organisation (WHO), International Osteoporosis Foundation (IOF), International Society for Clinical Densitometry (ISCD), National Osteoporosis Foundation (NOF).

K datu zpracování Koncepce oboru jsou v platnosti následující odborná doporučení SMOS:

- Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy. Stanovisko SMOS ČLS JEP 2015 (Osteol Bull 2015; 20:150–168);
- Péče o pacienty s nízkotraumatickou zlomeninou horního konce stehenní kosti. II. následná osteologická péče. Čes Revmatol 2015; 23(2):43–45;
- Osteoporóza u mužů. Stanovisko SMOS ČLS JEP (Osteol Bull 2016; 21:42–48).

### Vedené registry a dispenzarizace

SMOS se podílí na vedení Registru osteoanabolické terapie.

SMOS ČLS JEP vede a spravuje Registrační listy k Seznamu výkonů s bodovými hodnotami v odbornosti 110.

SMOS podporuje vznik následujících registrů:

- Registr zlomenin proximálního femuru,
- Registr sekundární prevence zlomenin,
- Registr závažných komplikací spojených s léčbou osteoporózy.

U pacientů sledovaných v rámci oboru Klinické osteologie není zavedena dispenzarizace.

### Pracoviště oboru

#### Sít a dostupnost pracovišť

Doporučený počet denzitometrických přístrojů – v souladu se zprávou Mezinárodní nadace pro osteoporózu (IOF) a Evropské federace asociací farmaceutického průmyslu (EFPIA) (Arch Osteoporos 2013; 8:136; str. 17/115) – odpovídá nejméně 1 denzitometrický přístroj na 100 000 obyvatel.

Časová dostupnost denzitometrického vyšetření respektuje nařízení vlády 307/2012 Sb. V současné době činí 16 týdnů.

Osteologické denzitometrické pracoviště by mělo mít stejnou místní dostupnost jako pracoviště vnitřního lékařství, tj. 45 minut (Nařízení vlády 307/2012 Sb.).

Osteologické vyšetření indikuje lékař, který má pacienty v primární péči, nebo ambulantní specialista za předpokladu splnění indikačních kritérií pro primární osteoporózu, či podezření na sekundární osteoporózu, nebo jiná metabolická onemocnění kostí.

#### Typy pracovišť

Pracoviště klinické osteologie jsou z hlediska sítě a struktury zdravotnických zařízení dělena takto:

#### Komplexní osteologické pracoviště (osteocentrum)

Specializované ambulantní pracoviště provádějící prevenci, diagnostiku a léčbu osteoporózy a dalších metabolických onemocnění skeletu.

Provádí komplexní monitoring léčby osteoporózy v souladu s doporučeními SMOS.

Indikuje a provádí denzitometrická vyšetření skeletu na celotělovém denzitometru (DXA).

Může být akreditováno v souladu se vzdělávacím programem nástavbového oboru Klinická osteologie.

**Požadavky na personální a přístrojové zajištění musí být v souladu s příslušným vzdělávacím programem nástavbového oboru Klinická osteologie.**

#### Osteologické pracoviště

Pracoviště provádí prevenci, diagnostiku a léčbu osteoporózy a metabolických onemocnění skeletu. Indikuje denzitometrické vyšetření.

Zdravotnickou péči poskytující lékař má specializovanou způsobilost opravňující k preskripci antiporotické medikace ATC skupiny M05Bxxx.

Minimální výše úvazku je 0,2.

Minimální přístrojové zajištění zahrnuje: stadiometr, váhu, tonometr, vyšetřovací lůžko.

#### Pediatrické osteologické pracoviště

Specializované ambulantní pracoviště provádějící prevenci, diagnostiku a léčbu osteoporózy a dalších metabolických onemocnění skeletu u dětí.

Indikuje a případně provádí a hodnotí denzitometrická vyšetření skeletu na celotělovém denzitometru (DXA).

Může být samostatně akreditováno k absolvování stáží (pracoviště pediatrické osteologie) v souladu se vzdělávacím programem nástavbového oboru Klinická osteologie, anebo jako součást akreditovaného zdravotnického zařízení pro Klinickou osteologii.

**Požadavky na personální a přístrojové zajištění jsou v souladu s příslušným vzdělávacím programem nástavbového oboru Klinická osteologie.**

#### Pracoviště sekundární prevence osteoporózy (FLS – Fracture Liaison Services)

Pracoviště je součástí Komplexního osteologického pracoviště, či osteologického pracoviště. Pracoviště koordinuje péči o pacienty po prodělané osteoporotické zlomenině, vytváří podklady pro registry osteoporotických zlomenin a pro hodnocení efektivity FLS systému.

