

CLINICAL OSTEOLOGY

ROČNÍK / VOLUME 25 ROK / YEAR 2020

NUMBER / ČÍSLO

3

ISSN 2571-1326 (print) | ISSN 2571-1334 (on-line)

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu a Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí

indexed in | indexováno v | indexované v

SCOPUS | Seznam recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice | Bibliographia medica
Čechoslovaca | Bibliographia medica Slovaca

Kostní markery

Nepostradatelný nástroj v diferenciální diagnostice metabolických poruch kostí

- Jedinečný panel diagnostických markerů (Elecsys[®]/cobas[®]) pro poruchy kostního metabolismu



β-CrossLaps (CTX)
referenční marker osteoresorpce

Total P1NP
referenční marker kostní novotvorby

N-MID Osteocalcin

ALP2

25-OH Vitamin D Total

Calcitonin

PTH/PTH [1-84]

Clinical Osteology

in the years | v rokoch | v letech 1996–2017 Osteological Bulletin | Osteologický bulletin

ročník 25, rok 2020, číslo 3

odborný časopis Spoločnosti pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí SLS a Spoločnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP



SOMOK



vydávaný vydavateľstvom Facta Medica



Obsah | Content

editoriál | editorial

Niekoľko slov úvodom | Opening words | J. Payer 106

reviews | prehľadové články | přehledové články

Ako liečiť diabetika s osteoporózou | How to treat a diabetic patient with osteoporosis | P. Jackuliak, M. Kovářová, M. Kužma, Z. Killinger, J. Payer 107

Vybrané biomarkery asociované s aterosklerózou aj metabolizmom kostí | Selected biomarkers associated with atherosclerosis and bone metabolism | K. Demková, I. Tkáč 115

Ukrainian version of FRAX in fracture risk assessment for women with rheumatoid arthritis | Ukrajinská verzia FRAX pre posúdenie rizika zlomenín u žien s reumatoidnou artritídou | V. Povoroznyuk, N. Grygorieva, O. Ivanik, M. Bystrytska, N. Dzerovych, V. Povoroznyuk, A. Musiienko, N. Zaverukha 120

Neurogénna heterotopická osifikácia | Neurogenic heterotopic ossification | J. Kl'oc jr 128

news | aktuality

Klinická osteológia – certifikovaná pracovná činnosť | Clinical osteology – certificated work activity | J. Payer, P. Jackuliak, Z. Killinger 135

abstract book | zborník abstraktov | sborník abstrakt

23. kongres slovenských a českých osteológov | 23rd Congress of Slovak and Czech Osteologists 137

Sborník abstrakt | Abstract book 146





Milí priatelia,

dovoľte mi, aby som Vás privítal na 23. kongrese slovenských a českých osteológov. Za miesto kongresu sme tento rok zvolili Bratislavu. Veríme, že všetci oceníme jej dostupnosť pre účastníkov z oboch krajín, ako i výborné podmienky pre úspešný a pohodový priebeh nášho stretnutia.

Žijeme bizarnú, až apokalypticky surrealistickú dobu a COVID-19 pochopiteľne ovplyvňuje i rozsah a charakter kongresu. Po dlhých debatách predstaviteľov oboch výborov sme sa však rozhodli kongres realizovať v štandardnej forme. Logickou súčasťou tejto varianty je prísne dodržiavanie všetkých hygienických noriem a obmedzení.

Snažili sme sa pripraviť program, ktorý reflektuje problematiku osteoporózy a metabolických ochorení skeletu v čo najširšom svetle aktuálnych poznatkov. Na úvod odznie Blahošova prednáška, ktorá bude tento rok venovaná diferenciálnej diagnostike nízkej

kostnej denzity u premenopauzálnych žien. Odborný blok venovaný sekundárnej osteoporóze zahŕňa okrem už štandardne známych nefrologických, gastrointestinálnych a onkologických ochorení aj novú tému na našich kongresoch – tému sexuality a kostných ochorení. Tento rok sme ako jednu z nosných tém zvolili i pediatrickú osteológiu. V rámci dvoch blokov venovaných pediatrii bude prezentovaná prednáška nášho dlhoročného priateľa prof. Gerolda Holzera z Viedne na tému kostného zdravia u onkologicky chorých detí. Blok reumatológie demonštruje úzky vzťah medzi reumatologickými ochoreniami a osteoporózou. Súčasťou bloku je i prednáška venovaná ortodontickej liečbe u pacientov liečených antiresorpčnou medikáciou – téma, ktorá je stále kontroverzná a často i konfrontačná. Nepochybne prezentácia odporúčaní stomatologickej spoločnosti budú pre celé auditórium prínosom. Ako každoročne samostatné bloky sú venované liečbe osteoporózy a programu prevencie zlomenín Fracture Liaison Service (FLS). Správne a rozšírené FLS v rámci jednotlivých regiónov je dnes optimálnou možnosťou redukcie najmä recidivujúcich osteoporotických zlomenín. Samostatný blok sme venovali aj problematike COVID-19. Okrem všeobecných údajov zameraných na slovenskú realitu budú prezentované i odporúčania ako pristupovať k pacientovi s osteoporózou počas hrozby koronavírusu.

Som nesmierne hrdý, že napriek obmedzeniam poctia náš kongres viacerí zahraniční prednášajúci. Dr. Peter Bernecker, prezident Rakúskej osteologickej spoločnosti (Austrian Bone and Mineral Society) a náš spolupracovník a priateľ prof. Heinrich Resch budú prezentovať prehľadové i originálne výsledky z viacerých oblastí klinicky orientovanej osteológie. Prof. Didier Hans zo Švajčiarska a prof. Vladyslav Povoroznyuk z Ukrajiny budú venovať svoju pozornosť aktuálnym témam, ako sú sarkopénia a kvalita kostí.

Ako je dlhoročným zvykom, organickou súčasťou programu sú aj viaceré odborné sympózia podporené edukačnými grantmi farmaceutických spoločností. Ich program je v súlade so zameraním kongresu a pod garanciou odbornej spoločnosti.

Z vyššie uvedených dôvodov tento rok nebude súčasťou kongresu Sekcia sestier a denzitometrických operátorov. Verím, že po ďalšie roky sa táto Sekcia opäť objaví na našich konferenciách.

Abstrakty všetkých prác sú publikované v našom spoločnom časopise Clinical Osteology. Vďaka vydavateľstvu Facta Medica, menovite manželom Borisovi a Eliške Skalkovcom je časopis uvádzaný v databáze SCOPUS, čo umožňuje jeho šírenie v medzinárodnom meradle. I touto cestou si Vás dovoľujem vyzvať na publikovanie v ňom.

Ctené dámy, vážení páni, milí priatelia, dovoľte, aby som nám všetkým zaželel prežitie príjemných, zmysluplných a novými vedeckými poznatkami nabitých kongresových dní.

Váš

Juraj Payer
prezident kongresu

Ako liečiť diabetika s osteoporózou

How to treat a diabetic patient with osteoporosis

Peter Jackuliak, Magdaléna Kovářová, Martin Kužma, Zdenko Killinger, Juraj Payer

V. Interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH** | peter.jackuliak@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 25. 2. 2020

Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzii 23. 3. 2020

Abstrakt

Diabetes mellitus (DM) a osteoporóza predstavujú dve závažné civilizačné ochorenia, ktorých incidencia narastá. Osteoporóza a osteoporotické zlomeniny sú už akceptovanou závažnou komorbiditou a komplikáciou diabetes mellitus. V rámci manažmentu diabetika je nutné cielene po riziku osteoporózy a zlomenín pátrať, ako aj následne prijať adekvátne preventívne a liečebné opatrenia. V liečbe osteoporózy u DM sa využívajú dostupné antiresorpčné a osteoanabolické preparáty. Väčšina údajov o ich efekte pochádza len z klinickej praxe. Z diabetologického hľadiska je nutné dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu, avšak s ohľadom na efekt antidiabetík na kosť. V uvedenom prehľade sú uvedené údaje z klinických štúdií o efekte antiporotík u diabetikov, ako aj efekte antidiabetík na kosť.

Kľúčové slová: antidiabetická terapia – antiresorpčná terapia – diabetes mellitus – osteoporotická fraktúra

Abstract

Diabetes mellitus and osteoporosis are two serious civilization diseases with increasing incidence. Osteoporosis and osteoporotic fractures are already accepted as a severe co-morbidity and complications of diabetes mellitus. In management of diabetic patients is necessary to identify the high-risk group for osteoporosis and fractures, and to take appropriate preventive and therapeutic options. Available antiresorptive and osteoanabolic drug agents, which are used to treat osteoporosis, are effective also in diabetes patients. Most of the data of their effects in diabetics come only from clinical practice. But it is also necessary to achieve optimal glycaemic control, with regard to the effect of antidiabetics on bone. This review provides data from clinical studies on the effect of antiporotics in diabetics as well as the effect of antidiabetics on bone.

Key words: antidiabetic therapy – antiresorptive therapy – diabetes mellitus – osteoporotic fracture

Úvod

V posledných rokoch sa závažným problémom u diabetes mellitus 1. typu (DM1T) aj 2. typu (DM2T) stala fragilita kostí, riziko osteoporózy a osteoporotických fraktúr [1]. U pacientov s DM1T. typu je 2–6 násobne vyššie riziko osteoporotickej fraktúry než u nediabetickej populácie [2]. Podľa jednej recentnej analýzy, skoro polovica pacientov s DM1T malo aspoň 1 fraktúru po diagnostikovaní DM [3]. Výskyt bol vyšší pri dlhšom trvaní DM, diagnóze DM pred 20. rokom života, rodinnej anamnéze osteoporózy. Pacienti s DM2T majú 1,2- až 3-násobne vyššie riziko fraktúry v porovnaní s nediabeticou popu-

láciou, čiastočne ide o fraktúry bedra, ale hlavne o zlomeniny horných končatín a členka [4,5]. Väčšie riziko fraktúr je hlavne u pacientov s BMI < 30 kg/m² v porovnaní s obéznymi jedincami [6], u pacientov s trvaním DM2T viac ako 10 rokov, nízkou fyzickou aktivitou, vyšším vekom, na liečbe inzulínom [5]. Dôležitým rizikovým faktorom je zvýšené riziko pádov [7,8].

Patogenéza kostných zmien u diabetikov je komplexná. Diabetes ovplyvňuje kostný metabolizmus viacerými mechanizmami [9]. Diabetici majú zníženie počtu a alterované funkcie osteoblastov. Taktiež je prítomná porucha diferenciácie osteoblastov – kmeňové

bunky (MSC – Mesenchymal Stem Cells) sa diferencujú na adipocyty, čo vedie k adipozite kostnej drene, kde adipocyty produkujú zápalové cytokíny a chemokíny. V dôsledku toho sa akumulujú pro-inflamačné makrofágy M1 v kostnej dreni. Porucha osteocytov vedie k zvýšenej expresii sklerostínu, inhibítora osteoblastov a RANKL. Je tiež zvýšený FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23) čo podmieňuje aj tvorbu aktívneho D-hormónu. Zníženie počtu EPC (Endothelial Progenitor Cells) vedie

k zníženej permeabilite ciev, čo podmieňuje mikrohypoxiu kosti. Zvýšenie AGEs (Advanced glycation end products) v dôsledku metabolickej (de)kompenzácie tiež negatívne alteruje kostnú matrix, čo vyúsťuje ku väčšej kortikálnej porozite.

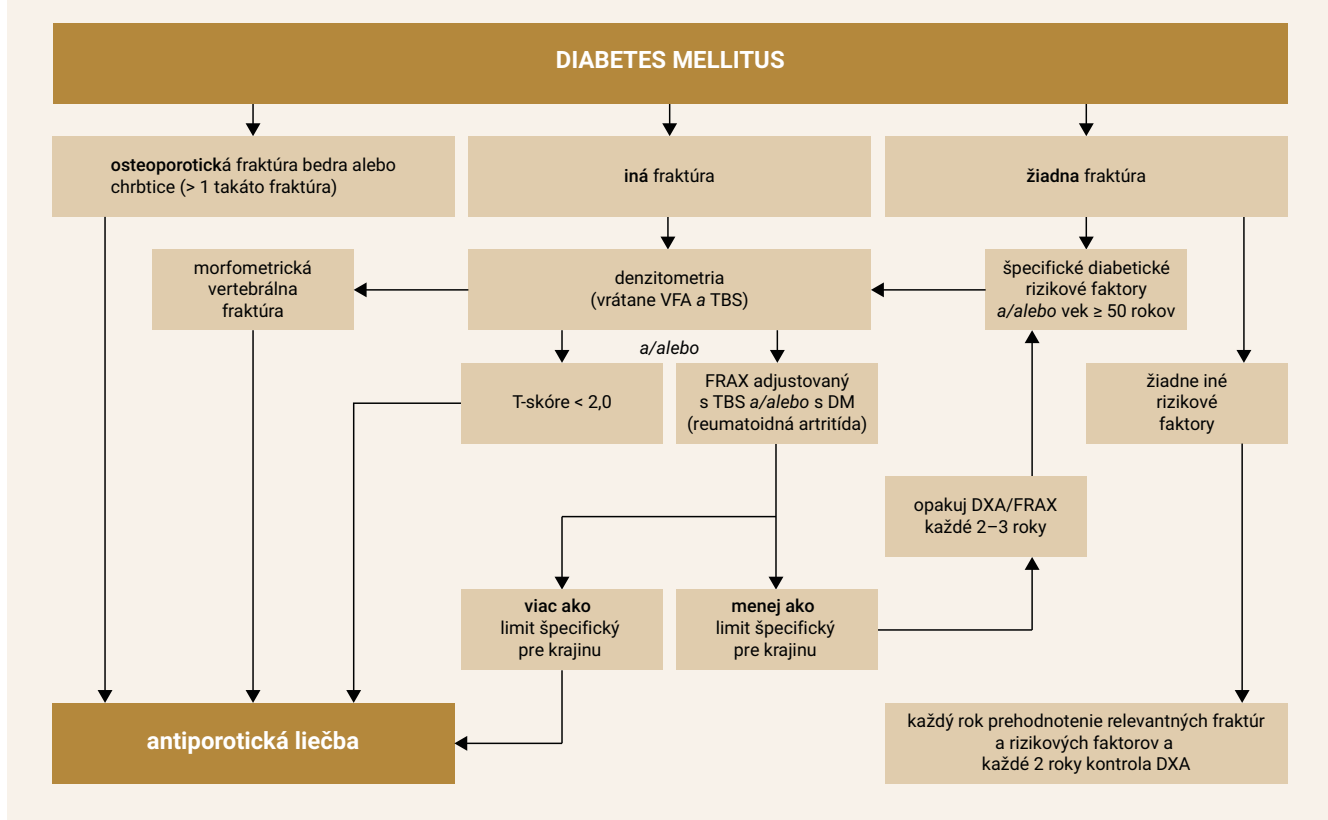
Osteoporotické fraktúry sú akceptované v medzinárodných odporúčaníach ako komorbidita DM, a teda pri komplexnom manažmente diabetika musíme myslieť aj na prevenciu a liečbu osteoporózy [10]. Na druhej strane

Tab. 1 | Vplyv diabetes mellitus a prediabetes na kosť. Upravené podľa [1]

	DM1T	DM2T	prediabetes
riziko fraktúr	↑↑	↑	?
BMD	↔	↔ alebo ↑	↔ alebo ↑
kostný obrat	↓	↓↓	↓?
adipozita kostnej drene	↔	↑↑	?
kostná matrix - AGEs	↑	↑	?
mikroarchitektúra/geometria kosti	↑ zvýšená kortikálna porozita	↑ zvýšená kortikálna porozita	↓ trabekulárna a kortikálna kosť

AGEs – Advanced Glycation Endproducts (koncové produkty neenzymatickej glykácie) BMD – Bone Mineral Density (hustota kostného minerálu)
 ↑ zvýšenie ↓ zníženie ↔ bez zmeny (oproti kontrole) ? neznáme zmeny

Schéma 1 | Algoritmus manažmentu osteoporózy u diabetikov. Upravené podľa [15]



DM-špecifické rizikové faktory: trvanie DM > 5 rokov; liečba DM inzulinom, glitazónmi, inhibítormi SGLT2; neuspokojivá glykemická kompenzácia s $HbA_{1c} > 7\%$ DCCT; mikrovaskulárne komplikácie t.j. periférna a autonómna neuropatia, retinopatia, nefropatia

DM – diabetes mellitus **DXA** – DualEnergy X-Ray Absorptiometry (denzitometria) **FRAX** – Fracture Risk Assessment Tool **TBS** – Trabecular Bone Score (trabekulárne kostné skóre) **VFA** – Vertebral Fracture Assessment

najmä starší pacienti s DM2T majú zvýšené riziko zlomenín (bedra, proximálneho humeru a členku) aj v dôsledku komorbidít a diabetických komplikácií [11–14].

Diagnostika osteoporózy u diabetikov

V rámci diagnostiky osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus sú dnes už vypracované algoritmy (schéma 1), ktoré sú zosumarizovaním súčasných poznatkov o tzv. diaporóze. Jeden z posledných a teda najaktuálnejších je odporúčanie tzv. Bone and Diabetes Working Group pri medzinárodnej nadácii osteoporózy t.j. IOF (International Osteoporosis Foundation), ktorá pod vedením prof. S. Ferrariho vypracovala guidelines **Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge** [15].

V rámci diagnostiky osteoporózy, najmä diabetikov s DM2T je dôležité okrem hodnotenia kvantity kostnej hmoty hodnotiť aj jej kvalitu, najmä využitím nových modalít, ako je TBS (Trabecular Bone Score/trabekulárne kostné skóre) [16–18]. Pri hodnotení len BMD sa diskutuje o znížení prahu T-skóre na $-2,0$ SD, ako hodnoty kedy treba iniciovať antiporotickú terapiu [19]. Pri využití nástroja FRAX je riziko hlavne u DM2T podhodnotené, a preto sa odporúča označiť za rizikový faktor „reumatoidná artritída“, pretože riziko pri DM2T a pri reumatoidnej artritíde je porovnateľné [20,21].

Manažment osteoporózy u diabetikov

Pri liečbe diabetika z osteologického hľadiska je nutné brať do úvahy dva základné pohľady – akú antiporotickú liečbu treba zvoliť a ako liečiť samotný diabetes mellitus. O efekte antiporotík u diabetikov sa vie len málo. Väčšina údajov pochádza len z reálnej klinickej praxe. V klinických štúdiách je málo prác, ktoré cielene porovnávajú

efekt antiporotík u diabetikov. Väčšinou sa jedná len o post-hoc analýzy hlavných štúdií pre daný liek. Prehľad používaných antiabetík a údajov o ich efekte u pacientov s DM uvádza tab. 2.

Alendronát zvyšuje kostnú denzitu (BMD – Bone Mineral Density) u rozličných skupín postmenopauzálnych žien. Efekt alendronátu u diabetikov sledovala štúdia kolektívu Keegan T et al [22]. Využili údaje zo štúdie FIT (Fracture Intervention Trial), čo bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá potvrdila redukcii osteoporotických fraktúr u postmenopauzálnych žien s osteoporózou [23]. Retrospektívna analýza podskupiny pacientok s DM2T ($n = 297$), u ktorých bola prítomnosť DM zisťovaná na základe anamnézy (anamnestický údaj, liečba inzulínom alebo perorálnym antidiabetikom), alebo ako glykémia nalačno ≥ 7 mmol/l. Trojročná liečba alendronátom bola u týchto pacientok spojená so zvýšením BMD o 6,6 % v LS-oblasti, 2,4 % v oblasti bedra (hip). V skupine liečenej placebom došlo naopak k poklesu BMD (teda s výnimkou LS, kde nebola žiadna zmena). Liečba alendronátom bola dobre tolerovaná [22]. Tým sa potvrdil rovnaký efekt alendronátu u diabetickej aj nediabetickej populácie.

Na druhej strane existujú aj štúdie, ktoré efekt alendronátu na zmenu BMD nepreukázali. Jednalo sa ale len o malú kohortu postmenopauzálnych žien (vek $67,6 \pm 7,3$ rokov) s dlhším trvaním DM2T ($12,8 \pm 6,8$ rokov) [24].

Efekt **rizedronátu** u diabetikov bol analyzovaný z kombinovaných údajov troch klinických štúdií III. fázy. Jednalo sa o kohortu 885 pacientov, z ktorých DM malo 53 pacientov (vs 832 pacientov bez DM). Efekt rizedronátu na BMD nebol rozdielny u diabetikov vs nediabetickej populácie. Pokles kostných markerov (NTX, CTX, BAP) bol u diabetikov o niečo menší, ale štatistickú vý-

Tab. 2 | Liečba osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus

liek	dávka	forma aplikácie	efekt na fraktúry	hodnotený efekt u DM
alendronát	70 mg 1-krát týždenne	per os	non-vertebrálne vertebrálne	klinické štúdie
rizedronát	35 mg 1-krát týždenne	per os	non-vertebrálne vertebrálne	klinická prax
ibandronát*	150 mg 1-krát mesačne	per os	vertebrálne	klinická prax
raloxifén*	60 mg denne	per os	vertebrálne	klinické štúdie
ibandronát*	3 mg každé 3 mesiace	intravenózne	vertebrálne	klinická prax
kyselina zoledronová	5 mg 1-krát ročne	intravenózne	non-vertebrálne vertebrálne	klinická prax
denosumab	60 mg každých 6 mesiacov	subkutánne	non-vertebrálne vertebrálne	klinická prax
teriparatid	20 μ g denne	subkutánne	vertebrálne	klinické štúdie

* len u postmenopauzálnych žien

znamnosť nedosiahol. Čiže aj rizedronát je u pacientov s DM rovnako efektívny pri liečbe osteoporózy [25].

Efekt **raloxifenu** u diabetikov bol nepriamo sledovaný univariátnou analýzou 30 rizikových faktorov vertebrálnych zlomenín v štúdiu MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Napriek menšiemu množstvu pacientov bol raloxifen efektívnejší u pacientov s DM2T vs bez DM ($p = 0,04$). Zaujímavým zistením bolo, že u pacientov s vyššou hladinou triacylglycerolov, najmä mladších a s nižšou hodnotou LS-BMD bol väčší efekt raloxifenu na redukcii vertebrálnych fraktúr [26]. A práve pacienti s DM2T majú typickú aterogénnu dyslipidémiu s vysokými hodnotami triacylglycerolov, čo nepriamo môže svedčiť na benefičný efekt raloxifenu u diabetikov [27,28].

Efekt **teriparaidu** sledovala štúdia DANCE (Direct Analysis of Nonvertebral Fracture in the Community Experience Study), ktorá zahŕňala 4 092 pacientov (291 pacientov s DM2T vs 3 751 bez DM). Podobne ako v nediabetickej populácii aj u pacientov s DM došlo v priebehu liečby k redukcii incidencie non-vertebrálnych fraktúr, vzostupu BMD, zníženiu bolestí chrbta. Tento efekt bol prítomný už po 6 mesiacoch a pretrvával celých 24 mesiacov liečby [29]. Podobné efekty teriparaidu na klinické fraktúry u diabetikov po 6 mesiacoch liečby potvrdila aj štúdia Real-World Effectiveness of Teriparatide. U diabetickej populácie ($n = 527$) došlo k redukcii vertebrálnych fraktúr (o 86 %, $p < 0,0001$), nonvertebrálnych fraktúr (o 68 %, $p = 0,0018$) a všetkých klinických fraktúr (o 77 %, $p < 0,0001$). Efekt redukcie fraktúr bol vyšší než v nediabetickej populácii [30].

Vzhľadom na patofyziológiu osteoporózy u diabetikov, u ktorej sa zdôrazňuje inhibícia formácie, aktivity a prežívania osteoklastov, by vzhľadom na svoj mechanizmus mal byť účinný aj **denosumab**. Štúdie venujúce sa efektu denosumabu u diabetikov ale chýbajú. Práve prebieha intervenčná štúdia (ClinicalTrials.gov Identifi-

fier: NCT03457818) na efekt denosumabu u pacientov s DM2T. Výsledky by mohli byť známe v lete 2021. Primárnym cieľom je dokázať pozitívny efekt na zníženie kortikálnej porozity pomocou HR-pQCT (High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography) u diabetikov liečeným denosumabom. Vychádza z poznatkov a záverov QCT imaging substudy, podskupiny zo štúdie FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis) [31], preukázala u 58 pacientov s osteoporózou ($n = 32$ denosumab, $n = 26$ placebo) zníženie porozity proximálneho femuru pri liečbe denosumabom [32].

V literatúre sa dokonca stretáme aj s prvými údajmi o tom, že blokáda RANKL by mohla mať aj pozitívny efekt na glukózový metabolizmus. Napoli et al preukázali, že liečba denosumabom u pacientok s DM2T bez antidiabetickej liečby mala vplyv na pokles glykémie nalačno v porovnaní s placebovým ramenom (o $-0,4$ mmol/l; 95% CI: $-0,7$ až $-0,1$; $p = 0,02$) [33].

Spočiatku bola teória, že nekarboxylovaný osteokalcín (undercarboxylated Osteocalcin – ucOC) pôsobí u animálnych modelov hľadavcov ako hormón, ktorý stimuluje inzulínovú senzitivitu a sekréciu [34]. Ak teda ucOC má podobnú úlohu u ľudí, potom by antiresorpčná terapia, ktorá redukuje ucOC, mohla zvyšovať riziko inzulínovej rezistencie a DM. Ale post-hoc analýza troch štúdií FIT (Fracture Intervention Trial) s alendronátom ($N = 6151$), HORIZON-PFT (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial; $N = 7 113$) s kyslinou zoledronovou a FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months; $N = 7076$) s denosumabom preukázala, že antiresorpčná terapia nemá klinicky významný vplyv na glykémiu nalačno, telesnú hmotnosť, či riziko DM u postmenopauzálnych žien [35]. Dokonca recentne bola publikovaná práca, ktorá preukázala, že 70 mg alendronátu 1-krát ročne zlepšuje

Tab. 3 | Efekt antidiabetík na kostný metabolizmus. Upravené podľa [44–46]

antidiabetikum	markery kostného obratu		BMD	riziko fraktúr
	osteoforlačné	osteoresorpčné		
inzulín	??	??	↑	↓/↔
sulfonylureové preparáty	↑/↔	↓/↔	??	↔
metformín	↓/↔	↓/↔	↑/↔	↓/↔
tiazolidíndióny	↓↓/↔	↑↑/↔	↓↓/↔	↑↑
agonisty GLP1 receptoru	↔	↓↓	↑/↔	↔/??
DPP4 inhibítory	↓/↔	↔	??	↓/↔
SGLT2 inhibítory	↔	↔	↔	↑/↔

?? neznámy efekt ↑ zvýšenie ↓ zníženie ↔ neutrálny vplyv (nevedie k zmene)

glykémiu nalačno, glykovaný hemoglobín a inzulínemiu [36]. Bolo to potvrdené na kohorte 60 postmenopauzálnych žien, vo veku 45 až 60 rokov, ktoré boli rozdelené na intervenčné a placebové rameno. V skupine liečenej alendronátom došlo k výraznejšiemu poklesu glykémie nalačno (-0,5 mmol/l vs -0,1 mmol/l, $p = 0.002$), HbA_{1c} (-0,2 % vs -0,09 %, $p = 0,015$). Samozrejme sú potrebné ďalšie práce preukazujúce eventuálny prídavný benefičný efekt antiresorpčnej terapie na glykémiu.

Základom manažmentu diabetických komplikácií a teda aj kostných diabetických komplikácií je **dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie**. Mnohé účinné anti-diabetiká môžu ale ovplyvňovať kostný metabolizmus, a to jak pozitívne, ale aj negatívne [37,38]. Za posledné roky narastá počet údajov o vplyve antidiabetík na kostnú hustotu a riziko fraktúr (tab. 3) [39–41]. Problémom klinickej praxe na hodnotenie efektu antidiabetík na kosť je fakt, že veľká väčšina pacientov má kombinovanú antidiabetickú liečbu [4]. Avšak pri manažmente diabetika z osteologického hľadiska by sa mal brať do úvahy aj efekt antidiabetík na kostný metabolizmus. Yavropoulou et al v retrospektívnej analýze potvrdili, že práve antidiabetiká majú signifikantný vplyv na výskyt osteoporotických fraktúr ($F = 4,260$, $p = 0,042$), ako aj vplyv na 10-ročné riziko vzniku osteoporotickej fraktúry hodnotenej pomocou FRAX [42,43].

Metformín, ako základný liek manažmentu DM2T, má dokázané, že zvyšuje proliferáciu a diferenciáciu osteoblastov a potencuje tvorbu kolagénu typu 1. Na druhej strane inhibuje diferenciáciu adipocitov [47,48]. Početné štúdie preukázali benefičné proosteogénny vplyv metformínu in vitro. Liečba metformínom dokáže in vitro znížiť vystimulovanú osteoformáciu v dôsledku AGEs [49,50]. Analýza Rochester kohorty potvrdila, že metformín dokáže znížiť riziko fraktúr u pacientov s DM2T (HR 0,7) [49]. Výsledky štúdie vplyvu metformínu na kostný metabolizmus sú stále nejednoznačné [51], avšak sumárne môžeme tvrdiť, že zlepšuje kostnú hustotu a negatívne neovplyvňuje riziko fraktúr. Zároveň pri jeho komplexnom pôsobení pozitívne ovplyvňuje iné diabetické komplikácie, a tým prispieva aj k redukcii iných rizikových faktorov vzniku osteoporotických fraktúr.

Sulfonylureové preparáty účinne znižujú glykémiu a sú často používané ako druholíniová terapia (po metformíne). Samozrejme dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie bude mať pozitívny efekt aj na kostný metabolizmus, najmä cez zvýšenie sekrécie IGF1 [52]. Metha et al na kongrese ADA 2014 prezentovali ale prvé údaje o tom, že liečba sulfonylureovými preparátmi zvyšuje riziko fraktúr. Retrospektívne analyzovali údaje z registra MORE (Medical Outcomes for Effectiveness and Economics), pričom výskyt fraktúr bol u 6,8 % všetkých pacientov užívajúcich metformín, u 10,9 % pacientov uží-

vajúcich glitazóny a u 9,7 % pacientov užívajúcich sulfonylureové preparáty. V porovnaní s metformínom mali glitazóny (HR 1,40; $p < 0,0001$) ale aj sulfonylureové preparáty (HR 1,09; $p = 0,0054$) zvýšené riziko fraktúr [53,54].

Glitazóny (tiazolidíndióny) zvyšujú inzulínovú senzitivitu, pretože pôsobia ako aktivátory PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). PPAR γ sú tiež exprimované v kostnej dreni, na osteoblastoch i osteoklastoch a majú dôležitú úlohu v procese diferenciácie prekursorových buniek na osteoblasty [55]. Glitazóny zvyšujú adipozitu kosti, znižujú aromatázovú aktivitu, potencujú diferenciáciu osteoklastov, čo všetko vedie k zvýšenému odbúraniu kostnej hmoty [56,57]. Metaanalýza dlhodobého efektu glitazónov na kosť potvrdila zníženie kostnej hustoty u žien (ale nie u mužov) tak u rosiglitazónu, ako aj u pioglitazónu [57]. Vyvíjajú sa ale nové analógy tiazolidíndiónov s nízkou afinitou k PPAR γ , ktoré by mohli mať neutrálny vplyv z pohľadu kostného metabolizmu [58].

Inkretínová liečba zahŕňa dve skupiny antidiabetík – GLP1 receptorové agonisty (GLP1 RA) a inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4i, gliptíny). Štúdie preukázali že GLP1i ale aj iné inkretíny (GIP a GLP2) môžu mať pozitívny efekt – antiresorpčný a osteoanabolický. Mechanizmus zahŕňa rôzne metabolické cesty – Wnt/beta-catenin, OPG/RANKL (Osteoprotegerin/Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) či pôsobenie sklerostínu [59]. Metaanalýza 28 štúdií o efekte inhibítorov DPP-4 na kosť preukázala 40 % redukcii fraktúr u pacientov liečených inhibítormi DPP4 v porovnaní s placebom či inými antidiabetikami [60]. Z klinického pohľadu používanie GLP1 RA a DPP4i má benefičný vplyv na kostnú hustotu a minimálne neutrálny vplyv na riziko fraktúr.

Inhibícia **nátrium-glukózového kotransportéra 2** je nová účinná modalita liečby. Vzhľadom na ovplyvnenie tubulárnych mechanizmov je predpoklad, že zasiahnu aj do kalcium-fosfátového metabolizmu. Prvé štúdie s dapagliflozínom nepreukázali zmeny hladín sérového kalcia či vitamínu D, avšak mierny vzostup hladín magnézia, fosfátov a parathormónu [61,62]. Dapagliflozín nemal žiadny vplyv na zmeny markerov kostného obratu u postmenopauzálnych žien [63]. Avšak nedávno publikované práce preukázali zvýšený výskyt fraktúr pri užívaní dapagliflozínu a kanagliflozínu [64,65]. Americká lieková agentúra FDA (U.S. Food and Drug Administration) vydala v novembri 2015 varovanie ohľadne zvýšeného rizika fraktúr pri liečbe kanagliflozínom. Preto použitie tejto skupiny u rizikových skupín z osteologického hľadiska by sa malo zvažovať.