Koordinátorem je vyškolený zdravotnický pracovník, který má přístup k výsledkům denzitometrických vyšetření a k systémům objednávání pacientů k vyšetření kostní denzitometrie a do ambulancí klinické osteologie. Minimální výše úvazku pracovníka je 0,2.

#### Systémy kontroly kvality a bezpečnosti kostní denzitometrie

Program kontroly kvality je prováděn v souladu s doporučeními výrobce. Zahrnuje periodické vyšetřo-

vání denzitometrického fantomu, archivaci výsledků těchto měření, evidenci odchylek iniciujících servisní kontroly denzitometrického přístroje a uchovávání záznamů o servisních prohlídkách.

Bezpečnost denzitometrických vyšetření je zajištěna v souladu se stanovisky Státního ústavu pro jadernou bezpečnost (SÚJB) a Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Program kontroly kvality se dále řídí odbornými doporučeními SMOS ČLS JEP.

#### Vzdělávání pracovníků v oboru Klinická osteologie

##### Pregraduální vzdělávání

Náplň oboru Klinická osteologie je v jeho základních obrysech na lékařských fakultách probírána v rámci vnitřního lékařství, pediatrie a dalších dotčených specializací.

##### Postgraduální vzdělávání

##### Specializační vzdělávání – Nástavbový obor Klinická osteologie

Specializační vzdělávání v oboru zajišťují akreditovaná pracoviště v souladu s příslušnou legislativou (zákony 95/2004 Sb. a 96/2004 Sb. a související vyhlášky v platném znění).

Klinická osteologie je v dostatečném rozsahu součástí specializačního vzdělávání v oborech endokrinologie a diabetologie, revmatologie a vnitřní lékařství, proto mají tyto specializace obdobná preskripční omezení a sdílený výkon Celotělové kostní denzitometrie (DXA). Rozsah základních lékařských specializačních oborů, jejichž absolventi mohou získat specializaci v oboru Klinické osteologie, je určen Vyhláškou MZ.

Obor Klinická osteologie je předmětem a výlučnou náplní nástavbového oboru Klinická osteologie dle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví 185/2009 a dle zákona č. 95/2004 Sb. Tento nástavbový obor je otevřen především lékařům po absolvování příslušného specializačního vzdělávání a jejich seznam je uveden v příslušném vzdělávacím programu Klinická osteologie.

Lékař se specializovanou způsobilostí Klinická osteologie by měl být oprávněn k preskripci antiporotické medikace ATC skupiny M05Bxxx (Léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí), G03XCxx (Selektivní modulátory estrogenových receptorů) a H05xxxx (Léčiva ovlivňující homeostázu vápníku).

##### Systém celoživotního vzdělávání

Povinnost celoživotního vzdělávání je upravena zákony 95 a 96/2004 Sb. v platném znění a souvisejícími vyhláškami. Na vzdělávání se podílejí akreditovaná pracoviště, vysoké školy, SMOS ČLS JEP, ČLK, Česká asociace sester (ČAS) a další.

## Odborné řízení oboru

Metodické řízení zajišťuje Ministerstvo zdravotnictví České republiky (MZ ČR) v souladu se zákonnými předpisy prostřednictvím vyhlášek a metodických doporučení ve spolupráci se Společností pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP.

Odborným garantem oboru Klinická osteologie a konzultantem MZ ČR, České lékařské komory (ČLK) a orgánů zdravotních pojišťoven je Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP.

Pro potřeby oboru se dále využívají konzultace s jinými odbornými a vědeckými organizacemi a zájmovými sdruženími (patientské organizace) z České republiky a zahraničí.

## Rozvoj oboru – očekávané trendy a hlavní rozvojové programy

- Prohlubování mezioborové spolupráce:
  - ortopedie (záchyt a péče o pacienty po prodělané osteoporotické zlomenině – Fracture Liaison Service),
  - praktické lékařství (společná primární a sekundární prevence osteoporózy),
  - geriatric (spolupráce v oblasti prevence a diagnostiky pádů a sarkopenie),
  - endokrinologie (časná diagnostika a monitoring péče o pacienty s endokrinopatiemi ovlivňujícími kostní metabolismus),
  - nefrologie (péče o pacienty s CKD-MBD již od časných stadií, CKD3 a pacienty po transplantacích ledvin),
  - revmatologie (včasná diagnostika a prevence osteoporózy u pacientů s revmatickými chorobami, zvláště těch, kteří užívají kortikoidy),
  - pneumologie a neurologie (včasná společná péče o pacienty se sekundární osteoporózou),
  - gynekologie (včasná diagnostika a prevence osteoporózy u postmenopauzálních pacientek a žen s předčasnou menopauzou a antiestrogenní léčbou),
  - urologie (včasná diagnostika a prevence osteoporózy u pacientů s androgen-deprivační terapií),
  - fyziatrie, balneologie a léčebná rehabilitace (prevence sarkopenie a pádů).
- Přesnější specifikace a implementace klinických rizikových faktorů do algoritmů kalkulujících riziko zlomenin;
- Zlepšení včasné diagnostiky dalších metabolických onemocnění skeletu (CKD-MBD, hyperparatyreóza);
- V oblasti farmakoterapie se předpokládá dostupnost dalších osteoanabolických preparátů pro léčbu osteoporózy, časnější léčba pacientů s CKD-MBD