Liečba **inzulínom** u nedostatočne glykemicky kompenzovaných pacientov s DM1T viedla aj k zlepšeniu kostnej hustoty a markerov kostného obratu [66]. V priebehu posledných rokov bol dokázaný vplyv inzulínu

a IGF1 v procese diferenciácie osteoblastov [67,68]. Inzulín ale zasahuje aj do mnohých iných metabolických cyklov, ktoré súvisia s kostným metabolizmom, napr. Wnt/ β -catenin signalizácia či metabolizmus BMP2 [67]. Avšak niektoré štúdie potvrdili zvýšený výskyt vertebrálnych fraktúr u pacientov s DM2T liečených inzulínom [69]. Treba si ale uvedomiť, že pacienti s DM2T liečení inzulínom sú väčšinou pacienti s dlhším trvaním DM alebo diabetickými komplikáciami. Inzulinoterapia je asociovaná aj s vyšším výskytom hypoglykemických epizód, ktoré zvyšujú riziko pádov, a tým prispievajú k zvýšenému riziku fraktúr [70, 71]. Na druhej strane zlepšenie glykemickej kompenzácie dosiahnutej inzulínovou terapiou viedlo zlepšeniu diabetických komplikácií a k redukcii pádov [72].

Záver

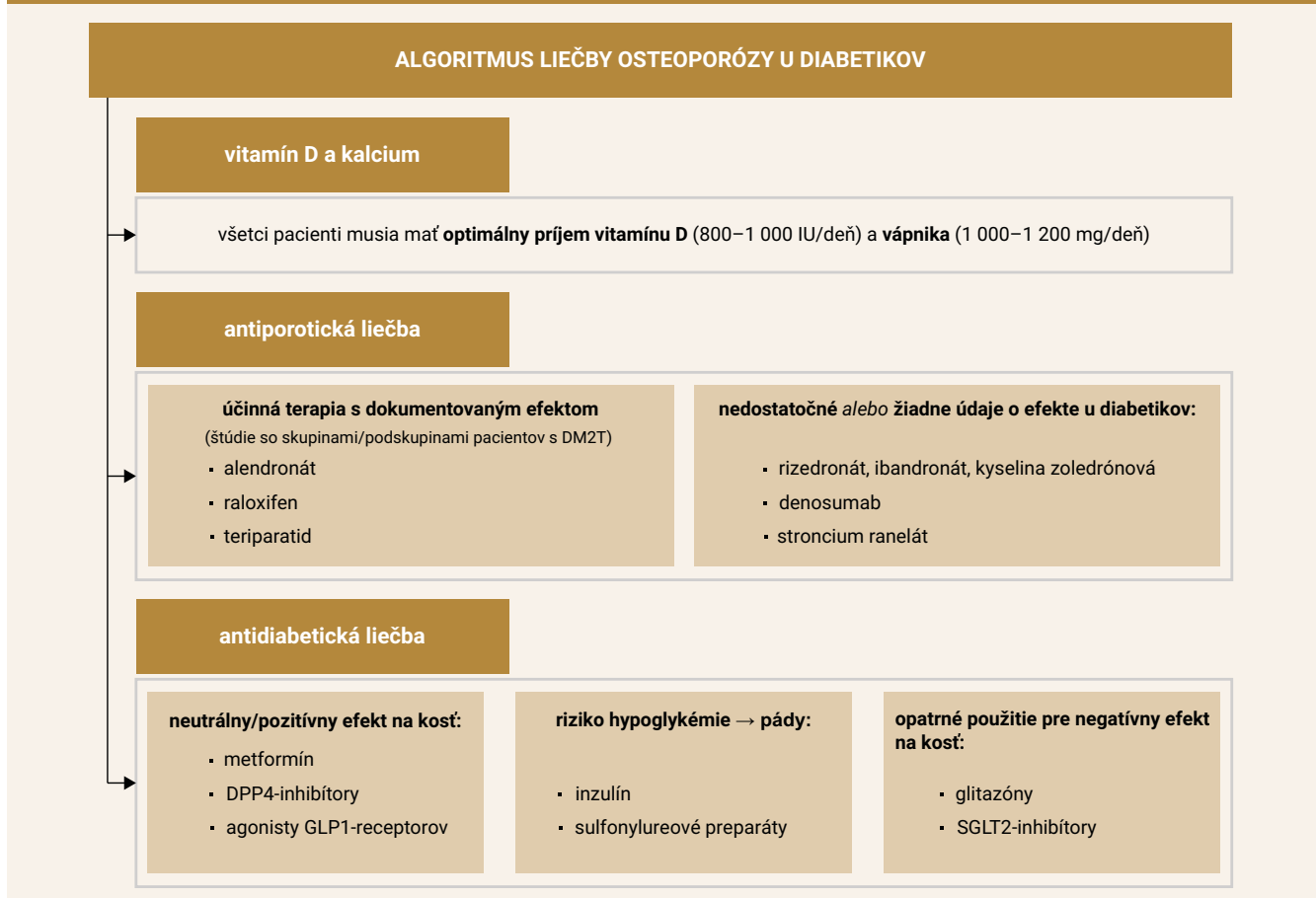
Osteoporóza a osteoporotické fraktúry sú závažným problémom diabetikov. V rámci komplexného manažmentu diabetes mellitus treba cielene po rizikových pacientoch pátrať, včas ich identifikovať a následne správne manažovať (schéma 2). Z hľadiska diabetológie je nutné dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu, pričom volíme antidiabetiká s pozitívnym či neutrálnym efek-

tom na kosť (metformín, gliptíny a GLP1 RA). Z pohľadu osteológie sú glitazóny a sulfonyleureové preparáty rizikové, podobne aj pri gliflozínach je riziko fraktúr zvýšené. Inzulínová terapia je benefičná hlavne u diabetikov s DM1T, u ktorých prevažuje pozitívny osteoanabolický efekt inzulínu. U diabetikov s DM2T má význam hlavne s cieľom dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu, avšak s ohľadom na riziko hypoglykémii, ktoré môžu zvyšovať riziko pádov. Pri manažmente osteoporózy je základom adekvátne suplementácia kalcia a vitamínu D. Z bežných antiporotík sú u diabetikov efektívne bisfosfonáty a denosumab. Taktiež u závažnej osteoporózy je možné použiť osteoanabolickú liečbu teriparatidom, ktorý je aj u diabetikov efektívny.

Literatúra

1. Costantini S, Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes. World J Diabetes 2019; 10(8): 421–445. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v10.i8.421>.
2. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. Diabet Med 2015; 32(9): 1134–1142. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12734>.
3. Dhaliwal R, Foster NC, Boyle C et al. Determinants of fracture in adults with type 1 diabetes in the USA: Results from the T1D Exchange

Schéma 2 | Liečba diabetika s osteoporózou



- Clinic Registry. *J Diabetes Complications* 2018; 32(11): 1006–1011. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.08.016>>.
4. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48(7): 1292–1299. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1786-3>>.
 5. Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9(1): e024067. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024067>>.
 6. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF et al. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 455–468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S131945>>.
 7. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60(9): 1157–1162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/60.9.1157>>.
 8. Patel S, Hyer S, Tweed K et al. Risk factors for fractures and falls in older women with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 2008; 82(2): 87–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-007-9082-5>>.
 9. Picke A-K, Campbell G, Napoli N et al. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect* 2019; 8(3): R55-R70. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EC-18-0456>>.
 10. [American Diabetes Association]. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1): S37-S47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-S004>>.
 11. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332(12): 767–773. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199503233321202>>.
 12. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 32–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.1.7139>>.
 13. Forsén L, Meyer HE, Midthjell K et al. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42(8): 920–925. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001250051248>>.
 14. Michaelsson K, Holmberg L, Mallmin H et al. Diet and hip fracture risk: a case-control study. Study Group of the Multiple Risk Survey on Swedish Women for Eating Assessment. *Int J Epidemiol* 1995; 24(4): 771–782. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ije/24.4.771>>.
 15. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int* 2018; 29(12): 2585–2596. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2>>.
 16. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O et al. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2): 602–609. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3118>>.
 17. Ebrahimpur M, Sharifi F, Nezhad FA et al. Effect of diabetes on BMD and TBS values as determinants of bone health in the elderly: Bushehr Elderly Health program. *J Diabetes Metab Disord* 2019; 18(1): 99–106. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40200-019-00395-1>>.
 18. Jackuliak P, Kužma M, Killinger Z et al. Good long-term glycaemic compensation is associated with better trabecular bone score in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Physiol Res* 2019; 68(Suppl 2): S149-S156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.934304>>.
 19. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305(21): 2184–2192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.715>>.
 20. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV et al. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res* 2012; 27(11): 2231–2237. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1759>>.
 21. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012; 27(2): 301–308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.556>>.
 22. Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC et al. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1547–1553. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.7.1547>>.
 23. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24): 2077–2082. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.24.2077>>.
 24. Dagdelen S, Sener D, and Bayraktar M. Influence of type 2 diabetes mellitus on bone mineral density response to bisphosphonates in late postmenopausal osteoporosis. *Advances in Therapy* 2007; 24(6): 1314–1320. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF02877778>>.
 25. Inoue D, Muraoka R, Okazaki R et al. Efficacy and Safety of Risedronate in Osteoporosis Subjects with Comorbid Diabetes, Hypertension, and/or Dyslipidemia: A Post Hoc Analysis of Phase III Trials Conducted in Japan. *Calcif Tissue Int* 2016; 98(2): 114–122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-015-0071-9>>.
 26. Johnell O, Kanis JA, Black DM et al. Associations between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 764–772. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.040211>>.
 27. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(9): 771–782. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5551/jat.RV17023>>.
 28. Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes* 2019; 10(5): 280–290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v10.i5.280>>.
 29. Schwartz AV, Pavo I, Alam J et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone* 2016; 91: 152–158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2016.06.017>>.
 30. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone* 2018; 116: 58–66. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2018.07.013>>.
 31. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756–765. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>>.
 32. Zebaze R, Libanati C, McClung MR et al. Denosumab Reduces Cortical Porosity of the Proximal Femoral Shaft in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2016; 31(10): 1827–1834. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2855>>.
 33. Napoli N, Pannacciulli N, Vittinghoff E et al. Effect of denosumab on fasting glucose in women with diabetes or prediabetes from the FREEDOM trial. *Diabetes Metab Res* 2018; 34(4): e2991. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2991>>.
 34. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* 2010; 142(2): 296–308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.003>>.
 35. Schwartz AV, Schafer AL, Grey A et al. Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism: results from the FIT, HORIZON-PFT, and FREEDOM trials. *J Bone Miner Res* 2013; 28(6): 1348–1354. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1865>>.
 36. Karimi Fard M, Aminorroaya A, Kachuei et al. Alendronate improves fasting plasma glucose and insulin sensitivity, and decreases insulin resistance in prediabetic osteopenic postmenopausal women: A randomized triple-blind clinical trial. *J Diabetes Invest* 2019; 10(3): 731–737. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12944>>.
 37. Hayakawa N, Suzuki A. Diabetes mellitus and osteoporosis. Effect of antidiabetic medicine on osteoporotic fracture. *Clin Calcium* 2012; 22(9): 1383–1390.

38. Jackuliak P, Kuzma M, Payer J. Effect of antidiabetic treatment on bone. *Physiol Res* 2019; 68(Suppl 2): S107-S120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.934297>>.
39. Paul TV, Thomas N. Impact of oral antidiabetic agents on bone metabolism. *Indian J Med Res* 2015; 141(4): 385-388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0971-5916.159244>>.
40. McCarthy AD, Cortizo AM, Sedlinsky C. Metformin revisited: Does this regulator of AMP-activated protein kinase secondarily affect bone metabolism and prevent diabetic osteopathy. *World J Diabetes* 2016; 7(6): 122-133. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v7.i6.122>>.
41. Gilbert MP, Pratley RE. The Impact of Diabetes and Diabetes Medications on Bone Health. *Endocr Rev* 2015; 36(2): 194-213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2012-1042>>.
42. Majumdar SR, Leslie WD, Lisa M Lix LM et al. Longer Duration of Diabetes Strongly Impacts Fracture Risk Assessment: The Manitoba BMD Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11): 4489-4496. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2569>>.
43. Yavropoulou M, Mousiolis A, Kolokouri V et al. Anti-diabetic treatment as an additional factor in a FRAX based evaluation of osteoporotic fracture risk. *Endocrine Abstracts* 2015; 37: EP300. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/endoabs.37.EP300>>.
44. Schwartz AV. Diabetes and Metabolism of Bone. In: Leahy J, Danoff A (eds). *ENDO 2017: Meet-The-Professor Endocrine Case Management*. Washington, DC 2017: 63-65.
45. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int* 2015; 26(8): 2073-2089. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3123-0>>.
46. Lecka-Czernik B. Safety of Anti-Diabetic Therapies on Bone. *Clinical Rev Bone Miner Metab* 2013; 11(1): 49-58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12018-012-9129-7>>.
47. Molinuevo MS, Schurman L, McCarthy AD et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: In vivo and in vitro studies. *J Bone Miner Res* 2010; 25(2): 211-221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090732>>.
48. Sundararaghavan V, Mazur MM, Evans B et al. Diabetes and bone health: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017; 9(3): 67-74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1759720X16687480>>.
49. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23(8): 1334-1342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080323>>.
50. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL et al. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Current Perspectives and Gender Differences. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 1615735. <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/1615735>>.
51. Monami M, Cresci B, Colombini A et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* 2008; 31(2): 199-203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc07-1736>>.
52. Lapane KL, Yang S, Brown MJ et al. Sulfonylureas and risk of falls and fractures: a systematic review. *Drugs Aging* 2013; 30(7): 527-547. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40266-013-0081-0>>.
53. Mehta S, Teigland C, Kfuri A et al. Comparative Safety of Oral Anti-diabetic Therapy on Risk of Fracture in Patients with Diabetes. In *American Diabetes Association 2014 Scientific Sessions* 2014: 165-OR.
54. Tucker ME. Sulfonylureas May up Fracture Risk in Diabetes, along with TZDs. *Medscape* 2014. Dostupné z WWW: <<https://www.medscape.com/viewarticle/826774>>.
55. Berberoglu Z, Yazici AC, Demirag NG. Effects of rosiglitazone on bone mineral density and remodelling parameters in Postmenopausal diabetic women: a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2010; 73(3): 305-312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03784.x>>.
56. Mieczkowska A, Baslé MF, Chappard D et al. Thiazolidinediones induce osteocyte apoptosis by a G protein-coupled receptor 40-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2012; 287(28): 23517-23526. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.324814>>.
57. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(1): 32-39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.080486>>.
58. Fukunaga T, Zou W, Rohatgi N et al. An Insulin-Sensitizing Thiazolidinedione, Which Minimally Activates PPAR γ , Does Not Cause Bone Loss. *J Bone Miner Res* 2015; 30(3): 481-488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2364>>.
59. Ceccarelli E, Guarino EG, Merlotti D et al. Beyond Glycemic Control in Diabetes Mellitus: Effects of Incretin-Based Therapies on Bone Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4:73. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2013.00073>>.
60. Monami M, Dicembrini I, Antenore A et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011; 34(11): 2474-2476. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1099>>.
61. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ et al. Dapagliflozin versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2015-2022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0606>>.
62. List JF, Woo V, Enrique Morales E et al. Sodium-Glucose Cotransport Inhibition With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(4): 650-657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1863>>.
63. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(11): 990-999. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01630.x>>.
64. Kohan DE, Fioretto P, Tang W et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85(4): 962-971. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.356>>.
65. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 157-166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3167>>.
66. Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11(5): 455-459. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001980070114>>.
67. Fowlkes JL, Bunn RC, Thrailkill KM. Contributions of the Insulin/Insulin-Like Growth Factor-1 Axis to Diabetic Osteopathy. *J Diabetes Metab* 2011; 1(3): S1-003. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.S1-003>>.
68. Zhukouskaya VV, Shepelkevich AP, Chiodini I. Bone Health in Type 1 Diabetes: Where We Are Now and How We Should Proceed. *Advances in Endocrinology* 2014; 2014: 12. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1155/2014/982129>>.
69. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M et al. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(2): 265-273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0642>>.
70. Chandran M. Diabetes Drug Effects on the Skeleton. *Calcif Tissue Int* 2017; 100(2): 133-149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-016-0203-x>>.
71. Ferrari S. Diabetes and Bone. *Calcif Tissue Int* 2017; 100(2): 107-108. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-017-0234-y>>.
72. Quandt SA, Stafford JM, A Bell RA et al. Predictors of Falls in a Multiethnic Population of Older Rural Adults with Diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(4): 394-398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/61.4.394>>.

Vybrané biomarkery asociované s aterosklerózou aj metabolizmom kostí

Selected biomarkers associated with atherosclerosis and bone metabolism

Katarína Demková, Ivan Tkáč

IV. interná klinika LF UPJŠ a UNLP, Košice

✉ MUDr. Katarína Demková, PhD. | katarina.demkova@upjs.sk | <https://www.upjs.sk>

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 21. 7. 2020

Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzii 23. 8. 2020

Abstrakt

Ateroskleróza je charakterizovaná perzistujúcim zápalom cievnej steny a je považovaná za hlavnú príčinu napomáhajúcu rozvoju kardiovaskulárnych ochorení, ktoré sú celosvetovo vedúcou príčinou úmrtí. Z dôvodu rozšírenia aterosklerózy a jej komplikácií sa zvyšuje potreba včasnej a pokiaľ je to možné neinvazívnej diagnostiky, aby sa predišlo vzniku fatálnych alebo invalidizujúcich komplikácií aterosklerózy. Na detekciu aterosklerotických plátov sa využívajú zobrazovacie metódy aj klinické vyšetrenia, ktoré zachytávajú až pláty hemodynamicky významné. Lepšia prevencia aterosklerózy si žiada vyhľadávanie vysokorizikových jedincov vo včasných štádiách. Zápal sa prejavuje počas celého priebehu atherogenézy, teda aj v štádiu subklinickej aterosklerózy, kedy je možné stanoviť koncentráciu zápalových biomarkerov v krvi. Biomarkery sú predmetom záujmu pre jednoduchosť stanovenia v plazme či sére a možnosť ich využitia na diagnostické, prognostické aj terapeutické účely. Pozitívne korelácie s aterosklerózou a jej komplikáciami boli dokázané u biomarkerov asociovaných s metabolizmom kostí ako fibroblastový rastový faktor 23, osteokalcín, osteoglycín, osteopontín či osteoprotegerín.

Kľúčové slová: fibroblastový rastový faktor 23 – osteoglycín – osteokalcín – osteopontín – osteoprotegerín

Abstract

Atherosclerosis is characterized by persistent inflammation of the vascular wall and is considered to be a major cause contributing to the development of cardiovascular disease, which is the leading cause of death worldwide. Due to the prevalence of atherosclerosis and its complications, the need for early and, if possible, non-invasive diagnosis is increasing in order to prevent the development of fatal or disabling complications of atherosclerosis. Imaging methods as well as clinical examinations are used for the detection of atherosclerotic plaques, which capture up to hemodynamically significant plaques. Better prevention of atherosclerosis requires the search for high-risk individuals in early stages. Inflammation manifests itself throughout the course of atherogenesis, i.e. also in the stage of subclinical atherosclerosis, when it is possible to determine the concentration of inflammatory biomarkers in the blood. Biomarkers are of interest for the simplicity of determination in plasma or serum and the possibility of their use for diagnostic, prognostic and therapeutic purposes. Positive correlations with atherosclerosis and its complications have been demonstrated in biomarkers associated with bone metabolism such as fibroblast growth factor 23, osteocalcin, osteoglycin, osteopontin or osteoprotegerin.

Key words: fibroblast growth factor 23 – osteocalcin – osteoglycin – osteopontin – osteoprotegerin

Úvod

Vzťah medzi aterosklerózou a osteoporózou je predmetom záujmu mnohých štúdií. Tieto dva patologické procesy zdieľajú spoločné rizikové faktory, ako je vek, deplécia estrogénov, sedavý spôsob života, konzumácia alkoholu, fajčenie, diétne vplyvy ako príjem kalcia, konzumácia nasýtených mastných kyselín, deficit vitamínu C a K. V posledných rokoch sa výskum vo veľkej miere zameriaval na identifikáciu faktorov a mechanizmov zahrnutých v patofyziológii oboch procesov – vaskulárnej patológie aj remodelácie kostí. Existuje asociácia medzi markermi aterosklerózy a markermi metabolizmu kostí. Väčšina doposiaľ publikovaných prierezových štúdií uverejnila inverznú koreláciu medzi prítomnosťou, závažnosťou a progresiou kalcifikácie abdominálnej aorty a množstvom kostnej hmoty v lumbálnej a femorálnej oblasti u postmenopauzálnych žien aj u mužov. Karotická ateroskleróza bola tiež asociovaná s úbytkom kostnej hmoty u postmenopauzálnych žien a bola asociovaná aj s vyšším rizikom fraktúr. Pacienti s kardiovaskulárnym ochorením mali zníženú kostnú hmotu bez ohľadu na vek či prítomnosť periférneho artériového obliterujúceho ochorenia dolných končatín (PAOD DK). Ischemická choroba srdca (ICHS) bola asociovaná so zvýšeným rizikom fraktúry panvovej kosti. Prítomnosť cerebrálnych ochorení a PAOD DK bola asociovaná aj s úbytkom kostnej hmoty a fragilitou kostí. V aterosklerotických léziách je možné nájsť rôzne proteíny produkované kostnými bunkami ako fibroblastový rastový faktor 23 (FGF23), osteokalcín (OC), osteoglycín (OGN), osteopontín (OPN), osteoprotegerín (OPG) alebo RANKL ligand (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa β ligand), **tab. 1** [1].

Prehľad biomarkerov

Fibroblastový rastový faktor 23 (Fibroblast Growth Factor 23 – FGF23) je proteín pozostávajúci z 251 aminokyselín produkovaný hlavne osteocytmi a osteoblastmi v kostiach [2]. Reguluje homeostázu fosforu a vitamínu D, stimuluje fosfatúriu a inhibuje aktiváciu vitamínu D v ob-

ličke [3]. Tento mechanizmus chráni pred rozvojom fosforom indukovanej aterosklerózy a obzvlášť vaskulárnej kalcifikácie, hoci samotná sérová hladina FGF23 môže slúžiť ako marker vaskulárnej kalcifikácie u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou (CHRI) [4].

Hladina FGF23 stúpa s klesajúcou funkciou obličiek a vysoké hladiny FGF23 sú silno asociované s vyšším rizikom úmrtia. Zvýšená hladina FGF23 vedie k zhoršovaniu hypertrofiie ľavej komory, akceleruje aterosklerózu a je asociovaná s vyššou incidenciou kardiovaskulárnych (KV) príhod [3]. V štúdiu 704 pacientov s ICHS bola u diabetikov 2. typu, u ktorých došlo v priebehu sledovania ku KV-príhode, teda k infarktu myokardu (IM), cievnnej mozgovej príhode (CMP), srdcovému zlyhávaniu alebo úmrtiu, hladina FGF23 signifikantne vyššia [5]. FGF23 iniciuje objavenie sa a rozvoj aterosklerózy prostredníctvom jeho vplyvov na vaskulárnu kalcifikáciu a endotelovú dysfunkciu. Sérová hladina FGF23 je asociovaná nielen so subklinickou aterosklerózou, u ktorej koreluje s intimo-mediálnou hrúbkou (IMT) na karotídach, ale aj s ICHS, a rastie s počtom stenotických ciev, čo naznačuje, že FGF23 zohráva úlohu nielen pri vzniku, ale aj pri progresii aterosklerózy [2]. V štúdiu 976 diabetikov 2. typu sérová hladina FGF23 nezávisle a pozitívne korelovala s prítomnosťou a závažnosťou PAOD DK [6]. V inej štúdiu 401 diabetikov 2. typu mali pacienti s PAOD DK signifikantne vyššie hladiny FGF23 [2]. V kohorte 3 860 pacientov s CHRI v štádiu 2 až 4 bola zvýšená hladina FGF23 nezávisle asociovaná s vyšším rizikom kongestívneho srdcového zlyhávania a aterosklerotických príhod (IM, CMP, PAOD DK) [3].

Osteokalcín (OC) je proteín syntetizovaný osteoblastmi považovaný za marker kostnej formácie. Je exprimovaný v zdravých cievach aj v cievach s prítomnosťou aterosklerotických plátov. Je známy vzťah medzi nízkou hladinou markerov kostnej remodelácie a závažnosťou aterosklerózy. Sérové hladiny OC preukázali negatívnu koreláciu s IMT na karotídach u aziatov s diabetom 2. typu. Pacienti s karotickou aterosklerózou

Tab. 1 | Porovnanie hladín biomarkerov u rôznych populácií pacientov

	FGF23	OC	OGN	OPN	OPG
subklinická ateroskleróza	↑	↓	↑	↑	↑
manifestná ateroskleróza	↑	↓	↑	↑	↑
PAOD DK	↑	↓	↑	↑	↑
ICHS	↑	↓	↑	↑	↑
IM	↑	↓	↓	↑	↑
CMP	↑	↓	↓	↑	↑
mortalita	↑	↓	↓	↑	↑

CMP – cievnna mozgová príhoda **FGF23** – fibroblastový rastový faktor 23 **ICHS** – ischemická choroba srdca **IM** – infarkt myokardu **OC** – osteokalcín **OGN** – osteoglycín **OPG** – osteoprotegerín **OPN** – osteopontín **PAOD DK** – periférne artériové obliterujúce ochorenie dolných končatín

a kalcifikáciou aorty mali nižšie hladiny OC v porovnaní so zdravými kontrolami [1].

Osteoglycín (OGN), nazývaný aj mimekan, je jedným z malých proteoglykánov bohatých na leucín. Je vo veľkej miere exprimovaný v zdravých cievach, aterosklerotických plátoch, rohovke, koži, chrupavke a v malej miere aj v myokarde, kostrovom svalstve, mozočku, črevách a obličkách. Je biologicky aktívnym komponentom extracelulárnej matrix zahrnutým do mnohých biologických procesov vrátane zápalu, fibrózy a proliferácie buniek. Hlavná funkcia OGN v extracelulárnej matrix je regulácia kolagénovej fibrilogenézy. Úloha OGN v procese aterosklerózy stále ostáva kontroverzná. Pravdepodobne má úlohu v remodelácii artériovej matrix a aktivácii endotelu. V štúdií, ktorá zahŕňala 462 pacientov podstupujúcich elektívnu koronárnu angiografiu, bola plazmatická hladina OGN signifikantne vyššia u pacientov s ICHS v porovnaní s kontrolami [7]. Podobne aj v inej štúdií 158 pacientov podstupujúcich koronárnu angiografiu bola sérová hladina OGN vyššia u 78 pacientov s ICHS v porovnaní s 80 pacientmi bez ICHS [8]. OGN môže zohrávať úlohu v stabilizácii koronárneho aterosklerotického plátu. Vyššie sérové hladiny OGN u pacientov s ICHS môžu predstavovať adaptívny mechanizmus s cieľom prevencie progresie koronárnej aterosklerózy. Hladina OGN bola nižšia u pacientov po karotickej endarterektómii s hemoragickými, teda nestabilnými plátmami, v porovnaní s pacientami s fibrotickými plátmami. Tieto závery podporujú názor, že nízke hladiny OGN môžu viesť k nestabilite aterosklerotického plátu. Pacienti s komplexnými koronárnymi léziami, ktoré sú známe asociáciou s vulnabilitou plátov a predikciou koronárných príhod, mali nižšie plazmatické hladiny OGN, kým u pacientov s ICHS bez komplexných lézií boli hladiny OGN vyššie [7]. Hladina OGN má u pacientov s ICHS prognostickú hodnotu a bola signifikantne asociovaná s výskytom kardiovaskulárných príhod v priebehu 1 roka po koronárnej angiografii [9].

Osteopontín (OPN) je sialoproteín odvodený od bovínnej kostnej matrix. Nazýva sa aj sekrečný fosfoproteín 1 (SPP1), kostný sialoproteín 1 (BSP1), skorý T-lymfocytový aktivátor 1 (Eta1). OPN je matricelulárny proteín, teda pôsobí ako modulátor interakcií medzi bunkou a matrix, zohráva úlohu aj v procese remodelácie a reparácie tkanív. Je produkovaný bunkami zahrnutými do procesu morfogénézy kostí a jeho hlavnou fyziologickou funkciou je kontrola biomineralizácie a kalcifikácie. Je tiež produkovaný endotelialnými bunkami ciev, hladkosvalovými bunkami cievnej steny a makrofágmi. U ľudí existuje 5 izoformiem OPN. Za fyziologických okolností je cirkulujúca a tkanivová expresia OPN v cievach nízka, napriek tomu je OPN potrebný pre normálnu funkciu artérií. OPN je tiež fyziologický inhibítor vaskulárnej kalcifikácie. Ako reakcia na

poranenie alebo ischémiu sa hladina OPN zvyšuje, ale expresia sa po čase normalizuje. Je to zápalový cytokín, ktorý je neoddeliteľnou súčasťou prvotnej imunitnej odpovede na poranenie tkaniva a tiež remodelačných procesov pri hojení rán. Expresia OPN je dlhodobo zvýšená u pacientov s chronickými zápalovými ochoreniami ako Crohnova choroba, skleróza multiplex, a iné autoimunitné ochorenia, u diabetikov 1. aj 2. typu, u rôznych typov karcinómov a pri kardiovaskulárných ochoreniach ako ICHS, PAOD DK, stúpa aj pri ischemickej CMP. Hladinu OPN možno stanoviť v plazme, v cerebrospinálnom likvore, moči aj materskom mlieku. OPN zohráva úlohu v progresii aterosklerotického plátu, vysoké koncentrácie OPN sú pozorované v ľudských aterosklerotických plátoch v oblasti aorty, karotických a koronárných artérií, taktiež v tkanive odobratom z aneurizmy abdominálnej aorty. Parciálny alebo totálny nedostatok OPN chráni pred aterosklerózou, čiastočne je to pre zníženú akumuláciu zápalových makrofágov a viabilitu aterosklerotických lézií. Stimulácia vysokými dávkami OPN spôsobila zvýšenú autofágiu, kým nižšie dávky OPN mali pozitívny vplyv na prežívanie. Zvýšené plazmatické hladiny OPN boli v klinických štúdiách asociované s prítomnosťou a závažnosťou ICHS. Koronárna revaskularizácia a sartany znižujú plazmatické hladiny OPN. Mnohé štúdie nezávisle od seba demonštrovali, že plazmatická hladina OPN môže predikovať kardiovaskulárne príhody a mortalitu. Vyššie hladiny OPN sú asociované s rapidnou progresiou koronárných plátov aj s rýchlosťou vzniku in stent restenózy. Expresia OPN je vyššia v plazme hypertonikov aj u pacientov v terminálnom štádiu srdcového zlyhávania. Nízka hladina OPN pravdepodobne bráni poškodeniu tkanív, naopak vysoká hladina vedie k škodlivej vaskulárnej remodelácii [10].

Osteoprotegerín (OPG) je sekrečný glykoproteín patriaci do tumor necrosis factor (TNF) receptorovej superrodiny cytokínov [11]. Je známy aj pod názvom TNFRSF11B (TNF receptor superfamily member 11B), tropín reduktáza [12], osteoclastogenesis inhibitory factor [13]. Gén pre *OPG* je lokalizovaný na chromozóme 8q23–24, meria 29 kb a pozostáva z 5 exónov [14]. OPG je zložený z 401 aminokyselín s hmotnosťou 60 kDa a so 7 štruktúrnymi doménami. Existuje ako monomér, ktorý je síce biologicky aktívny, ale vytvára aj diméry spojené disulfidovou väzbou, ktoré sú ešte aktívnejšie a ich formácia je potrebná na zabezpečenie plnej biologickej aktivity [12]. OPG je syntetizovaný osteoblastmi [14], ale aj bunkami, ktoré sa zúčastňujú na tvorbe a rozvoji aterómových plátov, ako sú hladkosvalové bunky artériovej steny, endotelové bunky a megakaryocyty, a aj ďalšími tkanivami [12].

OPG zohráva dôležitú úlohu v regulácii kostnej resorpcie. Chráni receptor RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B) pred interakciou s RANK ligandom (RANKL),

tým, že sa na neho viaže. V neprítomnosti OPG sa RANKL cytokín viaže na RANK receptor, a to vedie ku kostnej resorpcii [13]. RANKL je stimulátor kostnej resorpcie tým, že indukuje diferenciáciu osteoklastov a aktivuje zrelé osteoklasty [12]. OPG je antagonist RANKL, chráni kostné tkanivo pred resorpciou [13]. RANK a RANKL sú proteíny a sú tiež členmi TNF-receptorovej superrodiny [12]. Predpokladá sa, že interakcia medzi RANK a RANKL vedie k destabilizácii aterosklerotických plátov, a teda OPG ako receptor pre RANKL tejto interakcii bráni a správa sa ako protizápalový mediátor [15]. OPG slúži aj ako receptor pre TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL) [16]. TRAIL je tiež proteín a člen TNF superrodiny. OPG chráni endotelové bunky pred apoptózou a podporuje neovaskularizáciu [12].

Sérová hladina OPG koreluje so závažnosťou aterosklerózy, ovplyvňuje prítomnosť, závažnosť a progresiu KV-ochorení (KVO) [14], preto je OPG považovaný za včasný prediktor KVO [16]. Zvýšené koncentrácie OPG sú spojené so závažnosťou nestabilnej anginy pectoris, ale aj s asymptomatickou ICHS a IM, ďalej sú asociované s vulnérabilnými karotickými plátmi, symptomatickou karotickou stenózou aj so srdcovým zlyhaním [14]. Sérová hladina OPG koreluje s prítomnosťou a závažnosťou PAOO DK [17]. OPG zohráva dôležitú úlohu v kalcifikácii artériovej steny, vyššia hladina koreluje s vyššou prevalenciou vaskulárnej kalcifikácie, a to prispieva k rozvoju KVO. Kalcifikácia artériovej steny sa spája aj so zníženou kostnou denzitou a zvýšenou incidenciou fraktúr [14]. OPG je silno asociovaný s elevovaným kalciovým skóre, abnormálnou IMT, karotickým

plátom aj aortálnou kalcifikáciou. Hladina OPG je u diabetikov 1. aj 2. typu zvýšená a je asociovaná s nedostatočnou glykemickou kontrolou. Hladina OPG je vyššia aj u hypertonikov. Liečba inzulínom, statínmi a glitazónmi znižuje koncentráciu OPG [12].

OPG môže zohrávať úlohu v rozvoji osteoporózy, zápalových ochorení kostí, mnohopočetného myelómu a malígnej kostnej resorpcie [16]. OPG má potenciálne využitie ako biomarker osteoporózy, artritídy, vaskulárnej kalcifikácie, nádorových ochorení kostí. OPG by mohol slúžiť ako biomarker kontroly diabetu, diabetických komplikácií, aterosklerózy, vaskulárnej kalcifikácie aj mortality. Hladina môže byť meraná v plazme (kde je vyššia) aj v sére (kde je nižšia) [12].

Stále nie je známe či elevácia sérovej hladiny OPG v prípade rôznych KVO predstavuje kompenzačný mechanizmus prevencie vaskulárneho poškodenia alebo je zodpovedná za poškodenie [1].

Vzťah medzi mikroRNA, aterosklerózou a osteoporózou

MikroRNA (miRNA, miR) predstavujú relatívne malú skupinu recentne identifikovaných endogénnych malých nekódujúcich molekúl RNA, ktoré pozitívne alebo negatívne regulujú expresiu mnohých génov a bunkové procesy. Regulujú posttranskripčne génovú expresiu väzbou na mRNA a spôsobujú jej degradáciu alebo inhibujú transláciu cielených transkriptov. MiRNA ovplyvňujú veľký počet procesov a zohrávajú rozhodujúcu úlohu nielen v bunkovej diferenciácii, proliferácii a apoptóze, ale tiež

Tab. 2 | Cirkulujúce miRNA ako diagnostické biomarkery kardiovaskulárnych ochorení. Upravené podľa [19]

cirkulujúce miRNA	expresia pri kardiovaskulárnych ochoreniach
miR-1; miR-19a; miR-21; miR-30a; miR-133a; miR-133b; miR-134; miR-195; miR-208a; miR-208b; miR-320a; miR-323-3p; miR-328; miR-499	zvýšená pri IM
miR-122; miR-125b; miR-126; miR-320b; miR-375	znížená pri IM
miR-133a; miR-433; miR-485-3p	zvýšená pri ICHS
miR-16; miR-17; miR-31; miR-92a; miR-126; miR-145; miR-155; miR-181a	znížená pri ICHS
miR-186	zvýšená pri NAP
miR-132; miR-150	znížená pri NAP

ICHS – ischemická choroba srdca IM – infarkt myokardu miR – mikroRNA NAP – nestabilná angina pectoris

Tab. 3 | MiRNA zahrnuté do procesu regulácie metabolizmu kostí. Upravené podľa [20]

miRNA	asociovaný proces
miR-9; miR-10a; miR-20a; miR-26a; miR-29b; miR-31; miR-34a; miR-125b; miR-135b; miR-195; miR-200b; miR-210; miR-222; miR-424	diferenciácia osteoblastov
miR-195	proliferácia osteoblastov
miR-9; miR-222; miR-424	mineralizácia osteoblastov
miR-29b; miR-222	diferenciácia osteoklastov
miR-9; miR-181a	proliferácia osteoklastov

miR – mikroRNA

ovplyvňujú zloženie extracelulárnej matrix a udržiavajú procesy homeostázy akejkoľvek bunky, tkaniva a orgánu. Jeden gén môže byť regulovaný viacerými miRNA a podobne môže jedna miRNA regulovať viac cieľových génov. Vďaka odolnosti miRNA voči extracelulárnej enzymatickej degradácii v krvi a jej jednoduchaj a reproducibilnej detekcii by sa dalo vytvoriť špecifické portfólio miRNA za účelom stanovenia profilov cirkulujúcej miRNA ako biomarkera pri rôznych typoch ochorení a ich liečby prostredníctvom využitia metódy miRNA špecifickej real-time polymerázovej reťazovej reakcie (RT-PCR). Sú už dostupné viaceré testy využívajúce miRNA ako biomarkery v klinickej diagnostike [18]. Doposiaľ bola potvrdená asociácia miRNA a mnohých KVO vrátane ICHS, IM, srdcového zlyhania, CMP aj PAOO DK (tab. 2) [19]. Pri osteoporóze môžu miRNA ovplyvňovať tak vývoj osteoblastov (tvorbu kosti), ako aj vývoj osteoklastov (resorpciu kosti), tab. 3 [20].

Záver

Ateroskleróza a jej rizikové faktory sú jedným z najvýznamnejších zdravotných problémov západnej civilizácie. Predstavuje oblasť výskumu s vysokou prioritou, s cieľom redukcie mortality a morbiditu v spojení s týmto problémom [21]. Hoci majú ateroskleróza a jej komplikácie vysokú prevalenciu, genetický podklad, proteomické rizikové faktory aj faktory, ktoré ovplyvňujú odpoveď na liečbu, sú doposiaľ málo známe [22]. Je pravdepodobné, že pri vzniku a progresii aterosklerózy je veľmi významný vplyv environmentálnych faktorov (najmä diabetes mellitus, fajčenia) [21]. Je potrebné zamerať sa na výskum ďalších proteomických biomarkerov, ktorých mechanizmus účinku zatiaľ nie je známy a je nezávislý od tradičných rizikových faktorov aterosklerózy. Perspektívnym biomarkerom sa javí byť aj miRNA. Využitelnosť doposiaľ získaných výsledkov štúdií s biomarkermi v aplikovanom výskume alebo v praxi je zatiaľ obmedzená. Identifikácia biomarkerov podmieňujúcich aterosklerózu by mohla prispieť k vyhľadávaniu podskupiny pacientov, ktorí sú nositeľmi zvýšeného rizika aterosklerózy a jej komplikácií [22] a mohla by tiež podporiť vývoj nových diagnostických a terapeutických prístupov v manažmente aterosklerózy, teda priniesť personalizovanú medicínu.

Literatúra

1. Reyes-García R, Rozas-Moreno P, Muñoz-Torres M. Cardiovascular disease and bone metabolism. *Endocrinol Nutr* 2011; 58(7): 353–359. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2011.05.004>.
2. He X, Hu X, Ma X et al. Elevated serum fibroblast growth factor 23 levels as an indicator of lower extremity atherosclerotic disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 77. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0559-x>.
3. Scialla JJ, Xie H, Rahman M et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(2): 349–360. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013050465>.
4. Yoda K, Imanishi Y, Yoda M et al. Impaired Response of FGF-23 to Oral Phosphate in Patients with Type 2 Diabetes: A Possible Mechanism of Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): 2036–2043. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2024>.
5. Tuñón J, Fernández-Fernández B, Carda R et al. Circulating fibroblast growth factor-23 plasma levels predict adverse cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus with coronary artery disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(7): 685–693. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2787>.
6. Biscetti F, Straface G, Pitocco D et al. Fibroblast growth factor 23 serum level in type 2 diabetic italian subjects with peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(19): 4048–4054.
7. Seki T, Saita E, Kishimoto Y et al. Low Levels of Plasma Osteoglycin in Patients with Complex Coronary Lesions. *J Atheroscler Thromb* 2019; 25(11): 1149–1155. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.43059>.
8. Hu Y, Liu J, Zhao Q et al. Correlation between mircan expression and coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(11): 21641–21646.
9. Cheng JM, Akkerhuis KM, Meilhac O et al. Circulating Osteoglycin and NGAL/MMP9 Complex Concentrations Predict 1-Year Major Adverse Cardiovascular Events After Coronary Angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(5): 1078–1084. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303486>.
10. Lok ZS, Lyle AN. Osteopontin in Vascular Disease: Friend or Foe?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39(4): 613–622. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311577>.
11. Biscetti F, Porreca CF, Bertucci F et al. TNFRSF11B gene polymorphisms increased risk of peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischemia in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2014; 51(6): 1025–1032. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-014-0664-1>.
12. Pérez de Ciriza C, Lawrie A, Varo N. Osteoprotegerin in Cardiometabolic Disorders. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 564934. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/564934>.
13. Nehring P, Mrozikiewicz-Rakowska B, Sobczyk-Kopciol A et al. Osteoprotegerin gene rs2073617 and rs3134069 polymorphisms in type 2 diabetes patients and sex – specific rs2073618 polymorphism as a risk factor for diabetic foot. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123(4): 176–182. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.1684>.
14. Song DH, Zhou PZ, Xiu XL et al. Relationships of OPG Genetic Polymorphisms with Susceptibility to Cardiovascular Disease: A Meta – Analysis. *Med Sci Monit* 2016; 22: 1223–1231. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.12659/msm.895434>.
15. Özkalayci F, Gülmez O, Uğur-Altun B et al. The Role of Osteoprotegerin as a Cardioprotective Versus Reactive Inflammatory Marker: the Chicken or the Egg Paradox. *Balkan Med J* 2018; 35(3): 225–232. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4274/balkanmedj.2018.0579>.
16. Guo C, Hu F, Zhang S et al. Association between osteoprotegerin gene polymorphisms and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients. *Genet Mol Biol* 2013; 36(2): 177–182. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-47572013005000024>.
17. Demková K, Kozárová M, Malachovská Z et al. Osteoprotegerin concentration is associated with the presence and severity of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus. *VASA* 2018; 47(2): 131–135. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000682>.
18. Kužma M et al. Prediktívna hodnota mikroRNA v diagnostike a prognóze srdcového zlyhania a osteoporózy. *Osteologický bulletin* 2017; 22(4): 142–145.
19. Min PK, Chan SY. The Biology of Circulating MicroRNAs in Cardiovascular Disease. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(8): 860–874.
20. Fröhlich LF. MicroRNAs at the Interface between Osteogenesis and Angiogenesis as Targets for Bone Regeneration. *Cells* 2019; 8(2): 121.
21. Kullo IJ, Leeper NJ. The Genetic Basis of Peripheral Arterial Disease: Current Knowledge, Challenges and Future Directions. *Circ Res* 2015; 116(9): 1551–1560.
22. Koriyama H et al. Identification of Evidence Suggestive of an Association with Peripheral Arterial Disease at the OSBPL10 Locus by Genome – Wide Investigation in the Japanese Population. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(10): 1054–1062.

Ukrainian version of FRAX in fracture risk assessment for women with rheumatoid arthritis

Ukrajinská verzia FRAX pre posúdenie rizika zlomenín u žien s reumatoidnou artritídou

Vladyslav Povoroznyuk¹, Nataliia Grygorieva¹, Oksana Ivanik², Maryna Bystrytska¹, Nataliia Dzerovych¹, Vasyl Povoroznyuk¹, Anna Musiienko¹, Nataliia Zaverukha¹

¹D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²PI of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

✉ **Nataliia Grygorieva, MD, PhD** | crystal_ng@ukr.net | www.geront.kiev.ua

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 10. 8. 2020

Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzii 31. 8. 2020

Abstract

Nowadays, the numerous studies confirm an increased fractures risk in the rheumatoid arthritis (RA) patients. FRAX is informative tool for fracture risk assessment; however, data about its use in patients with RA are limited. The aim of this study was to determine the 10-year probability of major osteoporotic fractures and hip fractures of the RA female patients by means of the Ukrainian FRAX version. We have performed a cross-sectional case-control study, examining 794 women aged 40–89 years that were divided in two groups: I (n = 397) – healthy subjects without RA and II (n = 397) – patients with a verified RA diagnosis. The appraisal of major osteoporotic fracture risk and hip fracture one was made according to the Ukrainian model of FRAX without and with bone mineral density (BMD) measurement. This study demonstrated that the RA patients have significantly higher FRAX values, compared to healthy subjects both in the total group and in different age subgroups. There was a strong correlation between the FRAX values with/out the BMD in the RA patients ($r = 0.75$). About 40 % of the RA patients require antiosteoporotic treatment even without DXA results, based exclusively on the FRAX values, and about 47 % more require a revision of fracture risk after the BMD measurement. Additionally, only 7 % of patients require osteoporosis treatment revision after BMD measurement. All the above-mentioned facts should be considered while managing this category of patients in order to reduce the risk of osteoporotic fractures.

Keywords: FRAX – fracture risk – 10-year probability of osteoporotic fractures – rheumatoid arthritis

Abstrakt

V súčasnej dobe mnohé štúdie potvrdzujú zvýšené riziko zlomenín u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA). FRAX je informatívny nástroj pre posúdenie rizika zlomenín, avšak údaje o jeho použití u pacientov s RA sú obmedzené. Cieľom tejto štúdie bolo určiť pomocou ukrajinskej verzie FRAX 10-ročné riziko závažných osteoporotických zlomenín a zlomenín bedra u pacientok s RA. Vykonali sme prierezovú štúdiu prípadov (case-control study), ktorá skúmala 794 žien vo veku 40–89 rokov, rozdelených do dvoch skupín: 1. skupina (n = 397) – zdraví probandi bez RA, a 2. skupina (n = 397) – pacientky s diagnózou RA. Hodnotenie rizika závažných osteoporotických zlomenín a zlomenín bedra bolo vykonané nástrojom FRAX pre ukrajinskú populáciu. A to bez aj s meraním hustoty kostného minerálu (BMD – Bone Mineral Density). Táto štúdia preukázala, že pacientky s RA majú významne vyššie hodnoty FRAX (vyššie riziko) v porovnaní so zdravými subjektami, a to ako v celkovej skupine, tak aj v rôznych vekových podskupinách. U pacientok s RA bola zistená silná korelácia ($r = 0,75$) medzi hodnotami FRAX v oboch skupinách. Približne 40 % pacientiek s RA vyžaduje antiporotickú liečbu aj bez výsledku DXA, na základe hodnôt FRAX. 47 % vyžaduje prehodnotenie rizika zlomenín po meraní BMD. Iba 7 % pacientok vyžaduje revíziu liečby osteo-

porózy po meraní BMD. Pre zníženie rizika osteoporotických zlomenín treba zvažovať všetky výše uvedené skutočnosti.

Kľúčové slová: FRAX – riziko zlomenín – pravdepodobnosť osteoporotických zlomenín v období 10 rokov – reumatoidná artritída

Introduction

The rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common rheumatic conditions [1,2] leading to a consistent disability and increased mortality rate among women as well as among men. The systemic osteoporosis is a frequently-occurring comorbid pathology in the RA patients, associated with the bone loss due to a chronic inflammation with an autoimmune component [3,4] and use of some anti-rheumatic medications (i.e. glucocorticoids) [5].

The numerous studies are confirming an increased fracture risk in the RA patients [6–8]. The recently published metaanalysis which includes 13 studies [6] demonstrated a significantly higher fracture risk in the RA patients compared to the healthy subjects: relative risk (RR) = 2.25; 95 % CI = 1.76–2.87, both for women: RR = 1.99; 95 % CI = 1.58–2.50 and for men: RR = 1.87; 95 % CI = 1.48–2.37). The authors indicate an increased risk of major osteoporotic fractures – of vertebral: RR = 2.93; 95 % CI = 2.25–3.83 and hip ones: RR = 2.41; 95 % CI = 1.83–3.17 – in the RA patients compared to the healthy subjects.

At present, the various studies confirm that increased fracture risk in the RA patients is attributed to the decreased bone mineral density (BMD) and other factors affecting the bone micro- and macro-architecture and bone remodeling rate. The timely assessment of fracture risk is extremely topical, in terms of screening and determination of chronic autoimmune management tactics, namely the RA [3,4].

For the RA patients, the determination of fracture risk is based on the complex evaluation of BMD values and the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) questionnaire, calculating a 10-year probability (risk) of major osteoporotic fractures (hip, shoulder, and forearm fractures and clinically relevant vertebral fractures) and, separately, of hip fracture for the subjects of 40 years and over [9,10]. In Ukraine, there is a national FRAX version [11], developed especially for the Ukrainian population, and the recently obtained threshold values for women, required for the timing of antiosteoporotic treatment start and the arrangement of additional examination [12]. Despite these new developments, there is a lack of data on the informative value of the Ukrainian FRAX® model in the RA patients. This underlying idea prompted the present research.

The aim of this study is to determine the 10-year probability of major osteoporotic fractures and hip fractures

of the RA female patients by means of the Ukrainian FRAX version.

Materials and methods

We have performed a cross-sectional case-control study, examining 794 women aged 40–89 years at the SI “D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine” (Kyiv) and the “Lviv regional clinical hospital”, municipal establishment of Lviv regional council (Lviv).

The study was conducted according to a unified protocol at both centers, approved by the Committee of Ethics at the SI “D. F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine” (27. 5. 2016, protocol № 5). All of the women signed a voluntary informed consent to the participation and the specific study procedure use.

For the sake of analysis, the examined subjects were divided in two groups: I (control group, $n = 397$) – practically healthy subjects without RA and II (main group, $n = 397$) – patients with a verified RA diagnosis. In terms of age, the patients did not differ significantly (in the control and main group, respectively: 60.6 ± 12.3 and 59.6 ± 9.9 years; $t = 1.22$; $p = 0.24$).

Using the routine methods, we have calculated the main anthropometric parameters (height and weight), body mass index (BMI) by the conventional formula: (weight (kg) / height² (m²)). The women of control group had significantly higher height parameters compared to the RA patients (respectively: 1.62 ± 0.07 and 1.61 ± 0.07 m; $t = 3.34$; $p = 0.001$), though their weight parameters did not differ (71.3 ± 15.0 and 70.8 ± 14.2 kg; $t = 0.51$; $p = 0.61$) and their BMI (23.2 ± 5.7 and 23.2 ± 4.6 kg/m²; $t = 0.09$; $p = 0.97$) did not differ either.

Among the subjects, 84 % women were in the postmenopausal age (respectively: 81.4 % in the I group and 86.9 % in the II group). In the I and II groups, the mean age of menopause was respectively: 49.4 ± 3.8 and 47.8 ± 3.8 years ($t = 5.5$; $p = 0.0001$); the postmenopausal duration was 14.0 [5.0–23.0] and 12.0 [6.0–19.0] years ($Z = 0.87$; $p = 0.38$).

We have performed analysis of subgroups in terms of age (40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64 and 65–69 years) and menopausal status (premenopause, 1–4, 5–9, 10–14, 15–19, 20 and more years of postmenopausal period).

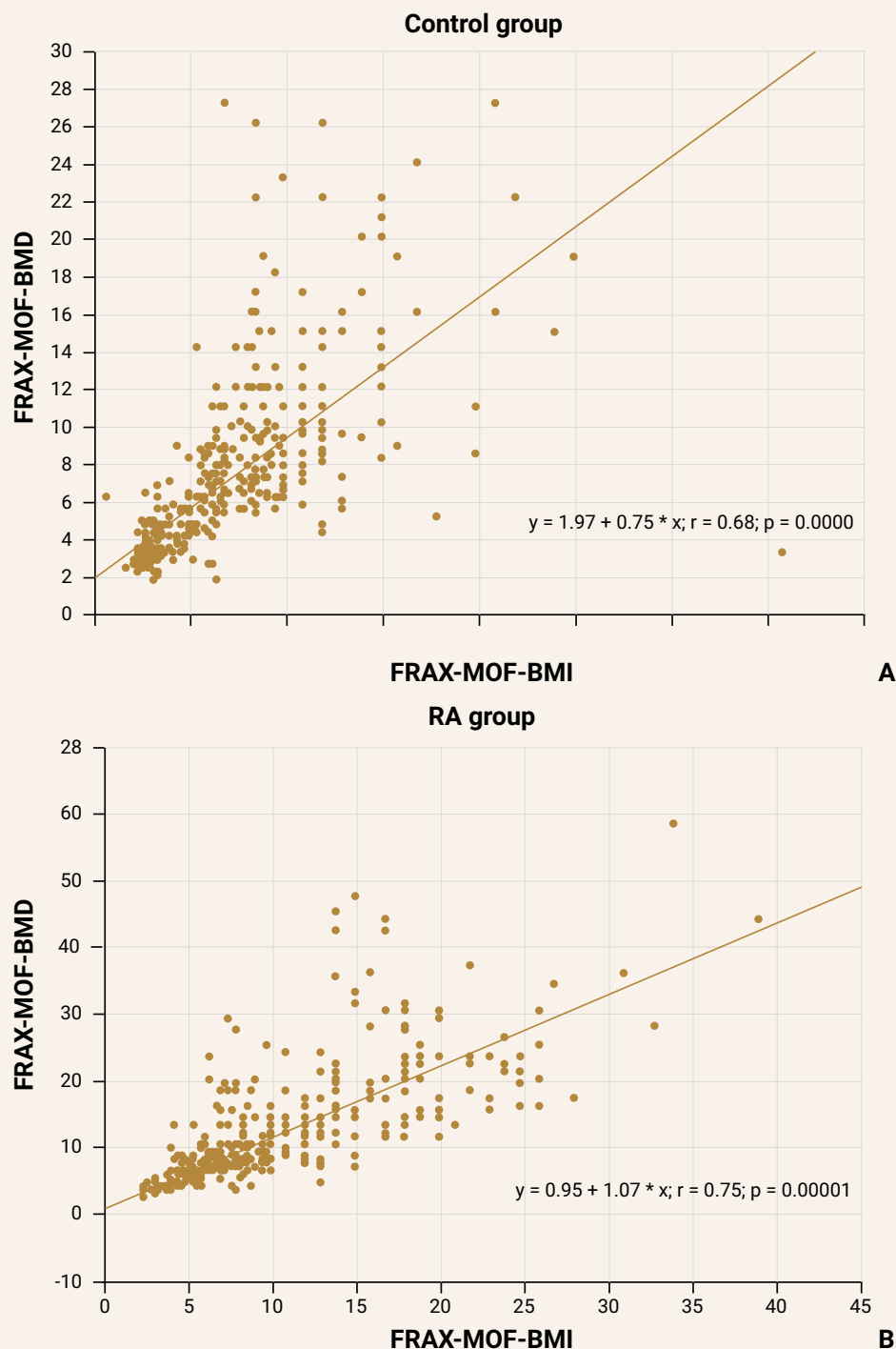
The appraisal of major osteoporotic fracture risk in general (FRAX-MOF) and hip fractures in particular

(FRAX-HF) was made according to the Ukrainian model of FRAX, present at the official FRAX webpage (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>), either without (FRAX-MOF-BMI and FRAX-HF-BMI) or with (FRAX-MOF-BMD and FRAX-HF-BMD) consideration to the dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) findings. Furthermore, we have calculated the ratio of women requiring an additional determination of the BMD parameters or osteo-

porosis treatment (with/without the DXA evaluation) according to the nationally-developed recommendations.

The necessity of antiosteoporotic treatment in terms of the DXA parameters was evaluated according to the WHO recommendations (1994) [13], whose suggested osteoporosis criterion is the T-score ≤ -2.5 (reduced BMD > 2.5 SD of the reference values). In order to detect the need for the additional examination and treatment,

Figure 1 | The association of the Ukrainian FRAX version parameters with/out BMD values in the control group females (A) and the RA patients (B)



we have selected 3 subgroups according to the recommended intervention thresholds by the Ukrainian model of FRAX [12]:

1. 10-year FRAX-MOF probability below which one should not consider either treatment or the additional DXA examination (lower evaluation threshold)
2. 10-year FRAX-MOF probability over which one should consider treatment, irrespective of the BMD values (upper evaluation threshold)
3. 10-year FRAX-MOF probability at which one should consider additional BMD measurement (values in between the lower and upper evaluation thresholds)

The determination of hip BMD values, used in order to calculate the FRAX values, as well as of lumbar spine

BMD, along with the T-score detection at the above mentioned spinal regions, was made by means of the Prodigy, Discovery (2010) and Lunar General Electric (2005) densitometers.

The analysis of findings was performed by means of «Statistica 10.0» software. The sample's relevance in terms of normal distribution principle was checked by Shapiro-Wilk's test. As there is a varied character of data distribution, the findings were presented as mean values (M) and standard deviation (SD) (in terms of normal distribution principle), as well as median (Me) and the lower and upper quartiles (25Q–75Q) in case of a non-convergence. The findings of two independent samples were compared with a two-sample Student criterion (t) for the independent samples or Mann-Whit-

Table 1 | The 10-year probability of major osteoporotic fractures for women in terms of present rheumatoid arthritis and age (%)

groups	FRAX-MOF-BMI				FRAX-MOF-BMD			
	control group	main group	Z	p	control group	main group	Z	P
40–44	2.7 [2.5–4.7]	5.6 [3.4–6.2]	3.2	0.001	2.9 [2.5–5.2]	5.6 [3.6–9.7]	3.7	0.0002
45–49	2.9 [2.8–6.2]	6.0 [4.3–6.7]	4.3	0.0001	3.5 [2.8–6.8]	5.9 [4.1–9.8]	3.6	0.0003
50–54	4.9 [3.2–6.9]	7.1 [5.5–9.6]	4.9	0.0001	4.9 [3.4–8.6]	7.7 [5.9–16.0]	4.6	0.0001
55–59	3.9 [3.2–7.0]	8.0 [5.4–12.0]	4.9	0.0001	4.6 [3.1–6.5]	8.9 [6.3–15.0]	5.2	0.0001
60–64	6.7 [3.7–8.5]	9.1 [7.1–14.0]	4.5	0.0001	6.7 [4.0–12.0]	10.0 [7.5–17.0]	3.5	0.0004
65–69	6.8 [4.6–8.8]	11.0 [8.6–16.0]	3.4	0.0006	5.9 [4.3–11.0]	10.0 [7.4–17.0]	3.6	0.0001
70–74	9.2 [5.4–11.0]	11.0 [7.1–14.0]	2.1	0.04	7.1 [6.0–10.0]	9.2 [6.9–13.0]	1.6	0.12
75–79	9.8 [7.3–11.0]	14.5 [8.8–20.0]	4.1	0.0001	8.4 [6.0–11.0]	14.0 [6.6–20.0]	2.9	0.004

Note. The results are presented as Me [25Q–75Q]. The distinctions of parameters were evaluated by Mann-Whitney test.

Table 2 | The 10-year probability of hip fractures for women in terms of present rheumatoid arthritis and age, (%)

groups	FRAX-HF-BMI				FRAX-HF-BMD			
	control group	main group	Z	p	control group	main group	Z	P
40–44	0.2 [0.2–0.5]	0.7 [0.4–1.1]	2.5	0.01	0.2 [0.1–0.5]	0.4 [0.2–2.2]	2.2	0.02
45–49	0.3 [0.2–0.8]	0.8 [0.5–1.0]	3.6	0.0003	0.5 [0.2–1.0]	0.4 [0.2–1.7]	0.1	0.90
50–54	0.6 [0.3–1.1]	1.2 [0.7–2.0]	4.2	0.0001	0.7 [0.3–1.5]	0.9 [0.4–4.7]	2.0	0.045
55–59	0.5 [0.4–0.9]	1.6 [0.9–3.4]	5.3	0.0001	0.5 [0.2–0.9]	1.9 [0.7–4.6]	4.3	0.0001
60–64	1.2 [0.6–2.1]	2.4 [1.7–4.2]	5.2	0.0001	1.2 [0.4–2.8]	2.5 [1.2–6.1]	3.1	0.002
65–69	1.9 [1.1–2.7]	3.9 [2.7–6.7]	4.1	0.0001	1.2 [0.8–1.9]	2.6 [1.6–7.6]	3.9	0.0001
70–74	3.1 [1.7–4.4]	4.2 [2.6–7.2]	2.1	0.03	2.2 [1.2–4.4]	2.5 [1.6–4.5]	0.8	0.42
75–79	3.5 [2.8–5.0]	7.5 [4.0–12.0]	4.8	0.0001	2.7 [1.6–4.3]	5.8 [2.2–9.6]	3.0	0.003

Note. The results are presented as Me [25Q–75Q]. The distinctions of parameters were evaluated by Mann-Whitney test.

ney test (in case of convergence/non-convergence to the normal distribution principle). The correlation analysis was performed by means of Pearson correlation (r). In order to evaluate the distinctions of frequencies in both independent samples, we have used χ^2 -criterion. The findings were considered significant with $p < 0.05$.

Results

According to the Ukrainian FRAX version, without BMD values (FRAX-MOF-BMI), the comparison of FRAX-MOF parameters detected significantly higher values among the RA female contrasted with the control group > 8.4 (5.9–13.0) and 6.2 (3.3–9.1) %; $Z = 9.2$; $p = 0.0001$. Similar distinctions were revealed while analyzing the FRAX-HF-BMI values, amounting to 1.3 (0.4–2.9) % in the I group, 2.1 (1.0–4.4) % in the II group, resp. ($Z = 7.3$; $p = 0.0001$).

The analysis of FRAX-MOF values, with an account of BMD values, has also corroborated the above-mentioned findings. In the RA patients and control subjects, respectively, the FRAX-MOF-BMD parameter amounted to 9.1 (6.2–16.0) and 5.8 (3.4–9.2) %; $Z = 10.2$; $p = 0.0001$, while the FRAX-HF-BMD parameter amounted to 2.0 (0.7–5.8) and 1.1 (0.4–2.6) %; $Z = 6.5$; $p = 0.0001$.

The exploration of the FRAX parameter with/without BMD consideration showed a strong significant association both in the control group subjects (figure 1A) and the RA patients (figure 1B).

The significant positive correlation between the FRAX-HF-BMI and FRAX-HF-BMD parameters was re-

ported in the RA female patients ($r = 0.59$; $p = 0.0001$) as well as in healthy subjects ($r = 0.58$; $p = 0.0001$).