ve fázi prediályzy, navýšení procenta léčených pacientů pro prodělané osteoporotické zlomenině;

- FLS – implementace systému péče o pacienty s již prodělanou osteoporotickou zlomeninou – Sekundární prevence zlomenin;
- Rozvoj oboru předpokládá používání pokročilých informačních technologií a zpracování informací;
- Lze očekávat pokroky v interpretaci výsledků zobrazovacích metod, zaměřených na kvalitativní aspekty kostní tkáně (pokročilé aplikace v rámci kostní denzitometrie, počítačové tomografie a magnetické rezonance) a standardizaci laboratorních analýz markerů kostní remodelace;
- Preventivní opatření k zajištění správného růstu a vývoje skeletu (dostatek vitamínu D, příjmu vápníku a pohybové aktivity);
- Včasná diagnostika a prevence sekundární osteoporózy u dětí a dospívajících s chronickou chorobou a/nebo terapií, o níž je známo, že může vývoj skeletu negativně ovlivnit);
- Včasný záchyt a léčba vrozených metabolických onemocnění skeletu.

## Mezinárodní spolupráce

SMOS ČLS JEP spolupracuje především se Společností pro osteoporózu a metabolické ochorenia kostí, Slovenskej lekárskej spoločnosti (SOMOK), se kterou pořádá Mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů a spolupracuje na rozvoji oboru v České a Slovenské republice.

IOF – Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP je řádným členem International Osteoporosis Foundation od jejího vzniku. Má svého zástupce v Committee of National Societies i mezi korespondujícími členy Committee of Scientific Advisors (<https://www.iofbonehealth.org>).

Ve spolupráci s Centrem pro metabolická onemocnění kostí Univerzity v Sheffieldu ve Velké Británii, spolupracujícím centrem Světové zdravotnické organizace, byla vytvořena a je průběžně aktualizována národní česká databáze kalkulátoru rizika zlomeniny FRAX(R) (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=cz>).

## Závěrečné ustanovení

Tato koncepce představuje základní dokument oboru Klinické osteologie a prochází pravidelnou revizí ve 2–3letém intervalu, v případě potřeby dříve.

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.  
předseda SMOS ČLS JEP

## Ze světové literatury

**J Bone Miner Res. 2017 Jan;32(1):181–187.**  
**Effects of Romosozumab Compared With Teriparatide on Bone Density and Mass at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Low Bone Mass.**  
**Genant HK, Engelke K, Bolognese MA, Mautalen C, Brown JP, Recknor C, Goemaere S, Fuerst T, Yang YC, Grauer A, Libanati C.**

Romosozumab je monoklonální protilátka proti sclerostinu. Má dvojitý účinek – zvyšuje kostní formaci a snižuje resorpci kosti. Proto je výhodný z obou aspektů regulace objemu kostní tkáně. Ve studii fáze 2 podávání romosozumabu u postmenopauzálních žen s nízkou kostní hmotou zvýšilo plošnou denzitu kostního minerálu (BMD) v oblasti bederní páteře a kyčle v porovnání s placebem, alendronátem či teriparatidem. V rámci této mezinárodní randomizované studie autoři provedli další analýzu, tentokrát týkající se účinku romosozumabu na objemovou BMD (a obsah minerálu, BMC) v bederní páteři a kyčli ve dvanáctém měsíci sledování. Využili k tomu podskupinu účastnic, užívajících placebo, s. c. teriparatid (20 ug jednou denně), či s. c. romosozumab (210 mg jednou měsíčně), které byly vyšetřeny pomocí kvantitativní počítačové tomografie (QCT). Měření proběhlo na bederní páteři (průměr z L1 a L2, celá obratlová těla s vyloučením processus posterior) a v kyčli.