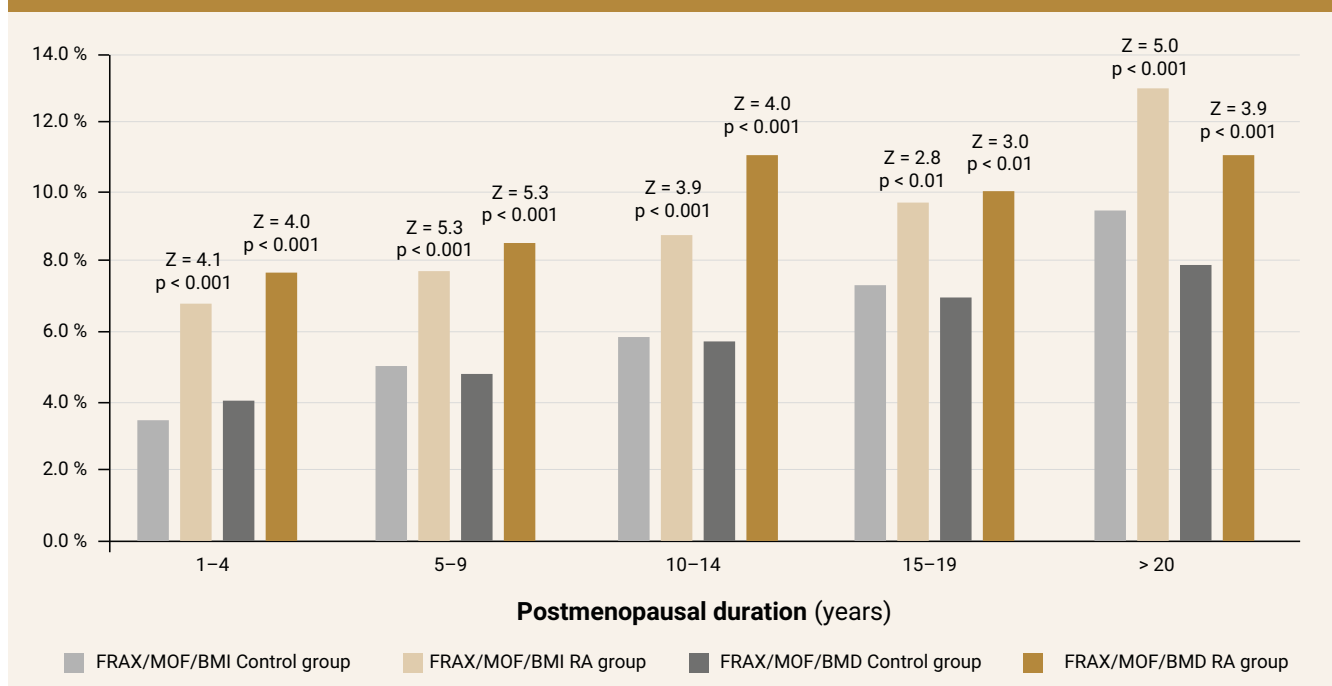
The analysis of a 10-year probability of major osteoporotic fracture and hip fracture risk was performed in the age subgroups distributed by 5-year intervals and confirmed significant distinctions of FRAX parameters both with and without DXA (table 1 and table 2), except for the parameters of women of 70–74 years (FRAX-HF-BMD).

The comparison of FRAX-MOF parameters in terms of the RA presence and postmenopausal duration (figure 2) revealed significantly higher parameters in the RA patients compared with the respective parameters of control group, irrespective of the BMD use while calculating FRAX. Similar distinctions were found for the hip fracture probability.

By comparing the frequency of low-energy fractures in the groups, we have managed to reveal their greater prevalence (34.0 %) in the RA women rather than in the control group (17.6 %; $\chi^2 = 27.8$; $p < 0.001$).

The using of glucocorticoid was significantly higher among the RA patients (63.5 %) compared to the control group parameters (5.1 %; $p < 0.0001$). The hip fractures in subject parents were reported by 6.1 % of the RA patients and 8.1 % of the control group subjects ($p > 0.05$). The smoking habit was typical of 1.51 % of the RA patients and 1.76 % of healthy subjects ($p > 0.05$), while 3.5 and 3.3 % ($p > 0.05$) of subjects were consuming alcohol in the doses higher than those considered safe, respectively.

Figure 2 | The 10-year probability of major osteoporotic fractures according to the Ukrainian FRAX version with/without the BMD parameters



We have performed our own analysis of the need for an additional examination and antiosteoporotic treatment using the index of 10-year probability of major osteoporotic fractures without the BMD consideration and found that among the women of control group only 14.1 % had higher values than those imposed by the upper intervention threshold, according to the Ukrainian FRAX version, and required treatment even without DXA results, while among the RA patients this parameter amounted to 40.3 % ($\chi^2 = 31.0$; $p < 0.001$). The women of control group who did not require additional examination or treatment, according to the FRAX parameters, made up 21.2 % of the subjects from this group, while among patients with RA this parameter was 1.8 %.

Our analysis of the osteoporosis frequency by DXA according to T-score (evaluated at the lumbar spine and/or hip level) among the postmenopausal women showed that the prevalence of osteoporosis among the RA patients was significantly higher (67 %), compared to the control group values (30 %; $\chi^2 = 47.7$; $p < 0.001$).

The factoring of BMD parameter into the calculation of a 10-year probability of major osteoporotic fractures revealed that 22 % of control group subjects and but 4.4 % of the RA patients do not require any treatment of osteoporosis, while half the examined subjects (57.1 % in the I group and 48.1 % in the II group) remain in the "moderate risk" zone, according to the FRAX index. The treatment is required by twice as many RA patients (47.5 %) compared to the control subjects (20.6 %).

Discussion

The rheumatoid arthritis (RA) is still one of the most common chronic inflammatory articular conditions [1,2], characterized by a progressing symmetrical inflammation in the afflicted joints. Its prevalence varies within the range of 0.4–1.3 %, the condition predominating in women, and under certain geographical, social and other factors.

The systemic osteoporosis and its complications – fragility fractures – are among the most frequent comorbidities in the RA patients, this fact being attributed to the negative influence of inflammation on the bone tissue, increased rate of inflammatory cytokines and circulating auto-antibodies [3,4]. The negative influence is reinforced by the glucocorticoid use, which are rather often prescribed, especially with the high RA activity [3,5]. The increased risk of low-energy (fragility) fractures complicates the course of RA, promotes disability and increased mortality.

In the systematic review and metaanalysis, published in 2018 and composed of 25 studies [8], the combined incidence index of overall and fragility fractures came up to 33.00 (95 % CI: 18.39–59.21) and 15.31 (95 % CI:

10.43–22.47) per 1 000 person-years, respectively. The fracture risk was higher for women rather than men (31.03 vs. 23.75 per 1000 person-years). The RA patients had a higher risk of all fractures (RR = 1.52; 95 % CI: 1.07–2.14) and low-energy fractures (RR = 1.61; 95 % CI: 1.44–1.79); the incidence indices of vertebral, hip, shoulder and forearm fractures being, respectively: 7.51 (95 % CI: 3.27–17.23), 4.33 (95 % CI: 2.26–8.27), 1.86 (95 % CI: 1.36–2.53) and 3.40 (95 % CI: 2.27–5.10) per 1 000 person-years. One should emphasize that the fracture predictors might have been either the well-known risk factors of osteoporosis or the RA-associated factors.

At present, in order to assess the fracture risk factors and to prevent the fractures in a timely manner, they are effectively using DXA and the FRAX questionnaire across the world. Both methods have their own informative value, required for the decision-making on the initiation of antiosteoporotic treatment. The FRAX questionnaire, in particular, includes such important items as the RA (presence of the condition (item 9) and glucocorticoid treatment (item 8).

In Ukraine, the FRAX algorithm is being actively used in order to evaluate the osteoporotic fracture risk since 2010; the Ukrainian FRAX model was posted on the official FRAX webpage in 2016 [10], with intervention and additional examination thresholds being added to this model in 2019 [12]. At the moment, the Ukrainian FRAX model is routinely used in the clinical practice; however, the experience of FRAX being used by the RA patients starts being accumulated in Ukraine and other countries [6,14–19].

In 2011, the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) and the International Osteoporosis Foundation (IOF) published their concerted position as to the FRAX being used by the RA patients [20], concluding that the FRAX may underestimate the risk of fracture with the RA and functional status disorders. However, there are studies corroborating a strong correlation of the FRAX and disease duration and fracture risk in the RA patients, as well as the patients' health, functional RA class and risk of clinically, though not morphometrically, confirmed vertebral fractures.

The other recommendations of the above-mentioned societies [21] stress the urgency of considering a dose-dependent glucocorticoid influence while assessing the osteoporotic fracture risk. The use of prednisone (or its equivalent) at a daily dose of 2.5–7.5 mg does not require the FRAX value correction; however, when the glucocorticoid dose rises or drops, one should revise it. In the future, the study findings enable the elaboration of the FRAX correction coefficients depending on the glucocorticoid dose [22], which gained a high degree of acceptance by the clinical practice.

This cross-sectional case-control study was aimed at the analysis of a 10-year probability of major osteoporotic and hip fractures for the RA patients by means of the Ukrainian version of the FRAX algorithm. The study was performed according to the unified protocol at 2 centers.

We have reported significantly higher FRAX values for the major osteoporotic and hip fractures of the RA patients compared to the control subjects in the total group and separate age subgroups, both with the BMD parameters factored in/out of the FRAX calculations. Furthermore, among the RA patients there is a significantly higher prevalence of subjects requiring the additional DXA examinations and antiosteoporotic treatment, even with no account of DXA.

The informative value of FRAX and DXA (osteoporosis being diagnosed by the T-score of ≤ -2.5 SD or the Z-score of ≤ -2.0 SD, according to the WHO recommendations) were compared in the retrospective multicenter study involving 479 RA patients [16]. The FRAX calculations were made with and without the BMD measurement involved. According to the NOF criteria [23], the fracture risk was considered high whenever the FRAX-MOF was ≥ 20 % for major osteoporotic fractures or the FRAX-HF was ≥ 3 % for hip fractures, respectively. The prevalence of subjects requiring the antiosteoporotic treatment, according to the FRAX criteria (with/out BMD measurements) and DXA findings, amounted to 47.2 %, 61 % and 33.4 %, respectively. In a study providing the findings similar to ours, the prevalence of RA patients requiring treatment, according to the above-mentioned criteria, accounted for 40.3 %, 67 % and 47.5 %.

Another study [6] delves into the FRAX's informative value in 200 RA patients aged over 40 years, women's prevalence being 77.5 % of patients. The authors confirm a lack of confirmed distinctions of the FRAX values with/out the BMD measurements involved. We have received no significant distinctions of the FRAX values with/out the additional DXA results either. Among the control group subjects, the prevalence of women requiring treatment with/out the BMD measurements made 14.1 and 20.6 %, respectively; while among the RA patient group, the prevalence of women was 40.3 and 47.5 %, respectively.

Another recently published study [15] recruiting 232 RA patients aged 40–90 years (most of them being women) analyzed the impact of the disease-associated factors on the FRAX values. 46 % of patients reported present osteoporotic fractures, most of them being vertebral ones (87 %). 57 %, 25 % and 18 % had a high, moderate and low 10-year probability of major osteoporotic fractures. The respective prevalence for the hip fracture risk was 51 %, 34 % and 15 %, respectively. The key factors associated

with a 10-year risk of major osteoporotic and hip fractures were the disease duration, postmenopausal duration, disease activity and deteriorated health. Among the RA patients of this study, the prevalence of fractures was somewhat lower (34 %) though the major osteoporotic fracture risk rate for the RA patients demonstrates a higher (compared to the above-mentioned study [15]) frequency of medium-to-high risk patients (but for 1.8 % of patients not exposed to DXA and 4.4 % of subjects without the BMD measured require additional examination or treatment, and belong to the "low risk" group, according to the FRAX).

The study involving 50 RA patients from the Danish rheumatology register (DANBIO) [19] demonstrated that the FRAX-MOF parameter calculated with/out BMD amounted to 25.8 ± 18.6 and 22.9 ± 15.8 %; however, as the authors note, the urgency of antiosteoporotic treatment, according to the NOF recommendations [23], depended on the BMD only in 4 % of patients. Our study has also corroborated a high correlation of two FRAX models (with/out the BMD measured) in the RA patients ($r = 0.75$), and the urgency of osteoporosis treatment revision according to DXA only in 7.2 % of patients.

Conclusions

The study we've performed proves that the RA female patients have significantly higher FRAX values, compared to healthy subjects both in the total group and in various age subgroups. There is a strong correlation between the FRAX values with/out the BMD measurements in the RA patients ($r = 0.75$). About 40 % of the RA patients require antiosteoporotic treatment even without DXA results, based exclusively on the FRAX values, and about 47 % more require a revision of fracture risk after the BMD measurement. Only 7.2 % of patients requiring osteoporosis treatment revision after DXA. All the above-mentioned facts should be considered while managing this category of patients in order to reduce the risk of osteoporotic fractures.

Disclaimer. *The authors report no conflict of interests; they did not receive any financial support, researcher fees or other forms of remuneration from the individuals or institutions.*

References

1. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 2019; 170(1): ITC. 1–16. Dostupné z DOI: <<http://doi/10.7326/AITC201901010>>.
2. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells* 2020; 9(4): pii. E880. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/cells9040880>>.

3. Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2019; 21(7): 34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11926-019-0836-7>>.
4. Adami G, Fassio A, Rossini M et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci* 2019; 20(23): 5867. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms20235867>>.
5. Chotiyarnwong P, McCloskey E. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16: 437–447. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>>.
6. Wang Y, Hao YJ, Deng XR et al. Risk factors for bone mineral density changes in patients with rheumatoid arthritis and fracture risk assessment. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015; 47(5): 781–786>.
7. Xue AL, Wu SY, Jiang L et al. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Medicine* 2017; 96(36): e6983. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000006983>>.
8. Jin S, Hsieh E, Peng L et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2018; 29(6): 1263–1275. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4473-1>>.
9. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res* 2020; 32: 187–196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40520-019-01432-y>>.
10. Kanis JA, Harvey NC, Cyrus Cooper C et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos* 2016; 11: 25. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-016-0278-z>>.
11. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, McCloskey et al. Application of FRAX to determine the risk of osteoporotic fractures in the Ukrainian population. *International Journal of Osteoporosis and Metabolic Disorders* 2018; 11(1): 7–13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3923/ijom.2018.7.13>>.
12. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA et al. Ukrainian FRAX: criteria for diagnostics and treatment of osteoporosis. *Pain Joints Spine* 2019; 9(4): 9–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.22141/2224-1507.9.4.2019.191921>>.
13. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary Meeting Report Brussels, Belgium, 5–7 May 2004. Informace dostupné z WWW: <<https://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>>.
14. Lai EL, Huang WN, Chen HH et al. Ten-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures in patients with systemic autoimmune diseases. *Lupus* 2019; 28(8): 945–953. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0961203319855122>>.
15. Phuanudom R, Lektrakul N, Katchamart W. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 2018; 37: 2603–2610. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-018-4218-8>>.
16. Choi ST, Kwon SR, Jung JY et al. Prevalence and Fracture Risk of Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multi-center Comparative Study of the FRAX and WHO Criteria. *J Clin Med* 2018; 7(12): pii. E507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm7120507>>.
17. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Evaluating osteoporotic fracture risk with the Fracture Risk Assessment Tool in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(18): e6677. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006677>>.
18. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Ivanik OC. 10-year probability of major osteoporotic fractures in women with rheumatoid arthritis by the Ukrainian FRAX model. *Trauma* 2020; 21(2): 1–7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.2.21.2020.202227>>.
19. Elde KD, Madsen OR. FRAX 10-yr fracture risk in rheumatoid arthritis—assessments with and without bone mineral density may lead to very different results in the individual patient. *Journal of Clinical Densitometry* 2019; 22(1): 31–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2018.10.007>>.
20. Broy SB, Tanner SB. FRAX[®] Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX[®] clinical regarding rheumatoid arthritis from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX[®]. *J Clin Densitom* 2011; 14(3): 184–189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2011.05.012>>.
21. Leib ES, Saag KG, Adachi JD et al; FRAX[®] Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX[®] clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX[®] of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX[®]. *J Clin Densitom* 2011; 14(3): 212–219. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2011.05.014>>.
22. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22(3): 809–816. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1524-7>>.
23. Cosman F, de Beur S J, LeBoff MS et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International* 2014; 25(10): 2359–2381. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s00198-014-2794-2>>.

Neurogénna heterotopická osifikácia

Neurogenic heterotopic ossification

Ján Kľoc

Oddelenie ortopédie, FNŠP J.A. Reimana Prešov

✉ **MUDr. Ján Kľoc jr** | jankloc27@gmail.com | www.fnšppresov.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 11. 8. 2020

Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzii 2. 9. 2020

Abstrakt

Neurogénna heterotopická osifikácia (NHO) je komplikácia postihujúca jedného z piatich pacientov po úraze miechy alebo mozgu. Vedie k výrazným bolestiam, strate rozsahu pohybu kĺbov, až ku kostnej ankylóze s ťažkým funkčným poškodením. Etiopatogenéza a rizikové faktory NHO nie sú definitívne objasnené. Cieľom tohto článku bolo zamerať sa na pokroky v pochopení mechanizmov podieľajúcich sa na vzniku NHO a možností diagnostiky, prevencie a liečby NHO.

Kľúčové slová: heterotopická osifikácia – úraz miechy – úraz mozgu

Abstract

Neurogenic heterotopic ossification (NHO) is a complication affecting one in five patients after a spinal cord injury or traumatic brain injury. It leads to severe pain, loss of range of motion, as the joint gradually becomes ankylosed, leading to greater functional disability. The etiopathogenesis and risk factors of NHO remain poorly understood. The aim of this review was to focus on advances in the understanding of the underlying mechanisms of NHO, and possible options for the diagnosis, prevention and treatment of NHO.

Key words: heterotopic ossification – spinal cord injury – traumatic brain injury

Definícia

Heterotopická osifikácia (HO) je proces, pri ktorom vzniká ektopická lamelárna kosť v mäkkých extraskeletárnych štruktúrach [1]. Heterotopickú osifikáciu možno podľa etiopatogenézy rozdeliť na 3 základné skupiny: post-traumatickú, neurogénnu a geneticky podmienenú. Post-traumatické osifikácie vznikajú ako dôsledok priameho poškodenia štruktúr pohybového aparátu po úrazoch alebo operáciách [2]. Geneticky podmienené formy zahŕňajú autosomálne dominantne dedičné ochorenia fibrodysplasia ossificans progressiva a progresívna kostná heteroplázia [3,4].

Neurogénna heterotopická osifikácia (NHO) sa vyskytuje ako komplikácia pri patologických stavoch spojených s poškodením centrálného nervového systému (obr) [5–10], ako sú úrazy mozgu (Traumatic Brain Injury – TBI) a miechy (Spinal Cord Injury – SCI), infekcie (encefalitída, poliomyelitída, tetanus), mozgové tumory, náhle cievne

mozgové príhody, Guillaina-Barrého syndróm, ale aj po popáleninách a komatóznych stavoch vyžadujúcich prolongovanú farmakologickú paralýzu pri mechanickej pľúcnej ventilácii.

Výskyt a lokalizácia

Úrazy mozgu (TBI)

U pacientov po zatvorenom úraze mozgu sa v 8–20 % vyvíjajú klinicky významné NHO v okolí kĺbov prejavujúce sa bolesťou a zníženou pohyblivosťou kĺbov s röntgenologicky prítomnou abnormálnou kostnou formáciou [5,10,11]. Poškodené bývajú horné i dolné končatiny, no najčastejšie sa NHO vyskytujú v oblasti bedrového kĺbu a stehna, až v dvoch tretinách prípadov [10,11]. U týchto pacientov je možno HO pozorovať v 3 charakteristických lokalizáciách: najčastejšie **inferomediálne od bedrového kĺbu** spojené so spasticitou adduktorov; vysky-

tujú sa tiež **anteriórne od bedrového kĺbu** medzi spina iliaca anterior superior a femurom; a nakoniec **posteriórne od bedrového kĺbu** [11]. Oblasť lakťa je druhou najčastejšou lokalitou výskytu NHO po TBI, po ktorom nachádzame HO anteriórne pri spasticite flexorov lakťa a naopak posteriórne pri extenzorovej spasticite [11]. Menej častými lokalitami výskytu sú oblasť ramena a kolena, raritne oblasť zápästia, ruky a chodidla [5]. Úrazové postihnutie samotného kĺbu predisponuje k rozvoju NHO a zvyšuje ich závažnosť [12]. U 90 % pacientov po TBI s fraktúrou alebo dislokáciou lakťa dochádza k vzniku HO nad postihnutým lakťom, v porovnaní s 3- až 6% výskytom u poranení lakťa bez TBI [13].

Úrazy miechy (SCI)

Klinicky signifikantné NHO vznikajú u 20 % pacientov po úrazoch miechy [6]. Vždy sa vyskytujú pod úrovňou neurologického poškodenia miechy, vyvíjajú sa na spastickej strane a ich závažnosť výrazne koreluje so stupňom (úplnosťou) prerušenia miechy [5,6]. Častejšie sa vyskytujú po úrazoch krčnej a hrudnej miechy v porovnaní s driekovou oblasťou [5,6]. Predominantne (až 97 %) postihujú oblasť bedra, v 3–8 % vedú ku ankylóze bedrového kĺbu [11]. Mediálny výskyt v oblasti bedra je častejší ako laterálny, s osifikáciou mäkkých tkanív od symphysis pubica cez anteromedialnú oblasť femuru posteriórne k femorálnym nervovocievny štruktúram.

Osifikácie možno pozorovať tiež anteriórne zahŕňajúc m. iliopsoas a femorálny nervovocievny zväzok, laterálne pozdĺž m. gluteus medius a posteriórne od ilickej kosti s útlakom n. ischiadicus. V oblasti kolena a distálneho femuru sú NHO po SCI menej časté, lokalizované anteriórne pod extenzorovým aparátom, mediálne nad postranným väzom a posteriórne nad šľachami hamstringov. NHO po SCI v oblasti lakťa možno pozorovať anteriórne a posteriórne od humeru smerom k olekranu s útlakom n. ulnaris, často so vznikom ankylózy [13].

NHO vznikajúce po náhlej cievnej mozgovej príhode podobne najčastejšie postihujú oblasť bedra. Limitované dáta suponujú predominantný výskyt na hemiparetickej strane [9].

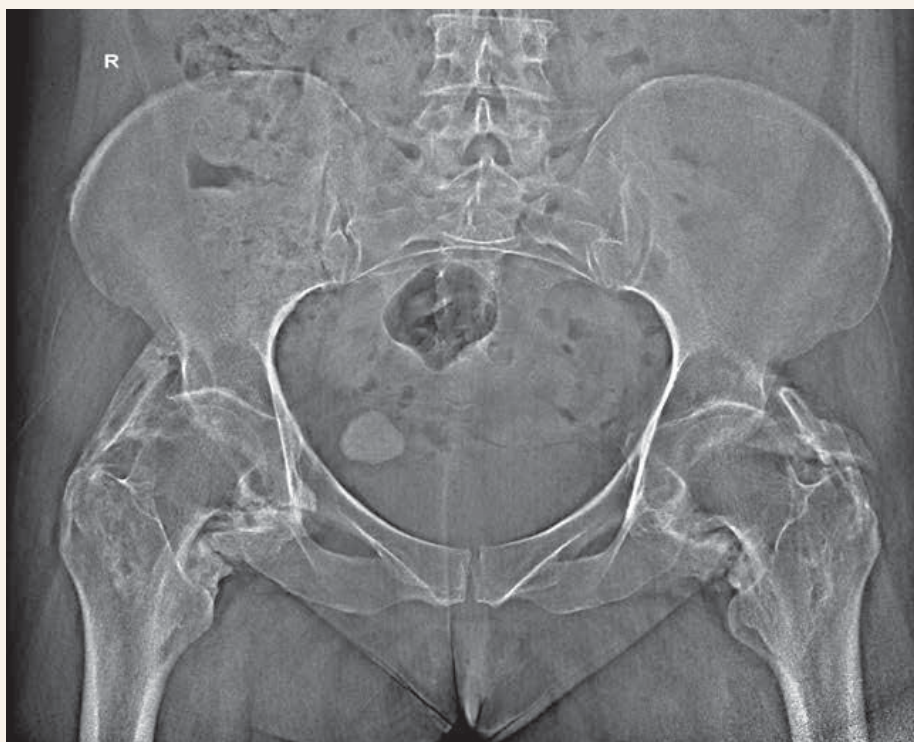
Etiológia a rizikové faktory

Mužské pohlavie a mladý vek (20–30 rokov) sa javia ako rizikový faktor pre vznik neurogénnych HO, no nie sú jednoznačne potvrdené [14]. Rasa nie je rizikovým faktorom NHO [15].

Pravdepodobnosť genetickej predispozície pre vznik HO, teda aj NHO, je podporovaná faktom, že pacienti s ankylozujúcou spondylitídou, heterotrofickou osteoartrózou a difúznou idiopatickou skeletárnou hyperostózou majú vyššie riziko vývoja HO [16]. Larson et al [17] poukázali na vzťah medzi HLA-B27-pozitivitou a výskytom NHO u pacientov po SCI, no iní autori nepozo-

Obr | Neurogénne heterotopické osifikácie s kostnou ankylózou bedrových kĺbov.

Uverejnené so súhlasom Rádiodiagnostického oddelenia, Národného ústavu reumatických chorôb, Piešťany



rovali túto koreláciu [18]. Faktom je, že 75 % pacientov, u ktorých vznikli NHO po úraze mozgu a miechy, sú HLA-B18-negatívni [6]. Mitchell et al [19] vo svojej štúdií prezentovali 3 možné genetické polymorfizmy asociované s rozvojom HO. 3 jednonukleotidové polymorfizmy z adrenergného, imunitného a alternatívneho komplementového systému vykazovali jednoznačný podiel na regulácii procesov, ktoré sa podieľajú na remodelácii kosti [19].

Ako bolo spomenuté v časti o výskyte NHO, potvrdenými rizikovými faktormi NHO u pacientov po SCI sú výška lézie miechy, stupeň (úplnosť) prerušenia miechy a spasticita [5,6]. Medzi ďalšie klinické faktory asociované s NHO patria prítomnosť tlakových dekubitov, zápalu močových ciest alebo obličkových kameňov a hlbokoj žilovej trombozy [6].

Viaceré štúdie naznačujú, že umelá pľúcna ventilácia je rizikovým faktorom pre formáciu HO [20,21]. Proliferačia kostných buniek je zvýšená pri nízkych koncentráciách kyslíka [21]. Predpokladaným mechanizmom vplyvu arteficiálnej ventilácie (veľmi častej u pacientov po TBI a SCI) na formáciu NHO je porucha homeostázy, predovšetkým elektrolytov (kalcium a fosfor) a acidobázickej rovnováhy.

Patogenéza

Neurogénne heterotopické osifikáty vznikajú v spojivových tkanivách a môžu byť v kontakte s kosťou, no nikdy nezahŕňajú periost. Ak sa nachádzajú v blízkosti kĺbov, nezasahujú do kĺbnej dutiny a kapsuly [22,23]. Svalové vlákna nie sú primárne zapojené do procesu osifikácie, no môžu byť zavzaté a utlačené fibróznym a kalcifikovaným tkanivom, čo vedie k lokálnej svalovej nekróze [22,23].

V počiatočnej fáze vzniku sa NHO javí ako oblasť edematózne a zápalovo zmenených mäkkých štruktúr so zvýšeným prekrvením, s exsudatívnou bunkovou infiltráciou, dochádza k fibróznej proliferácii nasledovanej formáciou osteoidu a nakoniec tvorbou kostného matrixu. Malé zhľuky primitívneho osteoidu vznikajú v oblastiach fibroblastickej mezenchymálnej reakcie v prvých 2 týždňoch, spočiatku na periférii lézie. Osteoblasty produkujú tropokolagén, ktorý polymerizuje na kolagén a dochádza k vylučovaniu alkalickéj fosfatázy (AP). Inaktiváciou pyrofosfátu AP umožňuje mineralizáciu osteoidu [24]. Spočiatku amorfný kalcium fosfát je nahradený hydroxyapatitovými kryštálmi [23].

Centripetálny obraz maturácie osifikátov, ktorý možno pozorovať v nasledujúcich týždňoch ako „zonový fenomén“, bol popísaný Ackermanom [25]. Centrálna zóna sa skladá nediferencovanej vysoko celulárnej proliferácie osteoblastov s hemoragiami a svalovými nekrotizáciami. Intermediárna zóna je oblasť nezrelej kosti s líniami osteo-

blastov a tenká vonkajšia zóna tvorená zrelou kosťou formuje jasne demarkovaný vonkajší trabekulárny prstenec. Počas maturácie lézie sa periferný prstenec stáva rádiologicky detekovateľný vzhľadom k pokračujúcej mineralizácii [26]. Kompletný proces osifikácie prebieha 6 ± 18 mesiacov [2]. Zrelé NHO majú histologickú a rádiologickú charakteristiku normálnej kosti a skladajú sa zo spongiózy s Haversovými kanálmi, kortexu, krvných ciev a kostnej drene, dokonca s malým množstvom hematopoézy [22,23].

Podľa postulátu Chalmersa et al [27] musia byť pri vzniku ektoptickej kosti splnené 3 podmienky: 1. prítomnosť pluripotentnej mezenchymálnej osteoprogenitórnej bunky; 2. vplyv osteoinduktívnych faktorov; 3. permissívne prostredie.

1. O prítomnosti potenciálnych osteoprogenitórnych buniek vo väčšine spojivových tkanív (sval, fascia) u dospelých existuje silná evidencia [27–29]. Bolo pozorované, že mineralizované uzlíky, z ktorých dochádza ku kostnej formácii, vychádzajú z vimentín-pozitívnych vretenovitých buniek [28]. Niektoré z týchto vretenovitých buniek, prítomných v kostrovom svalstve, sú spájané s mezenchymálnymi kostnými bunkami, stromálnymi bunkami kostnej drene a pericytmi pre ich podobný morfológický, imunohistochemický, mRNA profil a ich schopnosť diferencovať na rôzne tkanivá [28,29].

2. Analýza séra pacientov po TBI vykazuje vyššie koncentrácie rôznych humorálnych faktorov, predovšetkým zápalového charakteru (CRP, FW, IL6) [30–32]. Hladina parathormónu bola taktiež signifikantne vyššia u pacientov s TBI 6 hodín po úraze dľa štúdií Trentza [32] a Gautschiho [30]. Ďalším proteínom asociovaným s NHO je osteokalcín. Trentz et al našli signifikantne nižšie hladiny osteokalcínu u pacientov po TBI, čo podporuje možnú prediktívnu úlohu osteokalcínu pri ektoptickej osteogenéze [32].

Vzťahy medzi nervovým systémom a kosťou nie sú kompletne pochopené, ale je objasnený priamy efekt špecifických neurotransmiterov na kostný metabolismus. Je známe, že kosť je husto inervovaná [33]. Imunohistochemické štúdie dokázali v kosti prítomnosť vlákien sympatického nervového systému s vazoaktívnym intestinálnym peptidom (VIP) [34]. Glutamát, CGRP (Calcitonin Gene-Related Protein), substancia P a katecholamíny boli izolované z kosti a bol potvrdený ich vplyv na zvýšenie osteoblastickej aktivity a zníženie osteoklastickej aktivity [35]. Leptín, hormón zodpovedný za reguláciu energetického príjmu, ovplyvňuje kostnú formáciu cestou hypotalamu a sympatického nervového systému [36]. Sérové hladiny leptínu u pacientov s NHO vykazovali nižšie hodnoty, no kauzálny vzťah medzi hladinou leptínu a NHO nebol potvrdený [37].

Proteíny BMP (Bone Morphogenic Protein), patriace do rodiny TGF β , predovšetkým BMP9 a BMP2, boli skúmané v štúdiách pre ich osteoinduktívny vplyv a podiel na patofyziológii HO [38,39]. Salisbury [40] a Kan [41] preukázali účasť BMP2 ako prozápalového faktoru na stimulácii vylučovania substancie P a CGRP zo senzoryckých nervov. BMP sa podieľajú na aktivácii mezenchymálnych a osteoprogenitórnych buniek, ale taktiež osteoinduktívnych faktorov ako IGF (Insulin-like Growth Factor) a VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), ktoré regulujú diferenciáciu osteoblastov a kostný rast [38,39]. Gautschi [30] vo svojej štúdii konštatoval, že hladiny BMP v cerebrospinálnej tekutine pacientov po TBI nie sú prítomné v dostatočnej koncentrácii, aby boli spúšťačom odpovede osteogénnych buniek. Ďalší výskum je potrebný na objasnenie úlohy BMP pri patogenéze HO a ich potenciálne využitie v cielej terapii.

3. Medzi študované faktory lokálneho prostredia, ktoré sa môžu podieľať na patogenéze NHO, patria zmeny pH, hypoxia tkanív, zrážanie solí a elektrolytová nerovnováha, lokálne zmeny v sympatickom nervovom systéme, disekvilíbrium medzi paratyroidným hormónom a kalcitonínom [42]. Rovnako pri normálnom procese hojenia zlomenín sú prítomné zmeny v lokálnej krvnej perfúzii asociované so zmenami pH, zmenami hladiny vápnika v sére ale aj významné zmeny lokálneho pO_2 v oblasti kostného svalku [21].

Diagnostika

Primárna diagnostika NHO je založená na klinických príznakoch, ako sú bolesť, opuch, začervenanie, zateplenie, obmedzenie pohybu a zvýšená spasticita. Včasný symptóm je potrebné diferencovať od artritídy, tromboflebitídy, hlbokjej žilovej trombózy, celulitídy, hematómu a nádorov mäkkých tkanív [6,7]. Stredná doba od primárneho inzultu k určeniu diagnózy NHO sú 2 mesiace, no môže byť v rozpätí od 2 týždňov do 1 roka [2,5,7].