Výsledky: Jeden rok terapie romosozumabem vedl k významnému vzestupu celkové objemové BMD a BMC v oblasti bederní páteře a kyčle, v porovnání s bazální hodnotou i se změnami při placebo či teriparatidu (pro vše  $p < 0,05$ ). Trabekulární objemová BMD nastoupala z počátečních hodnot ( $p < 0,05$ ) jak u romosozumabu (18,3 %), tak u teriparatidu (20,1 %). Nárůst kortikální kosti byl v obratlech u romosozumabu vyšší než u teriparatidu (13,7 % versus 5,7 %,  $p < 0,0001$ ). V kyčli způsobil romosozumab významně vyšší nárůst trabekulární kosti než teriparatid (10,8 % versus 4,2 %,  $p = 0,01$ ), ale v kortikální kosti se nálezy nelišily (1,1 % versus -0,9 %,  $p = 0,12$ ). BMC v kortikální kosti se při podávání romosozumabu v porovnání s teriparatidem významně zvýšil v oblasti páteře (23,3 % versus 10,9 %,  $p < 0,0001$ ) i kyčle (3,4 % versus 0,0 %,  $p = 0,03$ ). Očekává se, že uvedené nálezy vyústí v navýšení mechanické odolnosti kosti a podpoří klinická pozorování u romosozumabu, který by měl rychle snižovat riziko zlomeniny v nadcházející studii fáze 3.

**J Bone Miner Res. 2017 Jan;32(1):135-142.**  
**Impaired Bone Microarchitecture Improves After One Year On Gluten-Free Diet: A Prospective Longitudinal HRpQCT Study in Women With Celiac Disease.**  
**Zanchetta MB, Longobardi V, Costa F, Longarini G, Mazure RM, Moreno ML, Vázquez H, Silveira F, Niveloni S, Smecuol E, de la Paz Temprano M,**

**Massari F, Sugai E, González A, Mauriño EC, Bogado C, Zanchetta JR, Bai JC.**

Autoři navazují na své nálezy rozrušené mikroarchitektury kosti u premenopauzálních žen s nově diagnostikovanou celiakií, vyšetřovaných pomocí vysokorozlišovací periferní kvantitativní počítačové tomografie (HRpQCT). Cílem této práce bylo u kohorty těchto žen zjistit změny v kostní mikroarchitektuře po jednom roce bezlepkové diety. Do studie bylo prospektivně zařazeno 31 žen následujících po sobě s diagnózou celiakie, 26 z nich pak podstoupilo vyšetření po roce bezlepkové diety. U všech byly provedeny HRpQCT skeny na distálním radiu a tibii, změřena plošná denzita kostního minerálu dvouenergií rtg absorpciometrií a vyšetřeny kostní ukazatele kostního obratu na začátku studie i po roce. Jako druhotný výstup autoři porovnali výsledky po roce bezlepkové diety u žen s celiakií s kontrolní skupinou zdravých premenopauzálních žen podobného věku a BMI, aby zjistili, zda léčbou celiakie mikroarchitektonické parametry kosti dosáhnou očekávaných hodnot ve vztahu k věku.

Výsledky: V porovnání s počátečními hodnotami se po roce bezlepkové diety u žen s nově diagnostikovanou celiakií významně zlepšily parametry trabekulárního kompartmentu na distálním radiu a tibii (trabekulární denzita; frakce objemu trámčů a kosti –  $p < 0,0001$ ; stejně tak se zvětšila síla trámečků  $p = 0,0004$ ). Počty trámčů se v obou vyšetřovaných oblastech nezměnily. Denzita kortikalis nastoupala jen na tibii ( $p = 0,0004$ ). Síla kortexu na obou místech významně poklesla (radius,  $p = 0,03$ ; tibie,  $p = 0,05$ ). Denzita kostního minerálu měřená dvouenergií absorpciometrií nastoupala v bederní páteři ( $p = 0,01$ ); krčku femuru ( $p = 0,009$ ) i na ultradistálním předloktí ( $p = 0,001$ ). Většina parametrů zůstala u žen s celiakií významně nižší než u zdravých kontrol. Tato prospektivní studie s HRpQCT ukázala, že většina parametrů trabekulární kosti, snížená v době diagnózy celiakie, se při správné léčbě bezlepkovou dietou a suplementací kalcíem s vitamínem D významně zlepšuje. Nicméně po roce terapie jsou stále hodnoty statisticky významně horší než u zdravých žen téhož věku a BMI. Bude třeba delší sledování, aby se zjistilo, zdali se mikroarchitektura kosti léčbou dostane do stavu, který je očekáván ve vztahu k věku pacienta.

**Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):11.**  
**Pregnancy-associated transient osteoporosis of the hip: results of a case-control study.**  
**Hadji P, Boekhoff J, Hahn M, Hellmeyer L, Hars O, Kyvernitakis I.**

Etiologie a přesný mechanismus tranzitorní osteoporózy kyčle (TOK) během gravidity zůstávají nejasné. Jde o vzácnou, ale těžkou formu osteoporózy, která se může

objevit v posledním trimestru těhotenství nebo záhy po porodu. Častým příznakem je akutní bolest v kyčli/kyčlích v důsledku otoku dřevě kostní nebo dokonce zlomeniny. Přesný patofyziologický mechanismus tohoto stavu není znám a neexistuje publikace obsahující jeho systematickou analýzu. Autoři zaznamenali 52 nemocných žen s TOK. 33 z nich bylo porovnáno s 33 zdravými kontrolními jedinci, odpovídajícími věkem, regionem a hmotností. Cílem bylo nalézt možné rizikové faktory TOK u homogenní populace žen.

Výsledky: Počáteční charakteristiky obou skupin se nelišily. Celkem 12,1 % nemocných s TOK utrpělo frakturu v oblasti kyčle. Jak se očekávalo, 90,9 % žen s TOK si stěžovalo na bolesti v kyčli ( $p \leq 0,001$ ). Nemocné s TOK měly mnohem častěji závažnější stomatologické problémy v dětství ( $p = 0,023$ ; OR 3,7; 95% interval spolehlivosti CI 1,3–10,7) a méně sportovaly (před pubertou i po ní;  $p \leq 0,001$ ; OR 4,2; CI 1,3–12,9), zatímco frekvence imobilizace během těhotenství u nich byla třikrát častější než u kontrolních žen ( $p = 0,007$ ).

Závěry: Výsledky této studie podporují hypotézu, že tranzitorní osteoporóza spojená s graviditou je chorobou multifaktoriální, jejíž manifestaci může přispět řada individuálních okolností. Zde byla nalezena významná spojitost s omezením hybnosti v těhotenství, stomatologickými problémy a nedostatkem fyzické aktivity v dětství.

**Am J Med. 2017 Feb;130(2):214–221.**

**Heavy Cannabis Use Is Associated With Low Bone Mineral Density and an Increased Risk of Fractures. Sophocleous A, Robertson R, Ferreira NB, McKenzie J, Fraser WD, Ralston SH.**

Autoři si vzali za úkol zhodnotit vztah mezi kouřením marihuany a kostním zdravím.

Metodika: Jednalo se o průřezovou studii s jedinci z primární péče v UK mezi lety 2011 a 2013. Posuzováni byli pravidelní kuřáci konopí po rozdělení na podskupiny s mírným ( $n = 56$ ) a silným užíváním ( $n = 144$ ). Do první skupiny spadali ti, kteří udávali méně než 5 000 epizod kouření marihuany v dosavadním životě. Jako kontrolní skupina posloužilo 114 kuřáků běžných cigaret.

Výsledky: Silní kuřáci marihuany měli oproti kontrolní skupině nižší densitu kostního minerálu v kyčli (střed  $\pm$  SD Z-skóre:  $-0,20 \pm 0,9$  vs.  $+0,2 \pm 0,9$ ,  $P < ,0005$ ); bederní páteři ( $-0,5 \pm 1,2$  vs.  $0,0 \pm 1,2$ ,  $P < ,0005$ ) a nižší body mass index (BMI;  $26,5 \pm 6,0$  vs.  $29,0 \pm 7,0$ ,  $P = ,01$ ). Také u nich častěji došlo ke zlomenině (poměr 2,17; 95% interval spolehlivosti 1,59–2,95;  $P < ,001$ ). Co se týče laboratorních ukazatelů kostního obratu, silní kuřáci marihuany měli oproti kontrolní skupině vyšší sérové koncentrace crosslinků – CTx ( $0,3 \pm 0,1$  vs.  $0,2 \pm 0,1$  pg/mL,  $P = ,045$ ); N-terminálního propeptidu prokolagenu 1. typu ( $47,1 \pm 19,2$

vs.  $41,2 \pm 17,8$  pg/mL,  $P = ,01$ ). Měli také nižší sérové koncentrace celkového 25-hydroxyvitamínu D ( $25,3 \pm 16,8$  vs.  $36,9 \pm 26,7$  nmol/L,  $P = ,002$ ). Mnohočetná regresní analýza odhalila, že silné užívání marihuany je nezávislým předpovědním faktorem denzity kostního minerálu v oblasti páteře (zodpovídá za 5,4 % rozdílů,  $P = ,035$ ) a celkové denzity kostního minerálu v kyčli (5,8% rozdílů,  $P = ,001$ ). Bližší rozbor nasvědčuje, že vliv na oblast bederní páteře je nepřímý cestou nízkého BMI.