Medzi včasné skriningové testy využívané pred zobrazovacími metódami patrí hladina alkalickéj fosfatázy (ALP) v sére a prostaglandínu E2 (PGE2) v 24-hodinovom zberanom moči. Eleváciu ALP možno pozorovať 7 dní pred prvými klinickými príznakmi, 3,5-násobné zvýšenie dosahuje do 10 týždňov a následne klesá do normálnych hodnôt do 18 týždňov. Včasné zvýšenie PGE2 v 24-hodinovom zberanom moči taktiež supouje rozvoj HO a vedie k detailnejším zobrazovacím vyšetreniam [6,43,44].

Ultrasonograficky možno NHO diagnostikovať skôr ako konvenčnými rádiologickými metódami [45]. Ultrasonografia je vysoko senzitivná a špecifická pri včasnej diagnostike HO týždeň po implantácii endoprotézy bedra a možno ju využívať aj v následnom sledovaní [46].

3-fázová scintigrafia kosti je najviac senzitivná metóda na detekciu NHO, ktoré možno detekovať 2,5 týždňa po úraze [42,47]. Je rovnako efektívna pri monitoringu progresie NHO a určovaní správneho času na chirurgickú intervenciu [23,42,47]. Aktivita kostných skenov zvyčajne dosiahne vrchol niekoľko mesiacov po primárnom inzulte a vráti sa do normy do 12 mesiacov [42].

Podľa posledných dát nález HO na zobrazení magnetickej rezonanciou (Magnetic Resonance Imaging – MRI) možno pozorovať už 1–2 dni od začiatku klinických príznakov [35]. Včasný obraz HO na MRI sa javí ako intersticiálny edém, zhrubnutie intramuskulárnych mäkkých tkanív, výpotok v kĺbe a sval s krajkovitými vzormi v STIR (Short-Tau Inversion Recovery/signál tuku) sekvenciách [7,35].

Zlatým štandardom v diagnostike NHO sú konvenčné rádiologické zobrazovacie metódy, RTG a CT-vyšetrenie. Ich nevýhodou je, že sú schopné zachytiť NHO až v štádiu mineralizácie, čo je spravidla 6 týždňov od iniciálneho inzultu [42]. CT-vyšetrenie vrátane 3D-rekonštrukcií umožňuje hodnotiť rozsah osifikátov, ich vzťah ku kĺbu a okolitým nervovo-cievnyim štruktúram, preto musí byť štandardom pri plánovaní pred chirurgickou excíziou.

Prevenia a liečba

Nesteroidné antireumatiká

Viaceré randomizované kontrolované klinické štúdie potvrdili účinnosť rôznych nesteroidných antireumatik v primárnej prevencii NHO po úrazoch CNS [48,49]. Predpokladaný mechanizmus účinku je cez inhibíciu prostaglandínov, ktoré regulujú diferenciáciu mezenchymálnych buniek na osteoblasty. Banovac et al vo svojich štúdiách [48,49] upozornili na profylaktický efekt indometacínu alebo rofekoxibu v porovnaní s placebom u pacientov po SCI. Dokázali významne nižšiu incidenciu NHO v skupine liečených pacientov (25 %) v porovnaní s pacientami, ktorým bolo podávané placebo (64,7 %; $p < 0,001$). Indometacín je v súčasnosti zlatým štandardom vo farmakologickej prevencii HO. Optimálny čas na začatie liečby je v priebehu prvých 2 mesiacov po úraze a dĺžka podávania by mala trvať 4–6 týždňov. Štandardná denná dávka je 75 mg indometacínu [48,49].

Bisfosfonáty

Potenciálny účinok bisfosfonátov na heterotopickú osifikáciu je trojaký: inhibícia precipitácie kalcium fosfátu, spomalenie agregácie hydroxyapatitových kryštálov a inhibícia transformácie kalcium fosfátu na hydroxyapatit [7]. V klinických štúdiách bol testovaný predovšetkým etidronát sodný [50–52]. Inhibičný efekt na kostnú formáciu je limitovaný na proces kryštalizácie (mineralizácie),

no tvorba osteoidu nie je ovplyvnená. Preto po prerušení liečby bisfosfonátmi kostná matrix podlieha procesu mineralizácie, tento fenomén sa označuje ako rebound-effect [6,42]. Vzhľadom nato, že väčšina NHO je röntgenologicky detekovateľná v priebehu prvých 6 mesiacoch po SCI, Garland et al [50] doporučili podávanie etidronátu počas obdobia 6 mesiacov. Po profylaktickom podávaní etidronátu v období týždňov po TBI po dobu 6 mesiacov bol röntgenologicky a klinicky pozorovaný nižší výskyt rozvoja NHO v porovnaní s pacientami bez liečby ($p < 0,025$). Táto štúdia 2. fáze potvrdila efekt etidronátu na zníženie vývoja NHO u pacientov s ťažkým úrazom hlavy [51]. Banovac et al [52] prezentovali, že terapia intravenózne podávaným etidronátom s následnou perorálnou liečbou po dobu 6 mesiacov môže zastaviť progresiu NHO u pacientov po SCI, ak je liečba zahájená predtým, ako sú NHO röntgenologicky evidentné.

Rádioterapia

Ďalšou metódou využívanou v manažmente pacientov s NHO je rádioterapia (RT). Predpokladaným mechanizmom účinku je zabránenie diferenciácie mezenchymálnych progenitórnych buniek na osteoblasty [53]. Je dokázaná efektívnosť RT v prevencii HO u pacientov podstupujúcich implantáciu endoprotézy bedra a otvorenú osteosyntézu v oblasti bedrového kĺbu. RT môže byť použitá v primárnej i sekundárnej profylaxii. Je známe, že jednorazové ožiarenie pred operáciou je rovnako účinné ako frakcionovaná pooperačná RT [54]. Použitie RT u pacientov po SCI s chirurgickou excíziou NHO bolo sledované v 2 štúdiách [55,56], ktoré potvrdili preventívny efekt na progresiu alebo rekurenciu NHO v 71 %, resp. 90,9 % prípadov. Zároveň kombinácia chirurgickej liečby a RT viedla k významnému zlepšeniu hybnosti kĺbov u 82 % pacientov, z ktorých u 64 % sa ďalej zlepšil rozsah pohybu vďaka rehabilitácii [55,56].

Rehabilitačná liečba

Rola fyzioterapie u pacientov s HO je kontroverzná. V staršej literatúre bola doporučená agresívna rehabilitácia za účelom udržania mobility kĺbov a zabránenie ankylózy v prípade svalových kontraktúr [6]. V súčasnosti prevláda názor, že agresívne cvičenie s mikrotraumatizáciou periartikulárnych štruktúr zvyšuje riziko rozvoja HO, preto je u pacientov po SCI doporučená včasná, pravidelná a opatrná mobilizácia kĺbov [52,55,56]. Fyzioterapia zahŕňa aktívne a pasívne cvičenie hybnosti v nebolestivom rozsahu, jemný terminálny stretching a aktívne asistované mobilizačné cvičenia.

Operačná liečba

Cieľom chirurgickej excízie HO je zlepšenie mobility a riešenie dôsledkov HO, ako sú tlakové dekubity, bolesť a útlak

dôležitých nervovo-cievnych štruktúr [2,5]. Správne načasovanie operačného výkonu a predoperačné plánovanie sú nevyhnutné, s cieľom zníženia rizika komplikácií, ktoré so sebou chirurgická intervencia prináša. Jedná sa predovšetkým o infekciu, zlomeniny, perioperačné krvácanie a rekurenciu [57–59]. Pre viacerých autorov normalizácia kostnej aktivity na základe predoperačných kostných scintigrafických skenov úspešne predikuje perioperačné komplikácie a postoperačnú rekurenciu [23,42,47]. Pri dozrievaní HO dochádza k významnému poklesu, často k dosiahnutiu normálnej hladiny, v blood-flow i blood-pool fáze. O zrelosti HO svedčí tiež normalizácia hladiny alkalického fosfatázy [6,44]. Podľa Garlandovej schémy [2] je správne načasovanie chirurgickej liečby závislé od typu HO. Odporúča excíziu traumatických HO 6 mesiacov po úraze, 1 rok po SCI a 1,5 roka po TBI. Avšak, posledné dáta naznačujú, že resekcia nezrelých HO nemusí jednoznačne viesť k zvýšenému riziku rekurencie. Naopak oddialovanie chirurgickej intervencie môže viesť k ireverzibilnému kĺbnemu poškodeniu [57–59]. V rámci predoperačného plánovania je nevyhnutnosťou 3D CT-vyšetrenie na posúdenie mineralizácie, rozsahu NHO a ich vzťahu k nervovo-cievny štruktúram [42].

Literatúra

1. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA et al. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and method of classification. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55(8): 1629–1632.
2. Garland DE. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop* 1991; (263): 13–29.
3. Pignolo RJ, Kaplan FS. Clinical staging of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone* 2018; 109: 111–114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.09.014>>.
4. Kaplan FS, Craver R, MacEwen GD et al. Progressive osseous heteroplasia: a distinct developmental disorder of heterotopic ossification. Two new case reports and follow-up of three previously reported cases. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76(3): 425–36.
5. Cipriano CA, Pill SG, Keenan MA. Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury. *J Am Acad Orthop Surg* 2009; 17(11): 689–697. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5435/00124635-200911000-00003>>.
6. van Kuijk AA, Geurts AC, van Kuppevelt HJ. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002; 40(7): 313–326. Dostupné z DOI: <<http://10.1038/sj.sc.3101309>>.
7. Vanden Bossche L, Vanderstraeten G. Heterotopic ossification: a review. *J Rehabil Med* 2005; 37(3): 129–136. <<http://dx.doi.org/10.1080/16501970510027628>>.
8. Genêt F, Jourdan C, Schnitzler A et al. Troublesome heterotopic ossification after central nervous system damage: a survey of 570 surgeries. *PloS One* 2011; 6(1): e16632. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016632>>.
9. Halas RA, Karupiah S. Heterotopic ossification of the hip after stroke. *Curr Orthop Pract* 2011; 22(2): E19–E21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/BCO.0b013e3181ff73af>>.
10. Simonsen LL, Sonne-Holm S, Krashennikoff M et al. Symptomatic heterotopic ossification after very severe traumatic brain injury in 114 patients: incidence and risk factors. *Injury* 2007; 38(10):1146–1150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2007.03.019>>.
11. Garland DE. Clinical observations on fractures and heterotopic ossification in the spinal cord and traumatic brain injured populations. *Clin Orthop Relat Res* 1988; (233): 86–101.

12. Ebinger T, Roesch M, Kiefer H et al. Influence of etiology in heterotopic bone formation of the hip. *J Trauma* 2000; 48(6): 1058–1062. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00005373-200006000-00010>>.
13. Garland DE, O'Hollaren RM. Fractures and dislocations about the elbow in the head-injured adult. *Clin Orthop Relat Res* 1982; (168): 38–41.
14. Wittenberg RH, Peschke U, Bötzel U. Heterotopic ossification after spinal cord injury: Epidemiology and risk factors. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74(2): 215–218.
15. Scher AT. The incidence of ectopic bone formation in post-traumatic paraplegic patients of different racial groups. *Paraplegia* 1976; 14(3): 202–206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sc.1976.35>>.
16. Sundaram NA, Murphy JC. Heterotopic bone formation following total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Relat Res* 1986; (207): 223–226.
17. Larson JM, Michalski JP, Collacott EA et al. Increased prevalence of HLA-B27 in patients with ectopic ossification following traumatic spinal cord injury. *Rheumatol Rehabil* 1981; 20(4): 193–197. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/20.4.193>>.
18. Garland DE, Alday B, Venos KG. Heterotopic ossification and HLA antigens. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65(9): 531–532.
19. Mitchell EJ, Canter J, Norris P et al. The genetics of heterotopic ossification: insight into the bone remodeling pathway. *J Orthop Trauma* 2010; 24(9): 530–533. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/BOT.0b013e3181ed147b>>.
20. Pape HC, Lehmann U, van Griensven M et al. Heterotopic ossifications in patients after severe blunt trauma with and without head trauma: incidence and patterns of distribution. *J Orthop Trauma* 2001; 15(4): 229–237. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00005131-200105000-00001>>.
21. Brighton CT, Schaffer JL, Shapiro DB et al. Proliferation and macromolecular synthesis by rat calvarial bone cells grown in various oxygen tensions. *J Orthop Res* 1991; 9(6): 847–854. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jor.1100090610>>.
22. Miller LF, O'Neill CJ. Myositis ossificans in paraplegics. *J Bone Joint Surg* 1949; 31(A): 283–294.
23. Rossier AB, Bussat P, Infante F et al. Current facts on para-oste-arthropathy (POA). *Paraplegia* 1973; 11(1): 38–78. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sc.1973.5>>.
24. Jensen LL, Halar E, Little JW et al. Neurogenic heterotopic ossification. *Am J Phys Med* 1987; 66(6): 351–363.
25. Ackerman LV. Extra osseous localized non-neoplastic bone and cartilage formation. *J Bone Joint Surg* 1958; 40-A(2): 279–298.
26. Peck RJ, Metreweli C. Early myositis ossificans: a new echographic sign. *Clin Radiol* 1988; 39(6): 586–588. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0009-9260\(88\)80052-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-9260(88)80052-7)>.
27. Chalmers J, Gray DH, Rush J. Observations on the induction of bone in soft tissues. *J Bone Joint Surg* 1975; 57(1): 36–45.
28. Cadosch D, Toffoli AM, Gautschi OP et al. Serum after traumatic brain injury increases proliferation and supports expression of osteoblast markers in muscle cells. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92(3): 645–653. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.I.00097>>.
29. Mastrogiacomo M, Derubeis AR, Cancedda R. Bone and cartilage formation by skeletal muscle derived cells. *J Cell Physiol* 2005; 204(2): 594–603. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcp.20325>>.
30. Gautschi OP, Cadosch D, Frey SP et al. Serum-mediated osteogenic effect in traumatic brain-injured patients. *ANZ J Surg* 2009; 79(6): 449–455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-2197.2008.04803.x>>.
31. Castillo J, Rodríguez I. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17(Suppl 1): 7–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000074791>>.
32. Trentz OA, Handschin AE, Bestmann L et al. Influence of brain injury on early posttraumatic bone metabolism. *Crit Care Med* 2005; 33(2): 399–406. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000152221.87477.21>>.
33. Hohmann EL, Elde RP, Rysavy JA et al. Innervation of periosteum and bone by sympathetic vasoactive intestinal peptide-containing nerve fibers. *Science* 1986; 232(4752): 868–871. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.3518059>>.
34. Jones KB, Mollano AV, Morcuende JA et al. Bone and brain: a review of neural, hormonal, and musculoskeletal connections. *Iowa Orthop J* 2004; 24: 123–132.
35. Argypoulou MI, Kostandi E, Kosta P et al. Heterotopic ossification of the knee joint in intensive care unit patients: early diagnosis with magnetic resonance imaging. *Crit Care* 2006; 10(5): R152. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc5083>>.
36. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; 111(3): 305–317. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)01049-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(02)01049-8)>.
37. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U et al. Leptin stimulates human osteoblastic formation, de novo collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002; 85(4): 825–836. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcb.10156>>.
38. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* 2004; 22(4): 233–241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/08977190412331279890>>.
39. Kang Q, Sun MH, Cheng H et al. Characterization of the distinct orthotopic bone-forming activity of 14 BMPs using recombinant adenovirus-mediated gene delivery. *Gene Ther* 2004; 11(17): 1312–1320. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.gt.3302298>>.
40. Salisbury E, Rodenberg E, Sonnet C et al. Sensory nerve induced inflammation contributes to heterotopic ossification. *J Cell Biochem* 2011; 112(10): 2748–58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcb.23225>>.
41. Kan L, Kitterman JA, Procissi D et al. CNS demyelination in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Neurol* 2012; 259(12): 2644–2655. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6563-x>>.
42. Shehab D, Elgazzar AH, Collier BD. Heterotopic ossification. *J Nucl Med* 2002; 43(3): 346–353.
43. Schurch B, Capaul M, Vallotton MB et al. Prostaglandin E2 measurements: their value in the early diagnosis of heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78(7): 687–691. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0003-9993\(97\)90074-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0003-9993(97)90074-5)>.
44. Orzel JA, Rudd TG. Heterotopic bone formation: clinical, laboratory, and imaging correlation. *J Nucl Med* 1985; 26(2): 125–32.
45. Pistarini C, Carlevati S, Contardi A et al. Use of ultrasonography methods in the diagnosis of neurogenic paraoste-arthropathy in spinal cord injury. *Recent Prog Med* 1995; 86(12): 483–488.
46. Popken F, König DP, Tantow M et al. Possibility of sonographic early diagnosis of heterotopic ossification after total hip-replacement. *Unfallchirurg* 2003; 106(1): 28–31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00113-002-0461-0>>.
47. Svircev JN, Wallborn AS. False-negative triple-phase bone scans in spinal cord injury to detect clinically suspect heterotopic ossification: a case series. *J Spinal Cord Med* 2008; 31(2): 194–196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/10790268.2008.11760711>>.
48. Banovac K, Williams JM, Patrick LD et al. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal Cord* 2001; 39(7): 370–374. <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.sc.3101166>>.
49. Banovac K, Williams JM, Patrick LD et al. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with COX-2 selective inhibitor (rofecoxib). *Spinal Cord* 2004; 42(12): 707–710. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.sc.3101628>>.
50. Garland DE, Alday B, Venos KG et al. Diphosphonate treatment for heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Clin Orthop* 1983; (176): 197–200.
51. Spielman G, Gennarelli TA, Rogers CR. Disodium etidronate: its role in preventing heterotopic ossification in severe head injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1983; 64(11): 539–542.
52. Banovac K. The effect of Etidronate on late development of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2000;

23(1): 40–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/10790268.2000.11753507>>.

53. Balboni TA, Gobezie R, Mamon HJ. Heterotopic ossification: pathophysiology, clinical features, and the role of radiotherapy for prophylaxis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(5): 1289–1299. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.03.053>>.

54. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P et al. Prevention of heterotopic ossification about the hip: final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(1): 161–171. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00285-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00285-x)>.

55. Sautter-Bihl ML, Hultenschmidt B, Liebermeister E et al. Fractionated and single-dose radiotherapy for heterotopic bone formation in patients with spinal cord injury. A phase I/II study. *Strahlenther Onkol* 2001; 177(4): 200–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/pl00002399>>.

56. Sautter-Bihl ML, Liebermeister E, Nanassy A. Radiotherapy as a local treatment option for heterotopic ossifications in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2000; 38(1): 33–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.sc.3100847>>.

57. Genet F, Jourdan C, Lautridou C et al. The impact of preoperative hip heterotopic ossification extent on recurrence in patients with head and spinal cord injury: a case control study. *PLoS One* 2011; 6(8): e23129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0023129>>.

58. Denormandie P, de l'Escalopier N, Gatin L et al. Resection of neurogenic heterotopic ossification (NHO) of the hip. *Orthop Traumatol Surg Res* 2018; 104(1S): S121-S127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.otsr.2017.04.015>>.

59. Almangour W, Schnitzler A, Salga M et al. Recurrence of heterotopic ossification after removal in patients with traumatic brain injury: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med* 2016; 59(4): 263–269. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2016.03.009>>.

Klinická osteológia – certifikovaná pracovná činnosť

Clinical osteology – certificated work activity

Juraj Payer, Peter Jackuliak, Zdenko Killinger

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP** | payer@ru.unb.sk | www.unb.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 28. 8. 2020

Nariadením vlády č. 34/2018 Slovenskej republiky z 31. januára 2018, ktorým sa mení a dopĺňa nariadenie vlády Slovenskej republiky č. 296/2010 Z. z. o odbornej spôsobilosti na výkon zdravotníckeho povolania, spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností v znení neskorších predpisov, sa zaradila klinická osteológia medzi certifikované pracovné činnosti.

Od 1. januára 2020 je účinné opatrenie, ktorým sa mení a dopĺňa výnos Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky zo 17. 9. 2010 č. 12422/2010-OL (Oznámenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 445/2019 Z.z.), ktorým sa ustanovujú minimálne štandardy pre špecializačné študijné programy, minimálne štandardy pre certifikačné študijné programy a minimálne štandardy pre študijné programy sústavného vzdelávania a ich štruktúra v znení neskorších predpisov. Ide aj o minimálny štandard pre certifikačný študijný program v certifikovanej pracovnej činnosti klinická osteológia.

Minimálny štandard pre certifikačný študijný program v certifikovanej pracovnej činnosti klinická osteológia

a) Charakteristika certifikovanej pracovnej činnosti a dĺžka trvania certifikačnej prípravy

1. Klinická osteológia je certifikovaná pracovná činnosť, ktorá sa zaoberá diagnostikou, diferenciálnou diagnostikou a liečbou osteoporózy a ostatných metabolických ochorení kostí.
2. Certifikačná príprava trvá najmenej šesť mesiacov.
3. Certifikačná príprava nadväzuje na špecializáciu v špecializačnom odbore endokrinológia, ortopédia, reumatológia alebo vnútorné lekárstvo.

b) Obsah a rozsah teoretických a praktických poznatkov

Teoretické poznatky

1. normálna anatómia a patologická anatómia skeletu dospelých
2. princípy a postavenie duálnej RTG-absorpciometrie, kvantitatívnej CT-denzitometrie a ultrasonografickej diagnostiky v meraní kostnej denzity
3. znalosť princípov kontroly kvality merania, vrátane najnižšej signifikantnej zmeny
4. správna technika merania jednotlivých lokalít skeletu
5. zásady správnej indikácie na denzitometrické a morfometrické vyšetrenie (bočný sken)
6. klinická interpretácia získaných nálezov v jednotlivých oblastiach skeletu
7. hodnotenie laboratórných výsledkov a interpretácia laboratórných výsledkov
 - 7.1. kalcio-fosfátového metabolizmu a kostného obratu, vitamínu D, parathormónu
 - 7.2. výsledkov v diferenciálnej diagnostike sekundárnej osteoporózy
 - 7.3. výsledkov v diferenciálnej diagnostike iných metabolických ochorení skeletu
8. liečba osteoporózy
9. diferenciálna diagnostika sekundárnej osteoporózy a iných metabolických ochorení skeletu
10. hodnotenie RTG-snímkov osteoporotických fraktúr a iných patologických stavov spojených s nízkou kostnou denzitou
11. vyhodnotenie duálnej RTG-absorpciometrie
 - 11.1. u predmenopauzálnych žien a postmenopauzálnych žien, detí a u mužov
 - 11.2. v oblasti predo-zadnej projekcie chrbtice a proximálneho femuru
 - 11.3. v oblasti predlaktia

- 11.4. celotelovej
- 11.5. v oblasti okolo osteosyntézy alebo totálnej endoprotézy femuru
- 11.6. bočného morfometrického skenu chrbtice

Praktické poznatky

Minimálny počet zdravotných výkonov

1.	Kompletné vyhodnotenie denzitometrie v štruktúre:	150
	1.1. prvovýšetrenie	50
	1.1. kontrolné vyšetrenie	100
	<i>podľa typu denzitometrie</i>	
	a) denzitometrické vyšetrenie (AP chrbtica, femur)	100
	b) predlaktie	20
	c) morfometrický sken	10
	d) celotelová denzitometria	10
	e) hodnotenie denzitometrie u detí	10
2.	Kompletné osteologické vyšetrenie	50
	2.1. zhodnotenie etiológie nízkej denzity	
	2.2. diferenciálna diagnostika sekundárnej osteoporózy	
	2.3. diferenciálna diagnostika iných metabolických ochorení skeletu	
	2.4. návrh ďalších vyšetrení a kontrolného merania	
	2.5. zostavenie terapeutickkej stratégie	

Odborná zdravotnícka prax sa uskutočňuje najmenej 5 mesiacov v špecializovanej ambulancii v odbore endokrinológia, ortopédia, reumatológia alebo vnútorné lekárstvo, zameranej na klinickú osteológiu vrátane vyhodnocovania výsledkov merania kostnej denzity a 3 týždne v osteocentre. Teoretická príprava vo vzdelávacej ustanovizni v trvaní 1 týždeň.“

Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave podáva žiadosť na akreditáciu uvedenej certifikovanej pracovnej činnosti. Výučba bude prebiehať okrem Osteocentra v Bratislave aj na výučbových pracoviskách v NÚRCH Piešťany, NEDÚ Ľubochňa, Osteocentrum Košice-Šaca.

23. kongres slovenských a českých osteológov s medzinárodnou účasťou

17.–19. 9. 2020 | Double Tree by Hilton | Bratislava

23rd Congress of Slovak and Czech Osteologists

September the 17th–19th 2020 | Double Tree by Hilton | Bratislava | Slovakia

SLOVENSKÁ LEKÁRSKA SPOLOČNOSŤ

SPOLOČNOSŤ PRE OSTEOPORÓZU A METABOLICKÉ OCHORENIA KOSTÍ

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

SPOLEČNOST PRO METABOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ SKELETU

V. INTERNÁ KLINIKA LFUK A UNB






Aclasta® 5 mg

Acidum zoledronicum
infúzyzny roztok



KEĎ CHCETE
MAŤ ISTOTU...

ACLASTA® – CELOROČNÁ LIEČBA S JEDINOU INFÚZIOU¹

-  **Liečba osteoporózy**
– u postmenopauzálnych žien a u dospelých mužov¹
-  **Liečba osteoporózy** spojenej s dlhodobou
systémovou liečbou glukokortikoidmi¹
-  **Liečba Pagetovej choroby kostí u dospelých¹**

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Názov lieku: Aclasta 5 mg infúzyzny roztok. Zloženie: Každá fľaša so 100 ml roztoku obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu). Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu). **Lieková forma:** Infúzyzny roztok. **Farmakoterapeutická skupina:** Liečivá na liečbu ochorení kostí, bisfosfonáty. **Terapeutické indikácie:** Liečba osteoporózy - u postmenopauzálnych žien a u dospelých mužov, pri zvýšenom riziku zlomenín, vrátane tých s nedávnou zlomeninou krčka stehnej kosti následkom minimálnej traumy. Liečba osteoporózy spojenej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi - u postmenopauzálnych žien a u dospelých mužov, u ktorých je zvýšené riziko zlomenín. Liečba Pagetovej choroby kostí u dospelých. **Dávkovanie a spôsob podávania*:** Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní pred podaním Aclasty. Toto je zvlášť dôležité u starších osôb (≥ 65 rokov) a u pacientov, ktorí dostávajú diuretickú liečbu. V súvislosti s podaním Aclasty sa odporúča dostatočný prívod vápnika a vitamínu D. **Osteoporóza:** Jednorazová intravenózna infúzia 5 mg Aclasty podávaná raz ročne. U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehnej kosti následkom minimálnej traumy sa odporúča podať infúziu Aclasty najmenej dva týždne po ošetrení zlomeniny krčka stehnej kosti. U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehnej kosti následkom minimálnej traumy sa odporúča podať perorálne alebo intramuskulárne saturačnú dávku 50 000 až 125 000 IU vitamínu D pred prvou infúziou Aclasty. **Pagetova choroba:** Na liečbu Pagetovej choroby Aclastu majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou Pagetovej choroby kostí. Odporúčaná dávka je jednorazová intravenózna infúzia 5 mg Aclasty. U pacientov s Pagetovou chorobou sa na liehavo odporúča zabezpečiť dostatočnú suplementáciu vápnika, zodpovedajúcu najmenej 500 mg elementárneho vápnika dvakrát denne, počas najmenej 10 dní po podaní Aclasty. Opakovanie liečby pozostáva z ďalšej intravenózne infúzie 5 mg Aclasty s intervalom jedného roka alebo dlhším po iniciálnej liečbe u pacientov, u ktorých dôjde k relapsu. **Pacienti s poškodením funkcie obličiek:** Aclasta je kontraindikovaná u pacientov s klírensom kreatinínu < 35 ml/min. **Pediatrická populácia:** Aclasta sa nemá používať u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov. **Spôsob podávania:** Intravenózne podanie. Aclasta sa podáva pomaly a konštantnou rýchlosťou cez infúzynú súpravu

s odvdzdušením. Infúzia nesmie trvať menej ako 15 minút. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo, na akékoľvek bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Pacienti s hypokalcémiou. Závažná porucha funkcie obličiek s klírensom kreatinínu < 35 ml/min. Gravidita a laktácia. **Osobitné upozornenia:** Je potrebné vziať do úvahy nasledujúce bezpečnostné opatrenia, aby sa minimalizovalo riziko pre pacienta spojené s užívaním lieku: funkcia obličiek; hypokalcémiia; osteonekróza čeluste; osteonekróza vonkajšieho zvukovodu; atypické zlomeniny stehennej kosti; reakcie akútnej fázy. Iné lieky, ktoré obsahujú ako liečivo kyselinu zoledrónovú, sa používajú pri onkologických indikáciách. Pacienti liečení Aclastou nemajú súbežne dostávať tieto lieky alebo akýkoľvek iný bisfosfonát, pretože kombinované účinky týchto látok nie sú známe. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 ml, t.j. prakticky „neobsahuje sodík“. **Liekové interakcie:** Opatrnosť je potrebná, keď sa kyselina zoledrónová podáva spolu s liekmi, ktoré môžu významne ovplyvniť funkciu obličiek (napr. aminoglykozidy alebo diuretiká, ktoré môžu spôsobiť dehydratáciu). U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa môže zvýšiť systémová expozícia súbežne podávaným liekom, ktoré sa vylučujú primárne obličkami. **Gravidita a laktácia:** Aclasta je kontraindikovaná počas gravidity a v období dojčenia. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Nežiaduce reakcie, napr. závraty, môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi častá je pyrexia. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merriam Road, Dublin 4, Írsko. Registračné číslo: EU/1/05/308/001. Dátum revízie textu: Júl 2019. **Informácia je určená pre odbornú verejnosť. Liek je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC), ktorý získate na adrese:** SANDOZ d.d. – organizačná zložka, Žižkova 22B, 811 02 Bratislava alebo prostredníctvom obchodného zástupcu držiteľa.

Referencia: 1. SmPC Aclasta 5mg infúzyzny roztok, dátum revízie textu: marec 2020. **Materiál je určený pre odbornú verejnosť. Dátum prípravy materiálu:** september 2020. Číslo materiálu: 66841_08_2020_SC, exspirácia materiálu: september 2021

23. kongres slovenských a českých osteológov

17.–19. 9. 2020 | Double Tree by Hilton | Bratislava

Prezident kongresu

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

Viceprezident kongresu

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

Programový výbor

prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.

MUDr. Henrieta Halmová

doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH

doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.

MUDr. Ján Klóč, PhD.

prof. MUDr. Milan Kokavec, CSc.

MUDr. Zlata Kmečová, PhD.

MUDr. Martin Kužma, PhD.

MUDr. Alexandra Letkovská, PhD.

MUDr. Pavol Masaryk, CSc.

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

prof. MUDr. Ivan Rybár, CSc.

prof. MUDr. Viera Spustová, DrSc.

MUDr. Beata Špániková, PhD.

doc. MUDr. Emöke Šteňová, PhD.

MUDr. Danica Telepková

MUDr. Soňa Tomková, PhD.

MUDr. Peter Vaňuga, PhD.

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

MUDr. Jiří Jenšovský, CSc.

MUDr. Petr Kasalický, CSc.

MUDr. Vít Kuba

doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.

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

MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

MUDr. Jan Rosa

doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.

doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

Organizačný výbor

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

doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH

doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.

MUDr. Martin Kužma, PhD.

MUDr. Soňa Tomková, PhD.

MUDr. Peter Vaňuga, PhD.

Katarína Bagiová

Pavol Vician – SLS

Mgr. Martina Mako – Progress CA s.r.o.

Organizácia kongresu

V. interná klinika LF UK a UNB

Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

tel. +421 248 234 108

e-mail: peter.jackuliak@fmed.uniba.sk

Progress CA, s.r.o.

Krivá 18, 040 01 Košice, SK

tel. +421 903 608 790

e-mail: martina.mako@progress.eu.sk

Témy kongresu

- Sekundárna osteoporóza
- Metabolické ochorenia kostí v detskom veku
- Osteoporóza a reumatické ochorenia
- Liečba osteoporózy
- FLS a preventívne programy
- COVID-19

Rámcový program

štvrtok 17. 9. 2020	piatok 18. 9. 2020	sobota 19. 9. 2020
	08:30–11:45 Odborný program	08:30–12:00 Odborný program
13:00–13:30 Otvorenie kongresu	11:45–13:00 Obedná prestávka	12:00 Ukončenie kongresu
13:30–14:00 Blahošova prednáška	13:00–18:15 Odborný program	
14:00–18:05 Odborný program		
18:05–18:25 Plenárna schôdza SOMOK		

Odborný program

štvrtok 17. 9. 2020

11:00	zasadnutie výboru SOMOK
13:00–13:30	SLÁVNOSTNÉ OTVORENIE KONGRESU prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH., FRCP., prezident SOMOK prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c., prezident SMOS
13:30–14:00	BLAHOŠOVA PREDNÁŠKA predsedníctvo: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c. Nízka kostná denzita v premenopauze (A01) Payer J. (Bratislava, SK)
14:00–15:25	odborný blok: SEKUNDÁRNA OSTEOPORÓZA predsedníctvo: Tomková S, Špániková B, Kasalický P
14:00–14:15	Spolupráca nefrológa a osteológa: rozdiely medzi poruchou minerálov kostí pri chronickej obličkovej chorobe (CKD-MBD) a osteoporózou (A02) Rosenberger J (Košice, SK)
14:15–14:30	Poruchy kostného metabolizmu pri zápalových chorobách tráviaceho traktu (A03) Koller T (Bratislava, SK)
14:30–14:45	Kosť a sexualita (A04) Bartl I (Bratislava, SK)
14:45–15:00	Stanovenie rizika nízko-traumatických zlomenín u pacientov s karcinómom prostaty na androgén-deprivačnej liečbe – korelácia TBS, FRAX, DXA denzitometrie (A05) Špániková B (Bratislava, SK)
15:00–15:25	Bolesť u osteoporotického pacienta Martuliak I (Banská Bystrica, SK) prednáška podporená STADA PHARMA
15:25–15:45	odborné sympóziu podporené edukačným grantom firmy BIOMIN predsedníctvo: Palička V
	Suplementácia prírodného vápnika v kombinácii s vitamínmi D ₃ a K ₂ v manažmente osteoporózy – vlastné výsledky (F01) Payer J (Bratislava, SK)
15:45–16:00	PRESTÁVKA

16:00–17:20	odborný blok: ABMS (Austrian Bone and Mineral Society) predsedníctvo/chairmen: Bernecker P, Payer J
16:00–16:20	Osteoporosis and Diabetes – The Austrian Approach Muschitz C
16:20–16:40	Rare Bone Diseases in the Outpatient Clinic Kocijan R
16:40–17:00	The Osteologic Challenge in Axial Spondyloarthritis Haschka J
17:00–17:20	Sequential Therapie in Osteoporosis an Example of Personalized Therapy Resch H
17:20–18:05	odborné sympóziu podorené edukačným grantom firmy GSK predsedníctvo: Payer J
	Vitamín D a kvalita kosti Kužma M (Bratislava, SK)
	Vápnik a vitamín D sú základom prevencie a liečby osteoporózy Vaňuga P (Lubochňa, SK)
18:05–18:25	plenárna schôdza SOMOK

piatok 18. 9. 2020

8:30–9:40	odborný blok: PEDIATRICKÁ OSTEOLÓGIA I predsedníctvo: Kokavec M, Podracká Ľ, Kutílek Š
08:30–08:55	Bone Health in Childhood Cancer (A06) Holzer G (Vienna, A)
08:55–09:10	Správna interpretace hodnot DXA u dětských pacientů (A07) Bayer M (Praha, CZ)
09:10–09:25	X-viazaná hypofosfatemická rachitída – nové možnosti liečby (A08) Podracká Ľ, Tichá Ľ (Bratislava, SK)
09:25–09:40	Achondroplázia u detí (A09) Tichá Ľ, Horn F, Frištáková M, Podracká Ľ (Bratislava, SK)

09:40–10:40	odborné sympóziu podoporené edukačným grantom firmy AMGEN VÍZIA MANAŽMENTU OSTEOPORÓZY predsedníctvo: Payer J
	Liečime všetkých pacientov s osteoporózou? Payer J (Bratislava, SK)
	Problémy s chronickou liečbou osteoporózy v období pandémie Tomková S (Košice, SK)
	Je potrebná spolupráca osteológa a stomatóloga? Riznič M (Košice, SK)
10:40–11:00	PRESTÁVKA
11:00–11:45	odborné sympóziu podoporené edukačným grantom firmy WÖRWAG PHARMA BOLEŠŤ CHRBTÁ – NEUROLÓG VS REUMATOLÓG predsedníctvo: Tomková S
	Neuropatická bolesť chrbta (F02) Grofik M (Martin, SK)
	Bolesť chrbta v ambulancii osteológa (F03) Tomková S (Košice, SK)
11:45–13:00	OBED
13:00–14:00	VYZVANÉ PREDNÁŠKY predsedníctvo: Kužma M, Rosa J
13:00–13:30	Umělá inteligencia: apokalypsa alebo vykúpenie Sipos T (Bratislava)
13:30–14:00	Can we use TBS to better select patients in need of treatment? Hans D (Lausanne, Švajčiarsko)
14:00–15:15	odborný blok OSTEOLÓGIA A REUMATICKÉ OCHORENIA predsedníctvo: Killinger Z, Rybár I, Broulík P
14:00–14:15	Liečba reumatických ochorení a osteoporóza (A11) Tomková S, Kmečová Z (Košice, SK) prednáška podoporená spoločnosťou ABBVIE
14:15–14:30	Manažovanie pacienta s reumatoidnou artritídou a osteoporózou: Čo môžeme očakávať od nových terapeutických možností? (A12) Kmečová Z, Tomková S (Banská Bystrica, Košice, SK) prednáška podoporená spoločnosťou ABBVIE
14:30–14:45	Cytokíny v patofyziológii poškodenia kosti a chrupky (A13) Šteňová E (Bratislava, SK) prednáška podoporená ELI LILLY Slovakia s.r.o

14:45–15:00	Čo nového v EULAR odporúčaníach pre RA Killinger Z (Bratislava, SK) prednáška podporená ELI LILLY Slovakia s.r.o.
15:00–15:15	Ortodontická liečba u pacientov užívajúcich antiresorpčnú liečbu (A14) Lysý J, Špániková B, Dallos T, Tichá Ľ (Bratislava, SK)
15:15–16:00	odborný blok: PEDIATRICKÁ OSTEOLÓGIA II predsedníctvo: Kmečová Z, Masaryk P, Bayer M
15:15–15:30	Vitamin D-deficitní (nutriční) rachitis – opomíjaná diagnóza? (A15) Kutílek Š, Rondziková E, Pečenkova K, Vracovská M, Pikner R (Klatovy)
15:30–15:45	Steelov syndróm – prvý prípad vzácnej kostnej dysplázie na Slovensku (A16) Oravcová L, Skalická K, Pribilincová Z, Tichá Ľ, Podracká Ľ (Bratislava, SK)
15:45–16:00	Genetické ochorenia kostnej fragility u detí s opakovanými zlomeninami (A17) Skalická K, Oravcová L, Pribilincová Z, Tichá Ľ, Podracká Ľ (Bratislava, SK)
16:00–16:15	PRESTÁVKA
16:15–17:15	odborný blok: LIEČBA OSTEOPORÓZY predsedníctvo: Kužma M, Vaňuga P, Vyskočil V
16:15–16:30	Atypické fraktury femuru – čo je nového? (A18) Franecková L (Praha, CZ)
16:30–16:45	Pagetova kostní nemoc: klinické doporučení a naše zkušenosti (A19) Zikán V (Praha, CZ)
16:45–17:00	Léky indukovaná osteoporóza (A20) Vyskočil V (Plzeň, CZ)
17:00–17:15	Naše zkušenosti s dlhodobou liečbou denosumabom (A21) Masaryk P, Letkovská A (Piešťany, SK)
17:15–18:15	odborné sympóziium podporené edukačným grantom firmy THERAMEX predsedníctvo: Payer J
	Aktivácia receptora pre vitamín D (VDRA) a FGF23: etiopatogéniza a liečba poruchy minerálov a kostí pri chronickej obličkovej chorobe (CKD-MBD) Rosenberger J (Košice, SK)
	Alfakalcidol v komplexnom manažmente polymorbidného pacienta Jackuliak P (Bratislava, SK)
	Alfakalcidol v liečbe osteoporózy Payer J (Bratislava, SK)

sobota 19. 9. 2020

8:30–09:00

VYZVANÁ PREDNÁŠKA

predsedníctvo: Payer J

Prevention and Treatment of Sarcopenia (A10)

Povoroznyuk V. (Kyjev, Ukrajina)

09:00–10:15

odborný blok: FLS A PREVENTÍVNE PROGRAMY

predsedníctvo: Masaryk P, Kl'oc J, Pikner R

09:00–09:15

Proč a jak zavést Fracture Liaison Services (FLS) do praxe (A22)

Pikner R (Klatovy), Němec P, Palička V, Švagr M, Šanca O, Novák V, Rosa J, Ngo O, Vyskočil V, Jarkovský J, Horák P, Májek O

09:15–09:30

Prevenca sekundárnych osteoporotických zlomenín (A23)

Lacko M, Filip V (Košice, SK)

09:30–09:45

Predúrazová antikoagulačná liečba – rizikový faktor pre manažment pacienta so zlomeninou proximálneho femuru (A24)

Čellár R, Bereš M, Gharaibeh A, Sokol D (Košice, SK)

09:45–10:00

Perioperačné komplikácie a 30-dňová mortalita po intramedulárnej osteosyntéze zlomeniny proximálneho femuru (A25)

Polomský R, Ševčík T, Totkovič R (Košice, SK)

10:00–10:15

Program sarkopenie ve zlínském regionu (jako klíč k dlouhodobé samostatnosti) (A26)

Novosad P, Hrdý P (Zlín)

10:15–10:30

PRESTÁVKA

10:30–11:30

odborné sympóziu podorené edukačným grantom firmy **SANDOZ**

predsedníctvo: Payer J

Infúzna liečba osteoporózy vo svetle súčasných poznatkov

Payer J (Bratislava, SK)

Význam adherencie v liečbe osteoporózy

Killinger Z (Bratislava, SK)

Máme na výber pri indikácii D-hormónu pri komplexnom manažmente pacienta s osteoporózou

Jackuliak P.(Bratislava, SK)

11:30–12:00	odborný blok: COVID-19 predsedníctvo: Jackuliak P, Šteňová E, Zikán V
11:30–11:45	COVID-19 – skúsenosti z prvej línie Laššan Š (Bratislava, SK)
11:45–12:00	Osteoporóza a COVID-19 (A27) Smaha J, Jackuliak P, Kužma M, Payer J (Bratislava, SK)
12:00	UKONČENIE KONGRESU

Posterová sekcia

Spolupráca reumatologicko-rehabilitačného centra s občianskymi združeniami (P01)

Ďurišová E, Rexová E, Rexa P (Hlohovec)

Asociácia polymorfizmu rs599083 LRP5 génu s antropometrickými a denzitometrickými parametrami u postmenopauzálnych žien so zníženou kostnou denzitou – pilotná štúdia (P02)

Mydlárová Blaščáková M, Petrejčíková E, Zigová M, Poráčová J, Tomková S, Tomková Z, Avuková A, Hricová K, Bernasovská J, Boroňová I, Hudáková R (Prešov, Košice, Špišská Nová Ves)

23. kongres slovenských a českých osteológov

17.–19. 9. 2020 | Bratislava

ZBORNÍK ABSTRAKTOV | SBORNÍK ABSTRAKT

23rd Congress of Slovak and Czech Osteologists

September the 17th–19th 2020, Bratislava, Slovakia

ABSTRACT BOOK

Obsah | Content

Blahošova prednáška	148
Sekundárna osteoporóza	148
Pediatrická osteológia I	150
Vyzvané prednášky	152
Osteoporóza a reumatické ochorenia	153
Pediatrická osteológia II	155
Liečba osteoporózy	156
FLS a preventívne programy	159
COVID-19	162
Posterová sekcia	163
Výber zo sympózií s podporou farmaceutických spoločností	165

BLAHOŠOVA PREDNÁŠKA

A01

Nízka kostná denzita v premenopauze

Payer J

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, SK

Vzhľadom na nové poznatky, výbornú dostupnosť kostnej denzitometrie ako aj širokej palety laboratórnych vyšetrení sa v súčasnosti stáva diagnostickým a terapeutickým problémom záchyt osteoporózy u žien v reprodukčnom období. Väčšina prípadov premenopauzálnych osteoporózy je spôsobená chronickými ochoreniami zasahujúcimi rôznymi mechanizmami do kostného metabolizmu. Z endokrinologického hľadiska v diferenciálnej diagnostike je potrebné myslieť na primárnu hyperparatyreózu, hypertyreózu ale aj raritnejšie ochorenia, ako je akromegália, deficit rastového hormónu alebo hypofosfatázia. Do úvahy však treba brať ďaleko väčšie množstvo ochorení, ako sú reumatologické, malabsorpcia, nešpecifické črevné zápaly alebo chronické ochorenie obličiek. Nízka kostná hustota u premenopauzálnych žien väčšinou neodráža skutočné riziko zlomenín, a preto je potrebné využívať aj novšie zobrazovacie, resp. laboratórne metódy, ktoré môžu prispieť k diferenciálnej diagnostike sekundárnej osteoporózy u premenopauzálnych žien. Cieľom prezentácie je priniesť súčasný pohľad na definíciu a diferenciálnu diagnostiku premenopauzálnych osteoporózy.

SEKUNDÁRNA OSTEOPORÓZA

A02

Spolupráca nefrológa a osteológa: rozdiely medzi poruchou minerálov kostí pri chronickej obličkovej chorobe (CKD-MBD) a osteoporózou

Rosenberger J^{1,2}¹FMC-dialyzačné služby s.r.o., pracovisko Košice, SK²II. interná klinika LF UPJŠ Košice, Ústav psychológie zdravia a metodológie výskumu UPJŠ Košice, SK

Porucha minerálov a kostí pri chronickej obličkovej chorobe (CKD-MBD) je základnou komorbiditou vyskytujúcou sa v populácii pacientov s chorobami obličiek. Jej niektoré patomechanizmy sa spúšťajú už v druhom štádiu chronickej obličkovej choroby a naplno sa rozvíja v štádiu 3a a 3b. CKD-MBD zahŕňa laboratórne poruchy (najmä Ca, P, PTH a vitamín D), štrukturálne a funkčné zmeny kostí a kalcifikácie v mäkkých tkanivách (najmä v cievach). Osteoporóza je primárne ochorením kosti, CKD-MBD je závažnou systémovou chorobou. Majú veľmi podobný denzitometrický obraz, čo často vedie k diagnostickým a terapeutickým nedostatkom. Diferenciálna diagnostika medzi osteoporózou a CKD-MBD vyžaduje úzku spoluprácu osteológa s nefrológom. Následná liečba musí zohľadniť štádium chronickej obličkovej choroby, laboratórne parametre a pravdepodobný typ poruchy kostného obratu.

A03

Poruchy kostného metabolizmu pri zápalových chorobách tráviaceho traktu

Koller T

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, SK

Zápalové choroby tráviaceho traktu sú chronické chorobné stavy sliznice tráviaceho traktu. Céliakia a chronické zápalové choroby čreva (Crohnova choroba a ulcerózna kolitída) patria medzi najčastejšie z nich. Porušená sliznica

trávacieho traktu je zodpovedná za znížené vstrebávanie bielkovín, vápnika a vitamínu D a zápalový proces chronického charakteru vplýva na reguláciu rovnováhy kostnej tvorby a resorpcie. Prevalencia osteopénie a osteoporózy sa u pacientov s celiakou odhaduje na 42,5 %, resp. 17,8 % a podľa najnovších štúdií sa zvyšuje s pribúdajúcim vekom, u mužov, u ľudí s nízkym BMI a so stupňom histologického zápalu. Celiakia diagnostikovaná v dospelosti znamená tiež vyššie riziko v zmysle osteopénie/osteoporózy, ako keď sa diagnostikuje a lieči ešte v detskom veku. Riziko fraktúr je zvýšené o 43 % oproti kontrolám a o niečo častejšie sa jedná o fraktúry zápästia. U pacientov s IBD sa odhaduje prevalencia osteoporózy do 10 %, ale medzi jednotlivými štúdiami sa výrazne líši (5–70 %) podľa toho, ktorí pacienti boli skúmaní. IBD taktiež zvyšuje riziko fraktúr o 38 %, pričom sa najčastejšie jedná o fraktúry stavcov, naopak posledné dáta neuvádzajú zvýšené riziko fraktúr stehrovej kosti ani kostí horného pletenca. Crohnova choroba znamená o niečo vyššie riziko (OR = 1,58) v porovnaní s ulceróznou kolitídou (1,33). Rizikovým faktormi je najmä vek, menopauza, liečba systémovými steroidmi, resekcie na tenkom čreve a stupeň a extenzia samotného postihnutia čreva. Mechanizmom vzniku osteoporózy pri IBD je najmä malabsorpcia kalcia a vitamínu D, chudnutie, parenterálna výživa a menej samotný systémový zápal. Denzitometria vrátane vyšetrenia zápästia je indikovaná u všetkých pacientov s diagnostikovanou celiakiou. Vyšetrenie sa odporúča vykonať buď ihneď v momente diagnózy, alebo rok po nasadení bezlepkovej diéty a korekcii karencií. U pacientov s IBD podľa súčasných odporúčaní nie je denzitometria indikovaná u všetkých pacientov. Odporúča sa vykonať u ľudí starších ako 50 rokov, u tých čo užívali kúry steroidnej liečby, po menopauze, pri súčasnom hypogonadizme, pri podvýžive a v prípade fajčenia. Kostná denzita tiež závisí od štádia choroby. Remisia IBD znamená spravidla úpravu kostnej denzity späť do pôvodných hodnôt, naopak meranie kostnej denzity v momente vzplanutia znamená vyššie riziko detekcie poruchy. Diagnostiku je vhodné doplniť aj stanovením hladiny vitamínu D a markerov kostného metabolizmu. Manažment celiakie je relatívne priamočiary: doživotná bezlepková diéta. V prípadoch vážnejšej karencie minerálov, kedy nie je možné počkať na regeneráciu sliznice, sa odporúča prechodná náhrada kalcia a vitamínu D. Základom v manažmente IBD je minimalizácia dávky steroidov a zaistenie odporúčaného príjmu vápnika a vitamínu D, a to vzhľadom na chorobu čreva prijateľnou formou. V prípadoch zistenej osteoporózy, alebo v prípadoch už zistených fraktúr, je indikovaná konzultácia s osteocentrom a cieleňá medikamentózna liečba.

A04

Kosť a sexualita

Bartl I^{1,2}¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, SK²Urologické oddelenie, UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, SK

Komplexná starostlivosť o pacienta s postihnutím kostného aparátu vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu špecialistov edukovaných v osteológii. Najnovšie štúdie prinášajú zaujímavé zistenia o roli sexuológa a najmä andrológa v tomto procese. Pohľad na sexualitu s kostným hendikepom sa podľa starších výskumov orientoval najmä na poznanie limitácií sexuálnych aktivít. Predmetom záujmu boli bezpečné sexuálne polohy, prevencia fraktúr a profesionálny prístup pri zvládaní problémov intimity páru. Klasické účinky vitamínu D pri metabolizme vápnika a fosforu a jeho pozitívny vplyv na tvorbu zdravých zubov a kostí je všeobecne známy. Kumulatívne dôkazy zo štúdií na zvieratách aj ľuďoch naznačujú, že multiorgánové nonskeletárne vplyvy vitamínu D môžu mať význam pre sexuálne zdravie. Pozitívne korelácie androgénov s nízkou hladinou vitamínu D sprevádzané patologickým spermioграмom, či dokázanou testikulárnou dysgenézou, sú asociované s poklesom očakávanej dĺžky života a možným rizikom vzniku závažných konkomitantných ochorení. Sexuálne dysfunkcie sú podľa najnovších štúdií významným signálom závažných civilizačných ochorení, osteopénie aj osteoporózy. Využitie kompozitných biomarkerov sexuálneho zdravia pre kooperujúci tím špecialistov môže byť významným prínosom pre preventívnu medicínu. Starostlivosť o mužské zdravie a najmä hiátus pri mladších vekových skupinách mužov týmto môže získať chýbajúce armamentárium diagnostických aj terapeutických stratégií.

A05

Stanovenie rizika nízkotraumatických zlomenín u pacientov s karcinómom prostaty na androgéndeprivačnej liečbe – korelácia TBS, FRAX, DXA denzitometrie

Špániková B^{1,2}¹Ambulancia primárneho kontaktu LF UK, Osteocentrum OUSA, Bratislava, SK²I. onkologická klinika LF UK a OUSA, Bratislava, SK

Úvod: Pacienti s karcinómom prostaty liečení androgén-deprivačnou liečbou majú vyššie riziko poklesu kostnej denzity a vzniku nízkotraumatických zlomenín. Riziko pre nízkotraumatické zlomeniny je zvýšené aj v skupine pacientov s kostnou denzitou v pásme osteopénie. Preto sa hľadajú ďalšie spôsoby stratifikácie rizika tejto skupiny pacientov. Jednou už etablovanou metódou stanovenia rizika nízkotraumatických zlomenín je FRAX a ďalším spôsobom je stanovenie TBS (trabecular bone scoreú). **Súbor, metodika a výsledky:** V našom súbore 42 pacientov s karcinómom prostaty sme chceli zistiť, či TBS predstavuje výpovednejšiu metódu na stanovenie rizika nízkotraumatických zlomenín ako samotná kostná denzita alebo FRAX. Na testovanie súvislosti medzi dvoma numerickými premennými sme použili Spearmanov koeficient, v prípade numerickej a kategorickej premennej sme použili Mannov-Whitneyho test. Zistili sme, že pacientov s normálnymi hodnotami TBS bolo 20 (48 %), s parciálne degradovanou štruktúrou 17 (40 %) a s patologickou štruktúrou 5 (12 %). Išlo o porovnateľné zastúpenie nálezov podľa denzitometrického vyšetrenia – normálnu kostnú denzitu malo 19 pacientov (45 %), osteopéniu 17 (41 %) a osteoporózu 6 pacientov (14 %). Zaujímavé je, že v oboch prípadoch (teda TBS a T-skóre) je podiel pacientov v norme, s miernym a horším poškodením veľmi podobný. V prípade posúdenia rizika podľa FRAX – pre akúkoľvek typickú porťickú zlomeninu nemal ani jeden zvýšené riziko, pre zlomeninu proximálneho femuru malo vyššie riziko 7 pacientov (17 %) a 34 malo hodnoty v rámci normy (83 %). V rámci súboru sme zaznamenali výskyt fraktúr u 9 pacientov, u zvyšných 33 neboli zaznamenané zlomeniny. **Záver:** Porovnávali sme 3 spôsoby stanovenia rizika vzniku nízkotraumatických zlomenín v skupine mužov s karcinómom prostaty na androgéndeprivačnej liečbe v snahe zistiť, či sa výrazne líšia hodnoty jednotlivých nami sledovaných faktorov a ukazovateľov v súvislosti s výskytom fraktúr. Nezistili sme žiaden štatisticky signifikantný rozdiel. Dá sa teda povedať, že výpovednosť všetkých troch spôsobov odhadu rizika (BMD, FRAX aj TBS) je porovnateľná.

PEDIATRICKÁ OSTEOLÓGIA I

A06

Bone health in childhood cancer

Holzer G

Department of Orthopedics and Traumatology, Medical University of Vienna, Austria

Introduction: During the past decades, new approaches in the treatment of pediatric and adolescent cancer reduced recurrence rates and increased long-term survival. Several studies focused on the evaluation of the late side-effects of pediatric cancer-related treatments, such as chemotherapy, radiation and surgery, on bone. **Method:** The International Osteoporosis Foundation convened a working group to review the bone complications of pediatric cancer survivors, outlining recommendations for the management of bone health, in order to prevent and treat these complications. **Results:** Treatment of childhood cancer can impair the attainment of peak bone mass, predisposing to premature onset of low bone mineral density, or causing other bone side effects, such as bone quality impairment or avascular necrosis of bone. Lower bone mineral density and microarchitectural deterioration can persist during adulthood, thereby increasing fracture risk. Overall, long-term follow-up of childhood cancer survivors is essential to define specific groups at higher risk of long-term bone complications, identify unrecognized long-term adverse effects, and improve patient care. **Conclusion and recommendation:** Children and adolescents with cancer history should be carefully monitored, and patients should be informed of possible late complications of their previous medical treatment.

A07

Správná interpretace hodnot DXA u dětských pacientů

Bayer M

Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, CZ

Míra a kvalita vývoje kostní hmoty během dětství a dospívání je klíčová pro stav skeletu ve vyšším středním věku a stáří. Pro hodnocení denzity kostního minerálu je u dětí standardně využívána dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (dual energy X-ray absorptiometry – DXA). Tato metoda pracuje se zanedbatelnou dávkou záření a existují pro ni dostatečně validní referenční hodnoty. Pro dětský věk je doporučeno vyšetřovat oblast bederní páteře (L1–L4) a celotělovou kostní denzitu s vynecháním lbi. Měření na proximálním femuru se rutinně nepoužívá pro velkou variabilitu nálezů a jejich obtížné hodnocení. Denzita kostního minerálu stanovená metodou DXA se u dětí vyjadřuje pouze pomocí Z-skóre, tedy ve vztahu k hodnotám u zdravých jedinců téhož věku a pohlaví. Vhodné je také mít referenční databázi shodné etnické skupiny. Přestože měření ověřenými denzitometry přináší poměrně přesné hodnoty, u konkrétního vyšetřovaného jedince je velmi důležitá jejich interpretace. Vždy je třeba vzít v úvahu velikost postavy, k přesnějšímu hodnocení je vhodné také nález korigovat na kostní věk, případně stadium puberty.

A08

X-viazaná hypofosfatemická rachitída – nové možnosti liečby

Podracká Ľ, Tichá Ľ

Detská klinika LFUK a NÚDCH Bratislava

X-viazaná dominantná hypofosfatemická rachitída (XLH) je najčastejšia hereditárna hypofosfatémia. Príčinou ochorenia sú mutácie PHEX génu (fosfát regulujúca endopeptidáza), ktoré vedú k signifikantne zvýšenej koncentrácii cirkulujúceho FGF23. Protein FGF23 inhibuje spätnú reabsorpciu fosfátov v renálnych tubuloch, čo má za následok excesívnu fosfatúriu, výraznú hypofosfatémiu a poruchu mineralizácie kostí. K osteomalácii prispieva tiež pokles 1-alfa hydroxylácie vitamínu D v obličkách a nadmerné hromadenie osteopontínu (inhibitor mineralizácie) v extracelulárnej matrix kostí a zubov. XLH sa klinicky manifestuje typickými prejavmi rachitídy, ako je nízka postava, závažné deformity skletu už v rannom detskom veku (genua vara, oblé tibie, rachitický ruženec a iné) a sprievodné postihnutie zubov (porucha skloviny, chybná dentícia, abscesy). V laboratórnom obraze dominuje zvýšená koncentrácia FGF23 v sére, závažná hypofosfatémia, hyperfosfatúria, normokalcémia a zvýšená alkalická fosfatáza. Renálna tubulárna resorpcia fosfátov sa pohybuje okolo 60 %, kým u zdravých detí činí viac ako 90 %. Kalcidiol a kalcitriol je zvyčajne v referenčnom rozmedzí. PTH v sére je v norme, alebo len ľahko zvýšený. Diagnózu potvrdí molekulovo-genetické vyšetrenie s dôkazom mutácie PHEX génu. Diferenciálne diagnosticky treba vylúčiť autozómovo-dominantnú hypofosfatemickú rachitídu (ADHR), autozómovo-recesívnu rachitídu (ARHR), hereditárne rachitídy s hyperkalciúriou (HHRH), Fanconiho syndróm. Klasická liečba pozostávajúca z orálnej substitúcie fosfátov a kalcitriolu nie je dostatočne efektívna a nedokáže zabrániť progresii skletálnych deformít. Zásadný pokrok priniesla kauzálna liečba humanizovanou monoklónovou protilátkou (burozumab, KRN23), ktorá blokuje tvorbu FGF23. Autori v prednáške demonštrujú 2 prípady detí s XLH, s vysokým FGF23 v sére a geneticky potvrdenou mutáciou PHEX na liečbe burozumabom.

Práca bola podporená grantom MZ SR 2018/36-LFUK-10.

A09

Achondroplázia u detí

Tichá L¹, Horn F², Frištáková M³, Podracká L¹¹Detská klinika LF UK a NÚDCH Bratislava, SK²Klinika detskej chirurgie LF UK a NÚDCH Bratislava, SK³Ortopedická klinika LF UK a NÚDCH Bratislava, SK

Úvod: Achondroplázia je geneticky podmienené ochorenie, ktorého hlavným znakom je disproporcionálna porucha rastu. Je najbežnejšou formou „trpazličieho“ rastu u ľudí. Vyskytuje sa s frekvenciou 1 z 15–40 000, z toho 80 % prípadov je sporadických. Ide o autozómovo-dominantne podmienené ochorenie spôsobené mutáciou na krátkom ramene 4. chromozómu, ktorej kauzálnou príčinou je zámena arginínu za glycín na zvyšku 380 (p.Gly380Arg) v receptore fibroblastového rastového faktora 3. Mutácia bola indentifikovaná takmer u všetkých pacientov s achondropláziou. Porucha rastu je spôsobená rizomelickou dyspláziou – skrátením proximálnych segmentov končatín. Makrocefália s prominenciou čela sa spája s hypopláziou stredovej časti tváre spôsobenej defektom rastu chrupavky na báze lebky. Zúženie foramen magnum so spinálnou stenózou môže vyžadovať neurochirurgickú korekciu. Veľkosť trupu je pomerne normálna, ale často sa deformuje nadmernou kyfózou, ktorá pri vzpriamovaní dieťaťa prechádza do lumbálnej lordózy. Brachydaktýlia sa spája s 3-hrotovým vzhľadom ruky (trident). Výška v dospelosti dosahuje 131 ± 5,6 cm u mužov a 124 ± 5,9 cm u žien. Intelekt je intaktný. **Súbor pacientov:** Na Detskej klinike LFUK a NUDCH sledujeme 9 detí (8 chlapcov, 1 dievča) vo veku 3,9 roka ± 3,6 SD (0,2–10,5 roka) s geneticky potvrdenou achondropláziou – identifikovaná patognomická mutácia v géne FRFR3 (G380 R tranzícia G/A). 8 pacientov má mutáciu „de novo“, 1 dieťa ju získalo od probandky matky. U 5 detí sa ochorenie diagnostikovalo prenatálne. 2 deti sa narodili spontánne, 7 cisárskym rezom. Priemerná pôrodná hmotnosť novorodencov bola 3,4 ± 0,31 kg (2 790–3 670 g) pôrodná dĺžka 46,75 ± 3,15 cm (43–51 cm). 1 dieťa malo poruchu sluchu s operovaným hydrocefalom, 1 pacient podstúpil adenotómiu pre opakované otitídy, 1 chorý má apnoe s ľahkým hypotonickým syndrómom a ľahkou stenózou foramen magnum, ktorá pre stacionárny nález nevyžadovala chirurgickú korekciu. U jedného dieťaťa s klinicky závažnou stenózou foramen ovale bola indikovaná neurochirurgická korekcia. **Záver:** Liečba detí s achondropláziou vyžaduje multidisciplinárny tím, ktorého súčasťou je pediater, endokrinológ osteológ, genetik, neurochirurg, ortopéd, ORL, pneumológ, antropológ a psychológ. Farmakoterapia cielená na FGFR3 receptor a jeho signálnej dráhy je vo fáze klinického skúšania.

Podporené grantom MZ SR 2018/36-LFUK-10.

VYZVANÉ PREDNÁŠKY

A10

Prevention and Treatment of Sarcopenia

Povoroznyuk V

D.F. Chebotarev Institute of gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine

Sarcopenia is one of the geriatric syndromes most widely studied in the world. According to the Working Group on Sarcopenia in Older People, sarcopenia is a syndrome characterized by the progressive and generalized loss of muscle mass, strength and performance (EWGSOP, 2010, 2018). Today effectiveness of physical activity exceeds the results of other types of treatment of sarcopenia, applied without combination with exercise (different versions of hormone replacement therapy, nutrition correction, etc.). Results of numerous studies confirmed an increased risk of sarcopenia (2 times) when associated with a vitamin D deficiency (less than 25 nmol/l). Vitamin D supplementation for the elderly people prevents the development of sarcopenia, physical disability and the risk of falls. Several observational studies suggest that low vitamin D status, particularly in older adults, has been associated with reduced muscle mass, strength and performance, and an increased risk of falls (*Bischoff-Ferrari HA*

et al, 2004; Wicherts I.S. et al, 2007). Furthermore, a number of intervention studies have shown that supplementation with vitamin D increases appendicular muscle strength and performance and reduces the risk of falls mostly in older individuals with a low baseline vitamin D status (Pfeifer M, 2000; Bischoff HA et al, 2003; Pojednic RM, Ceglia L, 2014). Review (Antoniak AE, Greig CA, 2017) provides tentative support for the additive effect of combined resistance exercise training and vitamin D supplementation for the improvement of muscle strength in older adults. For other aspects of musculoskeletal function, such as short physical performance battery and timed up and go, no additional benefit beyond that gained from exercise training was found. This review showed no evidence of benefit of vitamin D supplementation alone, however, few studies were identified during the literature search, highlighting that further evidence is required to draw any firm conclusions or make explicit recommendations regarding vitamin D supplementation for musculoskeletal health and function in older adults. A growing number of studies have suggested a beneficial effect of vitamin D with or without physical exercises on skeletal muscle strength and physical performance, particularly in older adults. Studies assessing the impact of vitamin D alone or combined with exercise intervention are still lacking in frail and sarcopenic populations. Quality of most published studies is moderate/low due to the high variability of participant numbers, duration of interventions, differing vitamin D doses and period of supplementation or exercise methodologies employed within the studies. Further well-designed and well-conducted studies performed should be implemented.