Závěry: Silné užívání marihuany je spojeno s nízkou densitou kostního minerálu, nízkým body mass indexem, vysokým kostním obratem a zvýšeným rizikem zlomenin. Stav skeletu je negativně ovlivněn přímo i nepřímo cestou poklesu body mass indexu.

**Osteoporos Int. 2017 Feb;28(2):517–522.**

**Hypocalcaemia after denosumab in older people following fracture.**

**Chen J, Smerdely P.**

U starších dospělých může při terapii denosumabem dojít k hypokalcemii. Situace nastává častěji, pokud je korigovaná sérová koncentrace kalcia před léčbou nižší než 2,28 mmol/l. Denosumab zůstává pro starší jedince léčbou bezpečnou, ale autoři doporučují obezřetný přístup k rizikovým osobám.

Úvod: Podle dosavadních studií je denosumab (monoklonální protilátka proti RANKLu), určený k terapii osteoporózy, dobře tolerován. Jen málo zpráv se týká jeho vedlejších účinků u hospitalizovaných starších pacientů. Studie měla za první cíl zjistit frekvenci hypokalcemie po podání denosumabu u starších osob přijatých po zlomenině na lůžko. Druhým záměrem bylo nalézt možnost jak rozvoj hypokalcemie předpovědět.

Metodika: Jednalo se o prospektivní studii s 33 účastníky ve věku 70 let a více, kteří utrpěli osteoporotické zlomeniny a začali být léčeni denosumabem v rehabilitační nemocnici v Sydney. Hypokalcemie byla definována jako sérová koncentrace vápníku nižší než 2,20 mmol/l ve čtrnáctý den po aplikaci denosumabu.

Výsledky: Ze 33 pacientů ve studii (střední věk  $84,6 \pm 1,2$  roku) došlo k rozvoji hypokalcemie v 5 (15,2 %) případech. Střední rozdíl mezi počáteční a postinjekční kalcemií činil 0,059 mmol/l (95% interval spolehlivosti CI 0,020–0,098;  $p = 0,004$ ). Regresní analýza ukázala, že kalcemie před denosumabem koreluje s koncentrací vápníku po injekci ( $R = 0,631$ , 95 % CI 0,288–0,977;  $p = 0,001$ ). Žádné další proměnné nebyly významné. Znamená to, že počáteční sérová koncentrace kalcia 2,28 mmol/l dokázala předpovědět hypokalcemii po denosumabu se senzitivitou 80 % a specifitou 86 %.

Závěry: Léčba osteoporózy denosumabem je relativně bezpečná. U starších osob se po podání přípravku může rozvinout hypokalcemie. Klinici by u starších jedinců měli na možnost tohoto nežádoucího účinku myslet.

## Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc. (1. 6. 1925–20. 12. 2017)

Profesor Doleček se narodil v Praze. Jeho matka byla bosenská Srbka, otec Čech. Od roku 1926 žil s rodiči v Bělehradě, kde absolvoval obecnou školu, gymnázium a dva semestry lékařské fakulty. Promoval však již na Karlově Univerzitě v roce 1950. Po vojenské službě nastoupil o tři roky později na interní oddělení nemocnice v Ostravě (nyní Fakultní nemocnice), v níž pak pracoval po celý svůj profesní život.

Stal se uznávaným odborníkem nejen v tehdejší Československu, ale i na poli mezinárodním. Titulu kandidáta věd dosáhl v roce 1960, habilitoval v roce 1965, doktorát věd získal o dalších pět let později a profesorem byl jmenován roku 1993.

Jeho hlavním polem působnosti byla endokrinologie. Zabýval se zejména studiem endokrinní reakce organismu při popáleninách (tato problematika byla též předmětem jeho výzkumné práce při pobytu na University of South Carolina a University of Texas v USA), ale zajímala ho i obezita, endokrinologie stáří a metabolická onemocnění skeletu, především osteoporóza. Svě poznatky a zkušenosti vtělil do více než 200 odborných článků a 11 monografií (z toho dvě vyšly v USA – „Metabolic response of the burned organism“ a „Endocrinology of thermal trauma“).

Po několik desetiletí se také věnoval publicistice a zdravotní osvětě. Vědecké poznatky dokázal laické veřejnosti přiblížit velice osobitým a poutavým způsobem. Jeho televizní cykly (Nebezpečný svět kalorií; Tajemný svět hormonů; Nemoc půl milionů; Nemoci

civilizace) byly ve své době nesmírně oblíbeny. Připravoval i četné rozhlasové relace a psal populárně vědecké publikace.