OSTEOPORÓZA A REUMATICKÉ OCHORENIA

A11

Liečba reumatických ochorení a osteoporóza

Tomková S¹, Kmečová Z²

¹Interná klinika LF UPJŠ a Nemocnica Agel, Košice-Šaca, SK

²II. interná klinika SZU a FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, SK

U pacientov so zápalovým reumatickým ochorením sa často stretávame so sekundárnou osteoporózou, ako následkom systémového zápalu. Systémový zápal má za následok jednak generalizovanú, ale aj lokalizovanú osteoporózu v okolí kĺbov a erózie. Interakcia medzi imunitným a skeletálnym systémom vedie k zvýšenej osteoklastogéníze a zníženej osteogéníze, po ktorej nasleduje úbytok kostnej hmoty. V súčasnosti sa na potlačenie zápalu pri reumatických ochoreniach používajú okrem prítizápalových liekov (NSA a kortikoidov) a konvenčných syntetických liekov (csDMARD) stále viac tzv. biologické lieky (bDMARD), najmä inhibítory cytokínov a cieleňé syntetické (tsDMARD), teda inhibítory JAK. Tieto lieky znižujú systémový zápal, ale majú určitý vplyv aj na generalizovaný a lokalizovaný úbytok kostného tkaniva, spomaľujú progresiu erózií. Niektoré dôkazy máme najmä u inhibítorov TNF, IL6 a IL1, inhibítorov JAK, agonistov CTLA4 a rituximabu. Účinok glukokortikoidov je kontroverzný, na jednej strane spôsobujú úbytok celkovej kostnej hmoty, ale tým, že znižujú systémový zápal, môžu znižovať lokalizovaný úbytok kostnej hmoty. Účinky antireumatík na a kostný metabolizmus sú rôzne.

A12

Manažovanie pacienta s reumatoidnou artritídou a osteoporózou: čo môžeme očakávať od nových terapeutických možností?

Kmečová Z¹, Tomková S²

¹II. interná klinika SZU a FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, SK

²Interná klinika LF UPJŠ a Nemocnica Agel, Košice-Šaca, SK

Reumatoidná artritída (RA) je choroba, ktorá okrem kĺbov postihuje aj iné orgány. Aj po dosiahnutí cieľa liečby RA (nízka aktivita alebo remisia) u pacientov sa nemusí prejavíť skutočná úľava od príznakov, ako sú bolesť a únava.

Jednou z mnohých príčin môže byť aj osteoporóza. Chronická bolesť je u pacientov s RA problémom aj po zvládnutí aktivity RA. Okrem dobre zavedených terapií sa v poslednom desaťročí objavili nové ciele v terapeutických prístupoch k multifaktoriálnej bolesti. Novými terapeutickými možnosťami sú v posledných rokoch sledované inhibítory JAK (iJAK), ktoré ovplyvňujú nielen zápalové, ale aj iné typy bolesti. JAK STAT dráha zohráva rozhodujúcu úlohu pri raste a diferenciacii buniek, aj keď význam JAK STAT dráhy skeletálneho systému nie je dobre charakterizovaný. Objavuje sa stále viac dôkazov, že táto dráha sa podieľa na regulácii homeostázy kostí a kostnej odpovede na mechanické zaťaženie. Mnohé cytokíny, ktoré aktivujú signálnu dráhu JAK STAT, ovplyvňujú diferenciaciu a proliferáciu osteoklastov a osteoblastov. Spomedzi všetkých STAT je STAT3 pravdepodobne najdôležitejší transkripčný faktor sprostredkujúci intracelulárnu signalizáciu v osteoblastoch a osteoklastoch. Predpokladá sa, že STAT3 spôsobuje zvýšenú resorpciu kostí a abnormálnu tvorbu kostí. V súčasnosti máme k dispozícii údaje nového lieku iJAK (upadacitinib), ktorý demonštruje konzistentné a trvalé zlepšenie bolesti. Význam ďalších aspektov JAK STAT dráhy pre muskuloskeletálny systém je predmetom ďalšieho výskumu.

A13

Cytokíny v patofyziológii poškodenia kosti a chrupky

Šteňová E

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, SK

Muskuloskeletálne (MS) ochorenia patria medzi najčastejšie choroby svetovej populácie s výrazným socioekonomickým dopadom. Objasnenie patofyziologických pochodov je základným predpokladom výskumu zameraného na liečbu týchto chorôb. Hlavnými predstaviteľmi MS ochorení sú osteoartróza a reumatoidná artritída. Aj keď zdanlivo ide o úplne odlišné diagnózy s rôznym podielom degeneratívnych a zápalových zmien, na molekulárnej úrovni predsa sú niektoré dráhy zápalovej odpovede podobné. Osteoimunológia skúma vzťahy imunitného systému a kostného metabolizmu. Imunitne mediované patologické zmeny sú súčasťou poškodenia kostného tkaniva nie len v prípade reumatoidnej artritídy, ale aj pri osteoartróze, periprotetickej osteolýze alebo chronickej periodontitíde. V týchto procesoch hrá kľúčovú rolu nadmerná expresia prozápalových cytokínov s následnou zvýšenou osteoklastickou aktivitou. RANKL-RANK-OPG os je najdlhšie skúmanou cestou vzniku patologických zmien, avšak posledné desaťročia boli identifikované aj ďalšie signalizačné systémy, ktoré predstavujú potenciálne možnosti liečby. Proinflamačné cytokíny sa zúčastňujú nie len na procesoch vedúcich ku štrukturálnym zmenám kostí a kĺbov, ale ich efekt úzko súvisí aj s bolesťou a funkčnými následkami. Cieľom prednášky je krátky súhrn dostupných vedeckých informácií o vzťahu imunitného systému a kostného metabolizmu so zreteľom na možnosť ich terapeutického využitia v budúcnosti.

A14

Ortodontická liečba u pacientov užívajúcich antiresorpčnú liečbu

Lysý J¹, Špániková B², Dallos T³, Tichá L³¹Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LF UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, SK²Ambulancia primárneho kontaktu LF UK, Osteocentrum OUSA, Bratislava, SK³Detská klinika LF UK a NÚDCH Bratislava, SK

Úvod: Antiresorpčné preparáty sú skupinou liekov, ktoré sa používajú v liečbe kostných ochorení u detí aj u dospelých pacientov. Ovpływujú remodeláciu kostí blokovaním aktivity osteoklastov zodpovedných za resorpciu kostného tkaniva. Keďže procesy osteogenézy a resorpcie kosti sú prítomné prakticky v každej ortodontickej liečbe, ich ovplyvnenie sa prejaví nielen vo výslednom efekte, ale aj v priebehu liečby. Súčasťou ortodontickej liečby sú často aj extrakcie, aplikácia dočasných kotevných prvkov alebo aj chirurgická korekcia skeletálnej anomálie. Spomínané preparáty zriedkavo spôsobujú sťažené hojenie kostnej rany až vo forme osteonekrózy. **Obsah:** Prednáška predkladá prehľad súčasných poznatkov ohľadom interakcií antiresorpčnej terapie u detí a dospelých pacientov s ortodontickou liečbou. **Záver:** Antiresorpčné preparáty zásadným spôsobom skvalitňujú život pacientov v mnohých in-

dikáciách. Na druhej strane ich užívanie je spojené s viacerými komplikáciami, o ktorých musí vedieť pacient, lekár indikujúci túto liečbu, ale aj zubný lekár alebo čeľusťný ortopéd.

PEDIATRICKÁ OSTEOLÓGIA II

A15

Vitamin D-deficitní (nutriční) rachitis – opomíjaná diagnóza?

Kutílek Š¹, Rondziková E¹, Pečenková K¹, Vracovská M¹, Pikner R²

¹Dětské oddělení, Klatovská nemocnice, Klatovy, CZ

²Oddělení klinické biochemie a Oddělení kostního metabolismu, Klatovská nemocnice, Klatovy, CZ

Úvod: V důsledku profylaktického podávání vitamínu D je vitamín D-deficitní (nutriční) rachitis považována za téměř vymýcený chorobný stav. U dětí nespolutracujících rodičů či dětí z extrémně špatných socio-ekonomických poměrů je nutné na nutriční rachitis pomýšlet. **Kazuistika:** 2-letá dívka byla vyšetřována praktickým lékařem pro děti a dorost (PLDD) a dětským neurologem a posléze odeslána k hospitalizaci pro psychomotorickou retardaci, anémii a vadný mechanismus chůze. Z osobní anamnézy: Jednalo se o dítě z 5 sourozenců (z 3. gravidity) původně ze Slovenské republiky. Rodina byla z hlediska socio-ekonomického a hygienického na mimořádně nízké úrovni, rodiče téměř negramotní. Pacientka byla do 4 měsíců věku v péči PLDD na Slovensku, poté rodina cestovala po vlastech česko-slovenských bez jakéhokoliv lékařského či sociálního dohledu. Při přijetí byly v somatickém nálezu patrné výrazné rachitické deformity dolních končetin, zduřelá zápěstí, dítě bylo psychomotoricky opožděné (částečně i v důsledku minimální stimulace a psychosociální deprivace), chůze možná jen s oporou. U dívky se jednoznačně jednalo o floridní křivici, nejspíše nutriční, tedy vitamín D-deficitní (deformity DK, zduřelá zápěstí, na RTG zápěstí patrné pohárkovité deformity, rachitické změny na RTG DK, vysoká aktivita alkalické fosfatázy -S-ALP – 19 $\mu\text{kat/l}$; vysoká hladina parathormonu – S-PTH, hypokalcémie, nízká hladina 25-OH-D-vit). V krevním obraze byla přítomna mikrocytární anémie, zánětlivé ukazatele nízké, mineralogram i parametry štítné žlázy byly v normě. U pacientky existovala jasná absence profylaxe křivice cholekalciferolem, rodina byla nespolutracující. Vzhledem ke špatné spolupráci rodiny byla zahájena nárazová léčba (stoss therapy) vitamínem D2 – podáno 300 000 IU ergokalciferolu i.m. jednorázově, poté ještě opakováno 2krát v měsíčních intervalech, poté pokles S-ALP na 5,7 $\mu\text{kat/l}$, normalizace S-PTH, na rentgenogramu zápěstí jasné známky hojení křivice. Dívka zůstává ve sledování naší pediatricko-osteologické ambulance, suplementována 1 000 IU cholekalciferolu denně. Kostní deformity se postupně zlepšují. **Závěr:** Na vitamín D-deficitní (nutriční) rachitis je třeba vždy pomýšlet u dětí ze špatných socio-ekonomických poměrů a nespolutracujících rodin, u dětí s psychomotorickou retardací a batolat s poruchou chůze.

A16

Steelov syndróm – prvý prípad vzácnej kostnej dysplázie na Slovensku

Oravcová L¹, Skalická K¹, Pribilincová Z², Tichá L², Podracká L²

¹Genetické laboratórium, Detská klinika LF UK a NÚDCH Bratislava, SK

²Detská klinika LF UK a NÚDCH Bratislava, SK

Úvod: Steelov syndróm je zriedkavé autozómovo recesívne ochorenie postihujúce primárne skeletálny systém. Tento syndróm opísali v roku 1993 Steel et al (Portoriko) u detí s nízkym vzrastom, bilaterálnymi dislokáciami bedrového kĺbu a radiálnej hlavy, fúziou karpálnych kostí, skoliózou a pes cavus. Ďalšími charakteristickými znakmi ochorenia sú faciálna dysmorfia, dlhá oválna tvár, prominujúce čelo, hypertelorizmus, makrocefália, nízko položené uši, brachydaktýlia či poruchy sluchu. Príčinou vzniku ochorenia sú poruchy génu Col27A1 kódujúceho fibrilárny kolagén typu 27 alfa 1 reťazca. **Súbor a metódy:** Identifikáciu kauzálnych variantov a diagnostiku skeletálnych

dysplázií sme realizovali celoexómovým sekvenovaním. **Výsledky:** Na našom pracovisku sme diagnostikovali prvý prípad na Slovensku so Steelovým syndrómom, 8-ročné dievča s miernou kostnou dyspláziou, konštitučne oneskoreným rastom, hypertelorizmom a faciálnou dysmorfiou. U pacientky sme identifikovali prítomnosť dvoch neznámych heterozygotných variantov v géne Col27A1: c.1741C>T, p.(Glu581Lys) a c.2858C>T, p.(Pro953Leu). **Záver:** Diagnostika skeletálnych dysplázií je vzhľadom na variabilitu klinických prejavov náročná. Súčasné možnosti a prístupy sekvenovania novej generácie umožňujú simultánnu analýzu viacerých génov. Zároveň predstavujú kľúčový nástroj pre identifikáciu kauzálneho génu, pre včasnú a jednoznačnú stanovenie diagnózy ako aj pre rodičovské poradenstvo.

Práca bola podporená grantom MZ SR 2018/36-LFUK-10.

A17

Genetické ochorenia kostnej fragility u detí s opakovanými zlomeninami

Skalická K¹, Oravcová L¹, Pribilincová Z², Tichá L², Podracká L²

¹Genetické laboratórium, Detská klinika LF UK a NÚDCH Bratislava, SK

²Detská klinika LF UK a NÚDCH Bratislava, SK

Úvod: Genetické syndrómy asociované s kostnou fragilitou predstavujú rozsiahlu geneticky a klinicky heterogénnu skupinu ochorení s nástupom prejavov v detskom veku. Najčastejším ochorením je osteogenesis imperfecta. Stredná forma tohto ochorenia vykazuje výrazný fenotypový prekryv s inými ochoreniami kostnej fragility čo komplikuje stanovenie diagnózy. Diferenciálna diagnostika je značne uľahčená metódami sekvenovania novej generácie, čo umožňuje v jednej analýze vyšetriť celú skupinu génov prípadne všetky gény ľudského genómu. **Cieľom** našej práce bolo stanoviť genetickú etiológiu kostnej fragility u detských pacientov použitím uvedených metód. **Metódy:** Exómové sekvenovanie sme uskutočnili u 16 detských pacientov s významnou históriou opakovaných zlomenín avšak bez potvrdenej genetickej etiológie. Analýza dát zahŕňala vyšetrenie génov asociovaných so vznikom osteogenesis imperfecta a iných ochorení kostnej fragility, ako aj génov vedúcich k poruche kostí na rôznych úrovniach ich vývoja, metabolizmu a remodelácie. **Výsledky:** Kauzálne genetické mutácie sme identifikovali u 7 zo 16 detských pacientov. V 3 prípadoch sa jednalo o známe patogénne mutácie v géne LRP5, ktoré vedú k vzniku juvenilnej formy primárnej osteoporózy. U 2 pacientov sme identifikovali potenciálne kauzálne varianty v géne COL5A1, ktorý je asociovaný so vznikom Ehlersovho-Danlosovho syndrómu. V dvoch prípadoch sme potvrdili mutácie v génoch COMP a CA2, ktorých poruchy vedú k vzniku mnohopočetnej epifyzeálnej dysplázie a osteopetrózy. **Záver:** Výsledky našej práce jasne potvrdili využiteľnosť metód sekvenovania novej generácie v diferenciálnej diagnostike ochorení kostnej fragility u detských pacientov.

Práca bola podporená grantom MZ SR 2018/36-LFUK-10.

LIEČBA OSTEOPORÓZY

A18

Atypické fraktury femuru – čo je nového ?

Franeková L

Interní klinika – revmatologická a osteologická ambulance ÚVN, Praha, CZ

Atypická fraktúra femuru (AFF) je definovaná ako atraumatická alebo nízkozátěžová, lokalizovaná medzi subtrochanterickou a suprakondylárnou oblasťou femuru, s charakteristickými klinickými a radiologickými rysy. Najčastejšie je jej výskyt zmiňovaný v súvislosti s dlhodobou liečbou bisfosfonátmi a denosumabem, častejšie sa vyskytujú i pri

léčbě glukokortikoidy a inhibitory protonové pumpy. Riziko zvyšuje i geometrie končetiny, nedostatečná saturace kalciumem, věk pod 70 let a osteopenie v krčku femuru. Nově se ukazuje vyšší výskyt AFF u diabetiků 1. typu. Zkoumají se i genetické rizikové faktory zejména u osob po AFF, které nebyly vystaveny antiresorpční léčbě. Určení atypické fraktury femuru se stále řídí revidovanými kritérii ASBMR z roku 2013. Hodnocením specifity jednotlivých radiologických kritérií se ukázal jako klíčový transverzální průběh zlomeniny laterálního kortexu. Další průběh lomné linie by měl být transverzální nebo šikmý. Pro diagnózu AFF byly vyloučeny periprotetické, patologické a traumatické fraktury. Za 6leté období od publikace těchto kritérií se v literatuře objevují výhrady k jejich nepřesné definici. Není totiž jednoznačné, co je šikmá zlomenina. Většinou je považován úhel lomné linie do 30 stupňů, ale někteří autoři považují sklon šikmé zlomeniny až do 60 stupňů. Jedním z typických rysů AFF je zesílení laterální kortikální vrstvy, které předchází vzniku linie projasnění a lomné linie. Radiologové požadují doplnění, že fraktura vzniká obvykle v místě největšího zesílení kortikalis. Zejména od r. 2015 poukazují ortopedická pracoviště na existenci periprotetických zlomenin, které mají charakteristiky a splňovaly by ASBMR kritéria pro atypickou zlomeninu femuru a rovněž se častěji vyskytují u pacientů užívajících bisfosfonáty. Prevalence těchto typů zlomenin mezi všemi periprotetickými zlomeninami se pohybuje dle 2 retrospektivních studií mezi 8–10 %. S délkou užívání bisfosfonátů se riziko těchto atypických periprotetických zlomenin zvyšuje. Objevily se i případy současného postižení druhostranného femuru inkompletní či kompletní atypickou frakturou. Presentujeme kazuistiku pacientky s postmenopauzální osteoporózou na dlouhodobé přerušované antiresorpční léčbě, která prodělala nízkozátěžovou spirální zlomeninu levého femuru, hodnocenou jako osteoporotickou. Po 2 letech došlo k atypické fraktuře druhostranného femuru s šikmým průběhem splňující ASBMR kritéria. Dodatečným přehodnocením spirální zlomeniny byly zjištěny specifické radiologické rysy atypické fraktury jako transverzální průběh zlomeniny v laterálním kortexu, zesílení kortikalis i hrot („spike“) na mediálním konci fraktury. Pacientka tedy i přes spirální typ zlomeniny splňovala požadovaná 4 z 5 kritérií kritérií pro atypickou frakturu femuru a měla jí být antiresorpční léčba ukončena. **Závěr:** Lze předpokládat další revizi ASBMR kritérií pro určení atypických fraktur femuru, ze kterých již možná nebudou vyloučeny periprotetické zlomeniny.

A19

Pagetova kostní nemoc: klinické doporučení a naše zkušenosti

Zikán V

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha, CZ

Pagetova kostní nemoc (PN) je 2. nejčastější metabolické onemocnění skeletu, které je charakterizované fokálními abnormalitami v kostní remodelaci v jednom nebo více místech skeletu (monoostotické nebo polyostotické postižení). Nejčastěji je zasažena pánev, páteř, stehenní kost, tibie a lebka. Riziko rozvoje PN se zvyšuje s věkem (nad 50 let) a častěji jsou postiženi muži. Výskyt PN má významnou geografickou variabilitu a může mít genetické pozadí. Klinický obraz je variabilní. Typicky je zvýšená aktivita ALP a charakteristický je RTG-nález. O rozsahu a aktivitě PN nejlépe informuje kostní scintigrafie. Kyselina zoledronová se doporučuje jako léčba 1. volby. Cílem sdělení je zhodnocení možností současné diagnostiky a léčby PN a prezentace vlastních zkušeností s touto nemocí.

A20

Léky indukovaná osteoporóza

Vyskočil V

Osteocentrum LF UK a FN Plzeň, CZ

Sekundární osteoporóza může mít celou řadu příčin, kromě chronických onemocnění jde i o léky vyvolanou osteoporózu, která může být způsobena jednak zvýšenou ztrátou kostní hmoty, nebo poškozením mikroarchitektoniky kosti, či jiným zásahem do cyklu osteoklastogeneze. Autor srovnává ztrátu kostní hmoty u postmenopauzálních žen, při časně menopauze, při androgen deprivaci terapií a také u léčby antagonisty GnRH. Nejčastější příčinou

kostní ztráty je glukokortikoidy indukovaná osteoporóza, ztráta při léčbě inhibitory aromatázy, antagonisty GnRH, antiepileptiky a antidepresivy. U SSRI je riziko srovnatelné s užíváním perorálních glukokortikoidů, jiným mechanismem působí benzodiazepinové deriváty. V další části jsou rozebrána rizika spojená s užitím ostatních imunosupresiv, hormonů štítné žlázy, glitazonů, antikoagulancií, kalcineurinových inhibitorů a také nejvíce rozšířených léků – inhibitorů protonové pumpy (IPP). U IPP je kromě zvýšení rizika zlomenin uvažován i jejich negativní efekt na vstřebávání ostatních léků včetně prohlubování negativního efektu bisfosfonátů i snižování absorpce vápníku ve střevě. Nárůst rizika zlomenin je potvrzován i u Crohnovy choroby, které je vyšší než u ulcerózní kolitidy. Dále jsou zmiňována antikoagulancia a nově se objevuje také riziko v důsledku pádů při nasazení antihypertenzní léčby v prvních dnech užívání. Riziko pádů podpořené poruchou koordinace a snížením svalové síly může být dalším nezávislým rizikovým faktorem pro zlomeninu, zvláště u polymorbidních pacientů. V poslední době se vyčlenily další 2 skupiny léků, a to léky urychlující tukovou degeneraci svalů sarkopenií a léky zvyšující riziko pádů tzv. FRID (fall-risk-increasing drug). Prevalence užití těchto léků u pacientů trpících závratěmi je 40,8 %. Z celkového počtu tvoří asi 39 % psychotropní látky, 37 % antihypertenziva, 8,2 % narkotika. U pacientů starších 50 let užívá 40 % 2 a více léků typu FRID, překvapivě vysoké procento (24 %) je i u mladších. Další skupina léků zvyšuje riziko vzniku nízkotraumatických zlomenin u určitých rizikových skupin. Typickým příkladem jsou tiaزيدová diuretika, která zvyšují riziko zlomenin u Alzheimerovy choroby či u pacientů po iktu nebo obecně zvyšují riziko vertebrálních zlomenin i u zdravé populace nehledě na zvýšení rizika pádů.

A21

Naše zkušenosti s dlouhodobou léčbou denosumabom

Masaryk P, Letkovská A

Národní ústav reumatických chorôb, Piešťany, SK

Denosumab ako monoklonálna protilátka proti RANKL je štandardnou súčasťou liečby osteoporózy. Registračné aj postregistračné štúdie potvrdili jeho účinnosť aj bezpečnosť pri dlhodobom podávaní. Cieľom štúdie bolo preveriť účinnosť a bezpečnosť denosumabu v podmienkach bežnej osteologickej praxe. Od r 2010 bol v Osteocentre NURCH Piešťany denosumab (Prolia) indikovaný u 1195 pacientov a bola podaná prvá injekcia. Liek bol indikovaný v súlade s platnými indikačnými kritériami. Časť pacientov bola následne odovzdaná do starostlivosti rajonných reumatológov, časť pacientov zomrela a časť sa stratila z evidencie. Autori analyzovali súbor 896 pacientov aktuálne liečených k 30. 6. 2020, 842 (94 %) žien a 54 (6 %) mužov. Vek na začiatku podávania bol $66,0 \pm 11,9$ (27–92), trvanie liečby ½ roka – 9 rokov (priemer $4,2 \pm 2,4$). 569 (63,5 %) pacientov bolo už liečených inými liekmi (zväčša bisfosfonáty, raloxifen a teriparatid), 327 (36,7 %) bolo bez predchádzajúcej liečby. U 457 (51 %) pacientov boli pred liečbou prítomné osteoporotické zlomeniny, 439 (49 %) bolo bez zlomenín. Liek bol podávaný v 6-mesačných intervaloch, pacienti dostali písomné upozornenie na najbližšie podanie. Pacientom bola doporučená štandardná dávka kalcia 1 200–1 500 mg a 800 IU vitamínu D pri zohľadnení príjmu v strave. Pacienti boli sledovaní v ročných intervaloch, kedy sa merala kostná denzita DXA-prístrojom HOLOGIC 4500 A Discovery, hodnoty Ca, P v sére a moči, a hodnoty PINP a CTx v sére. Zaznamenával sa výskyt klinických zlomenín v priebehu liečby. V priebehu liečby došlo k signifikantnému zvýšeniu kostnej denzity v meraných lokalitách:

miesto	T-skóre na začiatku priemer (SD)	T-skóre počas liečby priemer (SD)	p
chrbtica	-2,44 (1,11)	-1,85 (1,07)	0,001
krčok	-2,24 (0,74)	-1,99 (0,77)	0,001
total	-1,71 (0,83)	-1,38 (0,84)	0,001

Zvýšenie kostnej denzity signifikantne korelovalo s trvaním liečby ($p = 0,001$). Hodnoty Ca v sére a v moči nesignifikantne poklesli počas liečby. Nezaznamenali sme žiadnu klinicky významnú hypokalcémiu. Signifikantne poklesli markery osteoresorpcie (CTx) aj osteoformácie (P1NP):

miesto	na začiatku priemer (SD)	počas liečby priemer (SD)	p
P1NP (ng/ml)	49,46 (38,05)	27,75 (20,7)	0,001
CTx (ng/ml)	0,61 (0,27)	0,36 (0,23)	0,01

Najväčší pokles sme zaznamenali počas prvého roku liečby, potom hodnoty markerov osteoresorpcie CTx oscillovali okolo dolnej hranice normy, hodnoty PINP nad dolnou hranicou. Počas liečby sme zaznamenali 9 pacientov s novou klinickou zlomeninou (5 predlaktie, 3 stavce, 1 femur) – všetky počas prvého roku liečby. Z vedľajších účinkov bolo najčastejšie prítomné štípanie v mieste vpichu, asi u 19 pacientov artralgie a myalgie. Zaznamenali sme 2 rebound zlomeniny a 1 atypickú zlomeninu femuru. Denosumab sa javí ako veľmi účinná liečebná modalita s minimálnymi vedľajšími účinkami aj pri dlhodobom podávaní.

FLS A PREVENTÍVNE PROGRAMY

A22

Proč a jak zavést Fracture Liaison Services (FLS) do praxe

Pikner R^{1,3}, Němec P², Palička V³, Švagr M⁴, Šanca O², Novák V¹, Rosa J³, Ngo O², Vyskočil V³, Jarkovský J², Horák P³, Májek O²

¹Oddělení klinických laboratoří a kostního metabolismu, Klatovská nemocnice, Klatovy, CZ

²Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS), Praha, CZ

³Společnost pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS), ČLS J. E. Purkyně, Praha, CZ

⁴Ortopedické oddělení Klatovská nemocnice, Klatovy, CZ

Prodělaná osteoporotická zlomenina (OPZ) je hlavním a často jediným klinickým příznakem osteoporózy. Zvyšuje riziko další OPZ o 86 %. OPZ je indikací k léčbě, která snižuje riziko další zlomeniny o 30–70 %. Přesto zhruba 70 % pacientů není do 2 let po OPZ léčeno. Základním problémem je organizace péče. Program FLS (Fracture Liaison Services) je mezinárodní program aktivního vyhledání, diagnostiky a léčby pacientů po prodělané osteoporotické zlomenině. V České republice po několika letech příprav zahajujeme projekt OSTEOP, celonárodní multicentrický FLS pilotní projekt organizovaný ÚZIS a SMOS. Prvně jsme z národního zdravotního registru analyzovali data o zlomeninách proximálního femuru u lidí starších 50 let za roky 2015–2016, celkem to bylo 30 280 zlomenin. Roční mortalita pacientů byla 31,3 % (12,7 % 1.-10. den, 46,9 % 11.-99. den a 40,4 % mezi 91. a 365. dnem). Osteoporotickou léčbu během prvního roku užívalo 4,1 % pacientů (95,9 % treatment gap) a DXA vyšetření absolvovalo do 12 měsíců po zlomenině 3,8 % (96,2 % diagnostic gap). Ze zkušeností s programem FLS v Klatovské nemocnici víme, že počet DXA vyšetření vzroste 10krát (6,6 % vs 66 %) a počet léčených 4krát oproti celorepublikovému průměru (4,1 % vs 17,5 %). FLS se jeví být vhodným nástrojem ke zlepšení počtu vyšetřených a léčených pacientů. Vhodným návodem je projekt International Osteoporosis Foundation (IOF) pod názvem Capture the Fracture® (www.capturethefracture.org). Jde o globální program podporující zavedení FLS do sekundární prevence osteoporotických zlomenin a poskytuje metodický návod (guidelines), evaluaci (Best Practice) a mentorship.

Práce byla podpořena z ESF CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008168.

A23

Prevenia sekundárnych osteoporotických zlomenín

Lacko M, Filip V

Klinika ortopédie a traumatológie pohybového ústrojenstva LF UPJŠ a UNLP, Košice, SK

Osteoporóza svojimi komplikáciami predstavuje závažný medicínsky a socioekonomický problém. Podľa štatistík jedna z dvoch žien a jeden z piatich mužov vo veku nad 50 rokov utrpia počas svojho života osteoporotickú zlomeninu. Mnoho z týchto pacientov zostáva bez následnej dispenzarizácie a liečby osteoporózy. Prvá fraktúra pritom zdvojnásobuje riziko ďalšej fraktúry, ktorá nasleduje zvyčajne do šiestich až ôsmich mesiacov. Celosvetovo postihuje osteoporóza vyše 200 miliónov ľudí. Ročne sa vo svete zaznamená 9 miliónov nových osteoporotických zlomenín. Na Slovensku trpí osteoporózou približne 230 000 ľudí vo veku nad 50 rokov. Každý rok pribudne celkovo asi 40 000 nových fraktúr spôsobených osteoporózou. Z dôvodu starnutia populácie je nutné očakávať zvyšovanie týchto počtov. S cieľom redukcie rizika následných osteoporotických zlomenín bol vo svete vytvorený program „Fracture liaison services“. Jedná sa o proaktívny model vyhľadávania, vyšetrovania, liečby a dispenzarizácie pacientov rizikových pre vznik sekundárnych osteoporotických zlomenín. Predmetom prednášky je prezentácia podstaty tohto programu, jeho implementácie do praxe vo svete, na Slovensku, ako aj na pracovisku autorov prednášky.

A24

Predúrazová antikoagulačná liečba – rizikový faktor pre manažment pacienta so zlomeninou proximálneho femuru

Čellár R, Bereš M, Gharaibeh A, Sokol D

Klinika ortopédie a traumatológie pohybového ústrojenstva LF UPJŠ a UNLP, Košice, SK

Osteoporotické zlomeniny, predovšetkým zlomeniny v oblasti proximálneho femuru vytvárajú závažný medicínsky, ale aj socio-ekonomický problém. Dlhodobá snaha o zlepšovanie výsledkov v liečbe týchto pacientov priniesla vytvorenie štandardných doporučených postupov v starostlivosti a liečbe. Niektoré moderné liečebné postupy v iných medicínskych špecializáciách však paradoxne môžu negatívne vplyvať na našu snahu a predovšetkým na výsledky liečby týchto pacientov. Predmetom tejto prednášky je poukázanie na zvyšujúci sa podiel pacientov, ktorí užívajú dlhodobú antikoagulačnú liečbu v čase vzniku zlomeniny proximálneho femuru, ako aj na negatívny vplyv tejto liečby na manažment takéhoto pacienta. V chronickej antikoagulačnej liečbe sú v súčasnosti používané viaceré skupiny liekov a tiež ich kombinácií. Najčastejšími sú produkty s obsahom klopidogrelu, dipyridamolu, tiklopidínu, kyseliny acetylsalicylovej. V súčasnosti sú už menej často využívané lieky zo skupiny antagonistov vitamínu K. Stále častejšie sa stretávame s pacientami, ktorí používajú lieky zo skupiny NOAK (nové perorálne antikoagulanty). Na porovnaní súborov našich pacientov medzi rokmi 2014 (132 pacientov) a 2019 (177 pacientov) dokumentujeme nárast počtu pacientov s chronickou antikoagulačnou liečbou, predovšetkým s použitím NOAK, a negatívny vplyv užívania týchto liekov na načasovanie operácie a výskyt komplikácií. Vzhľadom k predpokladu ďalšieho nárastu počtu pacientov, ktorí dlhodobo užívajú antikoagulačnú liečbu z rôznych medicínskych indikácií, je potrebné sa na tento nárast pripravovať. Predovšetkým je nevyhnutné pracovať nielen na vytváraní štandardných postupov, ale hlavne na ich dodržiavaní jednotlivými špecialistami, ktorí sa na akútnej starostlivosti o geriatrického pacienta so zlomeninou proximálneho femuru podieľajú.