Přes všechny politické otřesy zůstával velkým srbským patriotem, přestože ne vždy ostatní jeho názory sdíleli. Dlužno však podotknout, že řešení jakýchkoli konfliktů násilím nikdy neschvaloval.

Profesor Doleček byl člověkem neobyčejně vzdělaným s širokým rozhledem, bohatými jazykovými znalostmi, vztahem k literatuře a k umění. Dlouho také aktivně sportoval, o čemž svědčí jeho černý pás v judu.

Osud mu dopřál šťastné manželství s ženou Dobroslavou (zemřela v r. 2006), syna Branka a radost z několika vnoučat.

Milý Rajko, Tvoji nezdolnou vitalitu a životní optimismus jsme obdivovali po řadu let. Je nám velmi líto, že už neuslyšíme halasné „Nazdar bratře“, kterým jsi nás při setkání vítával ani Tvé chytré postřehy a ko-

mentáře, zdobící nejednu diskuzi na vědeckých konferencích.

Tvůj nepopiratelný přínos vědeckému poznání a ohromná průkopnická práce na poli popularizace vědy pro širokou veřejnost zde však stále zůstanou.

Jménem výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.



## Zpráva ze zasedání výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu, ČLS JEP konaného dne 1. prosince 2017

Přítomni: Prof. Bayer (MB), prof. Horák (PH), dr. Kasalický (PK), dr. Kuba (VK), dr. Kučerová (IK),  
doc. Kutílek (ŠK), prof. Palička (VP), dr. Pikner (RP), dr. Rosa (JR), doc. Vyskočil (VV)

Omluveni: prof. Blahoš (JB), prof. Broulík (PB), dr. Šenk (FŠ)

Program:

1. Kontrola zápisu z jednání dne 9. června 2017:  
zápis schválen bez připomínek, některé úkoly trvají a byly předmětem jednání na zasedání.
2. Konference Sekundární osteoporóza v Plzni:
  - upřesněno datum konání na pátek a sobotu 6. a 7. dubna 2018,
  - společnost Hillary představila: návrh rozpočtu (účastnický poplatek pro členy SMOS 1.800,- Kč, pro nečleny 2.000,- Kč). Pro aktivní účastníky, kteří zašlou abstrakt (a který bude přijat) do 15. února, bude registrační poplatek snížen o 500,- Kč.
  - rozpočet by měl být vyrovnaný,
  - součástí rozpočtu jsou letenky pro zahraniční účastníky (upřesní RP), registrace a ubytování,
  - předpoklad, že přihlášky k účasti by měly být zaslány do 15. února (i k pasivní účasti) webová stránka bude [www.osteoplzen.cz](http://www.osteoplzen.cz),
  - výbor odsouhlasil široké spektrum potenciálních témat konference (rozešle a na web SMOS vyvěsí VV),
  - bude-li to technicky možné, abstrakta vyjdou v časopise Osteologický bulletin (viz dále).
3. Zhodnocení a vyúčtování XX. Mezinárodního kongresu SMOS a SOMOK ve Zlíně ve dnech 21.–23. září 2017:
  - výbor konstatuje, že kongres proběhl na vysoké odborné i společenské úrovni,
  - agentura BPP předložila vyúčtování; kongres skončil s pozitivní finanční bilancí (předáno pokladníkovi),
4. Budoucnost Osteologického bulletinu:
  - MB a VP informovali o proběhlých jednáních se společností TRIOS, společností Facta Medica, vedením SOMOK a panem Tomáškem.
  - Z jednání vyplývají tyto závěry: Společnost TRIOS ukončí vydávání OB rokem 2017, ve kterém ještě vydá všechna 4 čísla,
- obsah čísla 3 je zajištěn, číslo 4 potřebuje ještě cca 2–3 články, které jsou přislíbené,
- vedoucí redaktoři zajistí urychlenou recenzi článků, aby bylo možné je včas vydat,
- RP a VP připraví Návrh koncepce oboru Klinické osteologie a zajistí její vytištění ve 4. čísle OB – materiál bude označen jako podklad k diskuzi členů SMOS (obdobná informace bude na webu SMOS),
- Pan Tomášek je ochoten předat vlastnictví časopisu (ISSN atd.) společnosti Facta Medica, s několika podmínkami, mezi nimiž je změna názvu časopisu (pravděpodobně na „Klinická osteologie“). Výbor projednal budoucí složení redakční rady a další aspekty dalšího fungování odborného časopisu společnosti (ve spolupráci se SOMOK). Výbor rovněž souhlasil s finanční podporou časopisu ve výši 120.000,- Kč ročně; hospodaření bude každoročně kontrolováno a příspěvek případně upravován.
5. VV informoval o průběhu předatestačního kurzu v termínu 30. 10. 2017 až 3. 11. 2017, kterého se zúčastnilo celkem 9 posluchačů. Kurz byl posluchači v anonymním závěrečném zhodnocení vysoce hodnocen, a to nejen z hlediska obsahu přednášek, ale i možnosti diskutovat o konkrétních odborných problémech. V závěrečném testu uspěli všichni posluchači, ve výsledcích testů z 60 otázek bylo maximum mezi 6–7 chybami, což je zatím nejúspěšnější výsledek ze všech ročníků od počátku pořádání kurzu.
6. RP krátce informoval o přípravě kursu o BTM v květnu 2018 v Brně – vše běží bez problémů.
7. JR informoval o účasti na CEE Summit v Ljubljani.
8. RP informoval o přípravě projektu FLS – bude-li schválen, bude veřejný nábor účastníků, předpoklad je v Plzni v dubnu.

9. VP informoval o zájmu České gynekologické společnosti o bližší spolupráci a přípravu pilotního projektu s větším zapojením gynekologů ve spolupráci se spádovým osteologickým pracovištěm. Výbor iniciativu podpořil – VP bude informovat předsedu ČGS.
10. Atestační náplň: se změnami je potřeba vyčkat, až bude schválen Zákon 96 Sb. Diskutována byla možnost rozdělit předatestační kurz na dvě části a zásadně upravit formu vzdělávání s větším zapojením e-learningu a distančních forem.
11. Výbor diskutoval Koncepti oboru – RP rozešle aktuální verzi k rychlým připomínkám (ostatní viz výše).
12. Výbor diskutoval problematiku ukončení léčby denosumabem – léčba by měla být dlouhodobá (trvalá), v případě potřeby ukončit léčbu denosumabem je potřeba přejít na bisfosfonáty (vhodnější SERM nejsou v ČR k dispozici). Pokud by byla antiresorpční léčba přerušena, je potřeba pokračovat minimálně v léčbě Ca a vit. D s kontrolou BTM minimálně každých 6 měsíců a s pečlivým sledováním klinického stavu i BMD.
13. Inventura majetku SMOS:  
PK zašle inventurní zprávu (kontrolní fantom pro DXA).
14. Webová stránka SMOS:  
obsáhlá diskuze vyústila v (1) definitivní ukončení spolupráce s Ing. Mrskočem, (2) SMOS je vlastním domény, (3) přístupová hesla má v současnosti VV, který je co nejdříve postoupí i předsedovi a pokladníkovi SMOS (zůstávají vázána na tyto funkce i v budoucnu). Stránku je potřeba programátorsky přepracovat a vyjasnit její pravidelnou údržbu a aktualizaci.
15. Výbor souhlasil s přijetím tří nových členů.

V mezidobí přišly další dokumenty, které výbor projednal a odsouhlasil per rollam:

16. Výše členských příspěvků:  
přes finanční problémy výbor souhlasil s tím, že členské přípravy ještě pro rok 2018 zůstanou ve stejné výši. Diskutoval přitom skutečnost, že náklady na časopis společnosti, jehož předplatné je součástí členských příspěvků, stoupají, a pravděpodobně v příštím roce (tedy od roku 2019) bude potřeba členské příspěvky zvýšit.
17. Výbor projednal žádost MUDr. Evy Dokoupilové (Uherské Hradiště) o stanovisko k její žádosti, směřované ke zdravotním pojištěním, k preskripci teriparaidu. Výbor SMOS zaujal stejné stanovisko jako v předchozích případech i do budoucna:
- teriparaid již dávno není „inovativním přípravkem“ a měl by být zařazen obecně do „běžné preskripce“;
  - efekt je celosvětově i republikově prokázán, zvláště u těžších případů osteoporózy,
  - preskripční omezení (ve smyslu medicínských omezení) je v ČR daleko přísnější než v jiných evropských zemích, k čemuž není žádný důvod,
  - nemocní s těžkými formami osteoporózy jsou oproti jiným zemím v ČR výrazně kráceni v přístupu k odpovídající léčbě,
  - SMOS doporučuje, aby preskripce byla omezena odbornou kvalifikací, tedy atestací z klinické osteologie, která je (společně s preskripčními limity) naprosto dostatečnou zárukou odpovědné preskripce.
- Toto stanovisko je obecně platné pro současnou žadatelku i pro ostatní pracoviště v ČR.
18. Dle informací členské evidence ČLS JEP má SMOS ke dni 24. listopadu 2017 celkem 201 členů a neeviduje žádného člena s nezaplacenými členskými příspěvky déle než 1 rok.