A25

Perioperačné komplikácie a 30-dňová mortalita po intramedulárnej osteosyntéze zlomeniny proximálneho femuru

Polomský R¹, Tomková S², Ševčík T¹, Totkovič R¹

¹Klinika muskuloskeletálnej a športovej medicíny, Nemocnica Agel, Košice-Šaca, SK

²Interná klinika LF UPJŠ a Nemocnice Agel, Košice-Šaca, SK

V období medzi 05/2019 a 04/2020 bola realizovaná intramedulárna osteosyntéza proximálnym femorálnym klincom AFFIXUS Zimmer Biomet u 25 pacientov so zlomeninou proximálneho femuru. Stredná hodnota času od prijímu do začiatku operačného výkonu bola 13 hodín a stredná doba hospitalizácie na oddelení bola 6 dní. Pacienti boli prepustení v 36 % na oddelenie dlhodobochorých, 24 % do domovov sociálnej starostlivosti, 16 % domov a zvyšní boli preložený na iné oddelenie. Závažná pooperačná anémia s potrebou hemosubstitúcie bola zachytená u 28 % pacientov s podaným priemerným počtom 2 transfúzií. Priemerný maximálny pokles hemoglobínu v celom sledovanom súbore sa rovnal 3,5g/dl. Porucha hojenia rany s nutnosťou antibiotickej liečby sa vyskytla u 2 pacientov, reosteosyntézu pre malpozíciu fragmentov podstúpil 1 pacient a u 1 pacienta bola vykonaná extrakcia klinca pre migráciu materiálu. Medzi ojedinelé komplikácie patrili akútna renálna insuficiencia, tachyarytmia a fibrilácia predsiení s rýchlou odpoveďou komôr. V rámci 30-dňovej mortality bolo úmrtie evidované u 2 pacientov (8 %) vo veku 85 a 88 rokov.

A26

Program sarkopenie ve zlínskému regionu (jako klíč k dlouhodobé samostatnosti)

Novosad P, Hrdý P

Osteologická Akademie Zlín, o.p.s., CZ

Mediekos Ambulance, s.r.o., Zlín, CZ

Sarkopenie je onemocnění svalového aparátu definovaná od roku 2010, resp. revidované definice 2019 skupinou EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in older People). Diagnóza je založena na třech kritériích:

1. pravděpodobná sarkopenie – snížená svalová síla
2. potvrzení diagnózy sarkopenie – snížená svalová kvalita i svalová kvantita
3. těžká sarkopenie je potvrzena těmito dvěma a sníženou fyzickou výkonností

Dosažení této diagnózy je stav velmi nežádoucí. Proto je třeba se starat o stav svalové tkáně mnohem dříve než k této diagnóze dospějeme. Stav svaloviny je rozhodující v otázce dosažení dlouhodobosti při zachování samostatnosti jak při fyzickém pohybu, tak u duševního stavu. Je zcela klíčový při rozvoji chronických chorob, které jsou příčinou dlouhodobé nemocnosti, resp. úmrtí u 72 % pacientů. Velmi četná literatura v tomto směru je zcela přesvědčivá. A svědčí pro to i naše první zkušenosti s programem, který chceme představit. Vzhledem k velké závažnosti této problematiky u pacientů ve vysokém věku jsme vypracovali projekt na řešení uvedeného problému, který v současné době realizujeme. Svalová problematika u starší populace je velmi často spojena s osteoporózou, obezitou (často provázené diabetem, onkologickými chorobami, resp. chorobami srdce). Tato onemocnění, patofyziologicky propojená, se velmi často vyskytují společně. Výrazně snižují kvalitu života. Populace se sice dožívá čím dál vyššího věku, ale s pomocí velmi složité techniky a medikace. To extrémně zvyšuje ekonomické náklady společnosti. Je třeba proto velmi vážně hledat cestu, aby tento problém vyžadoval náklady co nejmenší. Důraz se musí zákonitě položit na prevenci. Smysl moderní medicíny musí směřovat k dlouhodobé samostatnosti jedince. Celospolečenský projekt dlouhodobé samostatnosti v naší zemi zatím neexistuje. Proto jsme v tomto smyslu zahájili preventivní program. Za nezbytnou při tom považujeme koordinaci se státními orgány jak zdravotnickými, tak sociálními. Program se sestává z:

I. Výuková část

Výukové přednášky ve třech úrovních: a) praktičtí lékaři b) ošetrovatelský personál ve zdravotnických zařízeních c) pacienti a jejich rodinní příslušníci.

II. Diagnostická časť – A. screening: Kompletace otázek a odpovědí SarQol (kompletace formuláře zabere cca 10 min, dovoľuje zhodnocení pacientova subjektivního stavu). Vyšetření svalové síly (Hand grip) (M < 30kg / F < 20kg).

III. Diagnostická časť – B. kompletní program: Kompletace otázek a odpovědí SarQol (kompletace formuláře zabere cca 10 min, dovoľuje zhodnocení pacientova subjektivního stavu). Zhodnocení základního laboratorního a klinického nálezu (případně vyšetření interleukinů IL1beta, IL4, IL6, IL10, TNFalpha) a CRP (resp. hs-CRP). Zhodnocení vyšetření saturace O₂. Vyšetření svalové síly (Hand grip) (M < 30kg / F < 20kg) + Rombergův test (doba výdrže v jednotlivých polohách < 10 s + tandemový postoj – výdrž < 10 s – riziko pádu; tandemová chůze po linii pata/špička: > 8 kroků znamená poloviční riziko pádu spojené s věkem. Rychlost chůze (< 1,0m/s), rychlost chůze na 400 m. DEXA (Lunar iDEXA aparát) program Total Body pro sarkopenii – vyšetření. Protokol z vyšetření Lunar iDEXA – Total Body sarkopenia protokol (M < 7,26 kg/m² / F < 5,45kg/m²).

IV. Terapeutická časť: Doporučení rehabilitačního programu – doporučeno 150 min fyzické zátěže týdně, z toho 1/3 izometrická zátěž. Doporučení středomořské diety s hormetickým efektem, s důrazem na přívod syrovátkových bílkovin obohatených o leucin a dávkování vitamínu D. Doporučení data kontrolního vyšetření. Každý pacient obdrží brožuru s výsledky vyšetření a doporučení, která obsahuje i grafické a obrazové materiály s izometrickými cviky ve formě, která je maximálně srozumitelná. Sdělení podává první zkušenosti s tímto programem. Výsledky budou zároveň použity pro jednání se státními orgány o jejich všeobecné zavedení. V současné době je program financován ze soukromých zdrojů.

COVID-19

A27

OSTEOPORÓZA A COVID-19

Smaha J, Jackuliak P, Kužma M, Payer J

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, SK

Počas pandémie COVID-19 je veľmi dôležité, aby sa ľudia s osteoporózou a poruchami metabolizmu vápnika vyvarovali vzniku fraktúr a aby mali zabezpečenú adekvátnu zdravotnú starostlivosť. Osteológovia často musia modifikovať svoj doterajší prístup tak, aby zamedzili šíreniu ochorenia COVID-19 a zároveň naďalej dokázali zabezpečiť optimálny manažment metabolických ochorení skeletu. Neurgentnú starostlivosť je potrebné odložiť na neskôr, pacientov je nutné vyšetrovať distančnou formou prostredníctvom telefonických rozhovorov alebo internetovej komunikácie, vhodné je podporovať tzv. „selfmanažment“ ochorenia. Manažment pacientov na špecifickej antiporotickej liečbe môže byť počas pandémie COVID-19 problematický. Podanie intravenózných bisfosfonátov možno pravdepodobne odložiť aj na viac ako 6–9 mesiacov. Pacienti užívajúci denosumab by mali pokračovať v liečbe, no keď interval podania denosumabu presiahne 7 mesiacov, je nevyhnutné urýchlene zabezpečiť prechod na perorálne bisfosfonáty. Riziko vzniku zlomeniny sa zvyšuje prakticky okamžite po vynechaní liečby. Optimalizácia prísunu vitamínu D môže znížiť riziko akvirácie respiračnej infekcie a zmierniť priebeh vírusového ochorenia. U pacientov s hypoparatyreózou alebo hyperparatyreózou je možné mnohé vyšetrenia a intervencie odložiť na neskôr, mnohí pacienti môžu byť vyšetrovaní distančnou formou.

POSTEROVÁ SEKCIA

P01

Spolupráca reumatologicko-rehabilitačného centra s občianskymi združeniami

Ďurišová E, Rexová E, Rexa P

Reumatologicko-rehabilitačné centrum, Hlohovec

Reumatologicko-rehabilitačné centrum v Hlohovci (RRC) spolupracuje už viac ako 20 rokov s viacerými občianskymi združeniami (občianske združenie Reumatizmus, Liga proti reumatizmu). Cieľom a poslaním OZ je vytvárať podmienky na uspokojovanie záujmov a potrieb svojich členov, ale aj ostatnej verejnosti v oblasti sociálno-ekonomickej podpory zdravia a vzdelávania, pomoci pri vytváraní podmienok na humánno-zdravotnícku činnosť v boji proti chronickej bolesti pri ochoreniach pohybového aparátu, ale i v iných oblastiach spoločenského a kultúrneho života so zameraním na organizovanie vzdelávacích, spoločenských a športových podujatí za účelom upevňovania fyzického i duševného zdravia. Pripomíname niektoré spoločné aktivity RRC a OZ. Napr. počas našej spolupráce s OZ sme vykonali bezplatne 10 534 osteodenzitometrických vyšetrení (typ Dexacare G4) pre pacientov rôzneho veku z celého Slovenska. Organizovali sme kurzy pohybovej liečby pri osteoporóze, kurzy cvičenia pri reumatoidnej artritíde, cvičenia pri bolesti chrbtice tiež pre pacientov z celého Slovenska s nadväznosťou na početné publikácie i ostatnú knihu s CD „Bolesti chrbtice, kĺbov, kostí (špeciálne cvičebné zostavy)“, ktoré mnohí účastníci obdržali bezplatne. Kniha je určená hlavne pacientom, aby sa zrozumiteľnou formou dozvedeli čo najviac o svojom ochorení. Okrem podrobných informácií o ochoreniach pohybového aparátu uvádza i rady o ich komplexnej liečbe vrátane rôznych vyšetrení a cvičení (drobných kĺbov rúk, pliec, kolien a bedier – aj po totálnej endoprotéze), zásady školy chrbta a špeciálne cvičebné zostavy i s nahratým CD (automobilizačná zostava – modif. Mojžišovej, panvové dno – Lúčky, bolesti chrbtice a osteoporóza – podľa Ďurišovej). Je veľmi dôležité pacienta nielen naučiť jednotlivé cviky správne vykonávať, ale ho aj motivovať k trvalej fyzickej aktivite v domácom prostredí. K tomuto prispieva i nahraté CD s jednotlivými cvičebnými zostavami, ktoré sa na uvedených kurzoch pacienti učili. S výrazným ohlasom sa stretlo aj celoslovenské podujatie s medzinárodnou účasťou s názvom „Cvičením a chôdzou proti osteoporóze v každom veku“ počas 20. ročníka „Medzinárodného chodeckého meetingu“ v Hlohovci s prítomnosťou aj olympijského víťaza Mateja Tótha v spojení s Kurzom kinezioterapie pri osteoporóze pre zdravotníkov i laikov. Súčasťou aktivít boli i početné odborné konzultácie, prednášky, publikácie, rozhlasové a televízne relácie. Viaceré z nich boli ocenené v novinárskej súťaži „Krok“.

P02

Asociácia polymorfizmu rs599083 LRP5 génu s antropometrickými a denzitometrickými parametrami u postmenopauzálnych žien so zníženou kostnou denzitou – pilotná štúdia

Mydlárová Blaščáková M¹, Petrejčíková E¹, Zigová M¹, Poráčová J¹, Tomková S², Tomková Z³, Avuková A¹, Hričovská K^{1,2}, Bernasovská J¹, Boroňová I¹, Hudáková R⁴¹Katedra biológie, Fakulta humanitných a prírodných vied, Prešovská univerzita v Prešove, SK²Nemocnica Agel, Košice-Šaca, a.s., Košice, SK³Osteocentrum, s.r.o., Prešov, SK⁴Regionálny úrad verejného zdravotníctva, Spišská Nová Ves, SK

Cieľom štúdie bolo hodnotenie vybraných antropometrických parametrov (telesná hmotnosť, telesná výška, obvod pásu a obvod bokov), denzitometrických parametrov (BMD a T-skóre v oblasti ľavého bedra, stavcov chrbtice L1-L4) a molekulárno-genetická analýza polymorfizmu rs599083 LRP5 génu. **Výskumný súbor** tvorilo 96 postmenopauzálnych žien vo veku 38–86 rokov, rozdelených do osteoporotickej skupiny (OP = 31), osteopénickej skupiny (OPN = 50) a kontrolnej skupiny – norma (NOR = 15) na základe T-skóre. Genomická DNA bola izolovaná z periférnej krvi pomocou komerčného kitu NucleoSpin® Blood Macherey-Nagel podľa štandardného protokolu.

Na genotypovú analýzu bola použitá metóda Real-Time PCR a TaqMan® SNP Genotyping Assay podľa príslušného protokolu. Využitím Studentovho T-testu sme medzi sledovanými skupinami postmenopauálnych žien zistili štatisticky významný rozdiel ($p < 0,001$) v parametroch telesná hmotnosť, BMI, obvod pása, obvod bokov. Pri analýze denzitometrických parametrov sme zistili štatisticky významný rozdiel ($p < 0,001$) vo všetkých sledovaných parametroch medzi sledovanými skupinami žien. Na základe molekulárno-genetickej analýzy polymorfizmu rs599083 LRP5 génu sme zistili, že najnižšie percentuálne zastúpenie v celom súbore mal rizikový genotyp GG, ktorého frekvencia v OP bola 6,45 %, pri OPN 6,0 % a pri NOR 13,33 %. Výpočet miery relatívneho rizika (OR) nepotvrdil možnú asociáciu medzi alelou G a zvyšujúcim sa rizikom vzniku osteoporózy ($p = 0,86$). Naša štúdia prináša prvotné informácie o antropometrických a denzitometrických údajoch a o zastúpení genotypov a alel polymorfizmu rs599083 LRP5 génu v súbore slovenských postmenopauálnych žien.

Práca bola finančne podporená projektom VEGA, č. 1/0461/19.

Výber zo sympózií s podporou farmaceutických spoločností

Odborné sympóziu podoporené edukačným grantom spoločnosti BIOMIN

F01

Suplementácia prírodného vápnika v kombinácii s vitamínmi D₃ a K₂ v manažmente osteoporózy – vlastné výsledky

Payer J¹, Kužma M¹, Killinger Z¹, Šoltéssová-Prnová M², Omelka R³, Oppenbergerová I⁴, Feruszová J⁴

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, SK

²Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie, Centrum experimentálnej medicíny SAV, Bratislava, SK

³Fakulta prírodných vied, Univerzity Konštantína Filozofa v Nitre, SK

⁴BIOMIN, a.s., Cífer, SK

Základom prevencie a liečby osteoporózy je adekvátny prívod kalcia a vitamínu D. Súčasťou preventívneho algoritmu je aj podávanie vitamínu K₂. Keďže príjem týchto vitamínov a minerálov v strave obvykle nie je postačujúci, v klinickej praxi je často potrebná ich suplementácia. Z našich experimentov realizovaných na modeli postmenopauzálnej osteoporózy u ovariektomovaných potkaníc s cieľom porovnať účinky prírodného vápnika (BIO), uhličitanu vápenatého (CaCO₃) v kombinácii s alfa-kalcidolom (D₃), vitamínom K₂ – MK7 (K₂) na kosť vyplýva, že v skupine zvierat liečených s BIO, a v kombinácii BIO + D₃ a BIO + D₃ + K₂ boli BMD a BMC stehrovej kosti signifikantne vyššie v porovnaní s OVX. Na rozdiel od prírodného vápnika, syntetický uhličitan vápenatý, BMC ani BMD preukazne nezvýšil. Potkanice liečené BIO s vitamínom D₃ a K₂ dosiahli najväčší povrch kompaktnnej a špongiózneho kosti a objem kosti v špongióze. Väčší objem špongiózy bol u nich zabezpečený zvýšením počtu trabekúl. Zväčšenie kompaktnnej kosti pri kombinácii BIO + D₃ + K₂ bol zabezpečený apozíciou novej kostnej hmoty v anteriórnej oblasti pri perioste. Pri kombinácii BIO + D₃ + K₂ je kosť intenzívnejšie vaskularizovaná, pevnejšia a odolnejšia. Z výsledkov biochemického a histomorfometrického porovnanie sledovaných liečených skupín môžeme pozitívny vplyv jednotlivých terapeutických kombinácií znázorniť nasledovne: CaCO₃ < BIO < CaCO₃ + D₃ < BIO + D₃ < BIO + D₃ + K₂. Na základe výsledkov získaných z vyššie uvedených experimentov sme sa rozhodli realizovať klinickú štúdiu s názvom Multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne placebo kontrolovaná 52 týždňov trvajúca štúdia na stanovenie účinnosti, adherencie a bezpečnosti liečby prírodným vápnikom – Biomin H[®] 600 mg/deň v kombinácii s vitamínom D₃ 1 000 IU/deň, resp. Biomin H[®] v kombinácii s vitamínmi K₂ 60 µg/deň a D₃ 1 000 IU/deň u postmenopauzálnych žien s novodiagnostikovanou osteopéniou. Primárnym cieľom štúdie je overenie vplyvu liečby jednotlivých ramien klinického skúšania (Biomin H[®] + vitamín D₃, Biomin H[®] + vitamín D₃ + vitamín K₂, placebo + vitamín D₃, placebo + vitamín K₂ + vitamín D₃, resp. placebo + placebo) na kostnú densitu a vybrané parametre kvality kosti a kostného metabolizmu. Hodnotenie kostnej denzity v oblasti chrbtice a femuru, hodnotenie vybraných parametrov kostnej mikroarchitektoniky a hodnotenie markerov kostného metabolizmu. Sekundárnym cieľom štúdie je stanovenie vybraných nových markerov kostného obratu (sklerostínu, DKK-1), stanovenie kalcifikátov v aorte, stanovenie vertebrálnych fraktúr, sledovanie vplyvu liečby na rozvoj sarkopénie a sledovanie vplyvu liečby na klinické fraktúry.

Štúdia bude realizovaná na 200 pacientoch na území Českej a Slovenskej republiky.

Milgamma® N

- regeneruje poškodené nervy¹
- má analgetický účinok¹



Kombinácia NSA s vysokými dávkami vitamínov skupiny B

Synergický analgetický účinok^{2, 3}
Rýchlejší nástup účinku analgetickej liečby⁴



Skrátenie
analgetickej
liečby



Možnosť zníženia dávky NSA na polovicu
pri zachovaní toho istého analgetického účinku^{3, 5}



Zníženie
rizika rozvoja
nežiaducich
účinkov NSA



obsahuje
benfotiamín

Milgamma® N

1 kapsla obsahuje:
40 mg benfotiamínu
90 mg vitamínu B₆
250 µg vitamínu B₁₂

zvyčajné dávkovanie:
1 kapsla 3 – 4-krát denne
vel'kosť balenia: 100, 50, 20 cps.
Vol'nopredajný liek!

Milgamma®

1 tableta obsahuje:
50 mg benfotiamínu
250 µg vitamínu B₁₂

zvyčajné dávkovanie:
1 tableta 3 – 4-krát denne
vel'kosť balenia: 100, 50, 20 tbl.
Vol'nopredajný liek!



obsahuje
benfotiamín

Skrátená informácia o lieku Milgamma® N - Liečivo a lieková forma: benfotiamín 40 mg, pyridoxíniumchlorid 90 mg, kyanokobalamín 0,25 mg v 1 kapsule. **Indikácie:** Zápalové a bolestivé ochorenia nervov, napr. diabetická a alkoholová polyneuropatia, migréna, bolestivé natiiahnutia svalov, bolestivé postihnutie koreňov periférnych nervov, skalenový syndróm, syndróm rameno-ruka, pásový opar (herpes zoster), paréza tvárového nervu. Pri predĺženej rekonvalescencii a v geriatrici. **Dávkovanie:** Ak lekár neurčí inak, užíva sa 1 kapsla 3 – 4-krát denne. V ľahších prípadoch a ak je odpoveď na liečbu obzvlášť dobrá, stačí užívať 1 – 2 kapsuly denne. Kapsula sa má prehltnúť celá po jedle s malým množstvom tekutiny. **Kontraindikácie:** Pri podozrení na precitlivosť na tiamín, benfotiamín, pyridoxíniumchlorid, kyanokobalamín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok Milgamma® N. **Nežiaduce účinky:** Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Milgamma® N. **Osobitné upozornenia:** Milgamma® N môže vyvolať neuropatie, ak sa užíva dlhšie než 6 mesiacov. **Gravidita a laktácia:** Denný príjem vitamínu B₆ do 25 mg je počas tehotenstva a v období laktácie bezpečný. Liek obsahuje 90 mg vitamínu B₆ v 1 kapsule, preto sa nemá podávať počas gravidity a laktácie. **Obsluha vozidiel a strojov:** Milgamma® N nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. **Vel'kosť balenia:** 20, 50, 100 kapsúl. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Registračné číslo:** 86/0671/95-S. **Dátum poslednej revízie textu:** Júl 2014. **Spôsob výdaja:** Voľnopredajný liek.

Skrátená informácia o lieku Milgamma® - Liečivo a lieková forma: benfotiamín 50 mg, kyanokobalamín 0,25 mg v 1 obalenej tablete. **Indikácie:** Ochorenia nervov rôzneho pôvodu, neuropatie a polyneuropatie (diabetická, alkoholová a pod.), neuralgie, neuritidy, pásový opar (herpes zoster), paréza nervi facialis, poškodenie srdcového svalstva následkom nedostatku vitamínu B₁₂, reumatické ťažkosti, bolesť svalov, pri príznakoch nadmerného preťaženia a v rekonvalescencii. **Dávkovanie:** Užíva sa celá (nerozhrýznutá) 1 obalená tableta 3 až 4-krát denne. V ľahších prípadoch ako roborans a v rekonvalescencii stačí užívať 1 – 2 obalené tablety. Obalené tablety sa majú prehltnúť celá po jedle a zapíť malým množstvom tekutiny. **Kontraindikácie:** Pri podozrení na precitlivosť na tiamín, benfotiamín, kyanokobalamín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok Milgamma® a v prípade ilea. **Nežiaduce účinky:** Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Milgamma®. **Osobitné upozornenia:** U pacientov so psoriázou sa liečba Milgamma® má začať len po dôkladnom posúdení prínosu/rizika, pretože kyanokobalamín môže zhoršiť kožné príznaky. **Gravidita a laktácia:** Počas gravidity a laktácie sa odporúča denný príjem vitamínu B₆ (tiamínu) 1,4 až 1,6 mg a kyanokobalamínu 4 µg. Dávka tiamínu môže byť počas gravidity prekročená len vtedy, ak je u pacientky potvrdený deficit tiamínu, keďže bezpečnosť podávania vyšších dávok ako odporúčaných denných dávok nebola doteraz stanovená. Pri kyanokobalamíne sa pri vyššom dávkovaní nedokázal škodlivý účinok. Tiamín a kyanokobalamín prestupujú do materského mlieka. **Obsluha vozidiel a strojov:** Milgamma® nemá vplyv na vedenie vozidiel a obsluhu strojov. **Vel'kosť balenia:** 20, 50, 100 obalenej tablety. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Registračné číslo:** 86/0671/95-S. **Dátum poslednej revízie textu:** Júl 2014. **Spôsob výdaja:** Voľnopredajný liek.

Literatúra: 1. SPC Milgamma N cps., www.sukl.sk, 25. 3. 2020 2. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF, Monroy-Maya R, Soto-Ríos M, Carrillo-Alarcón L, Reyes-García G, Fernández-Martínez E: Ect of Diclofenac with B Vitamins on the Treatment of Acute Pain Originated by Lower-Limb Fracture and Surgery. Pain Res Treat. 2012; 2012: 104782. 3. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC et al.: Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in Lumbago: the DOLOR study. Current Medical Research and Opinion, vol. 25, no. 11, pp. 2589–2599, 2009. 4. Medina-Santillán R, Pérez-Flores E, Mateos-García E et al.: A B-vitamin mixture reduces the requirements of diclofenac after tonsillectomy: a double-blind study. Drug Dev 66: 36–39, Res 2006. 5. Beltrán-Montoya JJ, Herreñas-Canedo T, Arzola-Paniagua A, Vadillo-Ortega F, Dueñas-García OF, Rico-Olvera H: A randomized, clinical trial of ketorolac trometamine vs ketorolac trometamine plus complex B vitamins for cesarean delivery analgesia. Saudi J Anaesth. 2012 Jul-Sep; 6(3): 207–212.

Pred predpísaním, odporúčaním lieku si prečítajte, prosím, Súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na www.sukl.sk alebo na adrese:

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG., P. O. BOX 194, 830 00 Bratislava 3, tel. 02/ 44 88 99 20, info@woerwagpharma.sk, www.woerwagpharma.sk



Odborné sympóziu podoporené edukačným grantom spoločnosti WÖRWAG PHARMA

BOLEŠŤ CHRBTÁ – NEUROLÓG VS REUMATOLÓG

F02

Neuropatická bolesť chrbta

Grofik M

Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin, SK

Vertebrogénny algický syndróm je jedným z najčastejších dôvodov pre vyhľadanie zdravotníckej pomoci, či už v ambulanciách praktických lekárov alebo u rôznych špecialistov. Vo väčšine prípadov ide o nešpecifickú, jednoduchú bolesť chrbta, podmienenú akútnym alebo chronickým mechanickým preťažením šľachovo-svalovo-kĺbneho systému osového orgánu. Najčastejšou neurologickou príčinou vertebrogénnych bolestí sú platničkové ochorenia, ktoré sa klinicky manifestujú radikulárnym syndrómom s neuropatickou bolesťou. Značnú časť pacientov s vertebrogénnymi ťažkosťami predstavujú pacienti s chronickou lumbagiou, u ktorých významnou komponentou bolesti je neuropatická bolesť. Neuropatická bolesť na rozdiel od somatickej bolesti má svoje typické klinické charakteristiky a zásadne odlišné terapeutické prístupy. Liečba vertebrogénneho algického syndrómu je komplexná a zahŕňa invazívnu liečbu, systémovú a lokálnu farmakoterapiu a pohybovú edukáciu. V rámci systémovej farmakoterapie sa uprednostňujú nesteroidné analgetiká, keďže okrem analgetického efektu majú aj požadovaný protizápalový účinok. Táto liečba je však limitovaná závažnými gastrointestinálnymi a kardiovaskulárnymi nežiadúcimi účinkami. Vzhľadom k tomu Európska lieková agentúra, ŠUKL a viaceré odborné spoločnosti upozorňujú na potrebu podávať NSA v čo najkratšom čase a najnižších dávkach. Uvedenú požiadavku možno splniť vhodnou adjuvantnou terapiou, najmä kombináciou NSA s vitamínmi skupiny B (B₁, B₆, B₁₂), ktoré zosilnia analgetický efekt NSA a umožnia tak skrátiť dobu liečby a celkovú dávku použitých NSA. Vitamíny skupiny B majú okrem analgetického efektu aj neuroregeneračný účinok, pokiaľ sú podávané dlhodobo a v dostatočne vysokých dávkach. Sú účinné na somatickú aj neuropatickú bolesť a ich adjuvantný analgetický efekt bol preukázaný vo viacerých klinických štúdiách, a to nielen v kombinácii s NSA, ale i s inými analgetikami, vrátane opiátov a tiež v kombinácii s kortikoidmi.

F03

Bolesť chrbta v ambulancii osteológa

Tomková S

Nemocnica Agel, Košice-Šaca, a.s., Košice, SK

V osteologickej ambulancii na Slovensku pracuje reumatológ, ortopéd alebo endokrinológ v rámci svojej špecializácie. Aj keď je osteoporóza považovaná za „ochorenie bez bolesti“, pri manifestnej osteoporóze so zlomeninami stavcov sa samozrejme stretávame u pacientov aj s bolesťou, najmä bolesťou chrbta pri kompresívnych zlomeninách stavcov. Bolesť chrbta patrí k jedným z najčastejších dôvodov návštevy lekára, či už praktického lekára, ortopéda, reumatológa alebo neurológa. Môže byť dôsledkom postihnutia ktorejkoľvek štruktúry tvoriacej anatomickú stavbu chrbtice. Často ju spôsobuje kombinácia viacerých faktorov a diferenciálna diagnostika môže byť zložitá. Založená je hlavne na dôslednej anamnéze, dobrom objektívnom náleze a správnej interpretácii výsledkov laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení. Pri diferenciálnej diagnostike je dôležité, či ide o akútnu bolesť, alebo bolesť chronickú. Zjednodušene môžeme hovoriť pri bolesti chrbta o príčinách neurologických, degeneratívnych, zápalových a odlišiť bolesť pri kompresii stavcov. Klinicky sa osteoporotické kompresívne zlomeniny prejavujú bolesťou

a rozvojom kyfotizácie postihnutého segmentu. Diagnóza je založená na RTG, je dôležité si uvedomiť, že nie stále musí byť denzitometria v pásme osteoporózy. Neoperačná, konzervatívna liečba zahŕňa používanie preparátov ovplyvňujúcich metabolizmus vápnika, pokoj na lôžku, mobilizáciu s korzetom. Chirurgická liečba spočíva v perkutánnej vertebroplastike alebo balónikovej kyfoplastike, patrí do rúk ortopédov, traumatológov, či neurochirugov. Približne u 90 % prípadov sa príčina bolesti chrbta jednoznačne nepozná a po 2–5 dňoch sa stav pacienta začne zlepšovať, po 2–4 týždňoch sa bolesti bez ohľadu na priebeh liečby upravia. Asi u 15 % pacientov bolesť trvá dlhšie a u cca 5 % pacientov prechádza do chronickej bolesti. Chronické bolesti chrbta často začínajú nenápadne a trvajú dlhšie ako 3 mesiace. Ak ide o zápalovú bolesť chrbta, najmä pri spondartritídach patrí do rúk reumatológa a liečba je dlhodobá, využívajú sa protizápalové lieky (NSA, kortikoid), kombinovaná terapia NSA s vysokodávkovanými vitamínmi skupiny B vykazuje výrazne lepší a rýchlejší analgetický efekt, chorobu modifikujúce lieky (DMARDs) konvenčné aj biologiká. Včasná diagnostika a adekvátna liečba dokážu dnes výrazným spôsobom ovplyvniť bolesť chrbta a zlepšiť tak kvalitu života pacientov.

Redakční rada | Redakčná rada

Vedoucí odborný redaktor (předseda redakční rady) | Vedúci odborný redaktor (predseda redakčnej rady)

prof. MUDr. **Juraj Payer**, PhD., MPH, FRCP (V. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a UN Bratislava, Slovensko)

Zástupce vedoucího redaktora | Zástupca vedúceho redaktora

prof. MUDr. **Vladimír Palička**, CSc., dr.h.c. (Osteocentrum Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy a FN Hradec Králové, Česká republika)

Užší redakční rada | Užšia redakčná rada

doc. MUDr. **Zdenko Killinger**, PhD. (V. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a UN Bratislava, Slovensko)
MUDr. **Jan Rosa** (Affidea Praha s.r.o., Praha, Česká republika)

Členové redakční rady | Členovia redakčnej rady

prof. MUDr. **Pavel Horák**, CSc. (Olomouc, Česká republika)
doc. MUDr. **Peter Jackuliak**, PhD., MPH (Bratislava, Slovensko)
MUDr. **Petr Kasalický**, CSc. (Praha, Česká republika)
prof. **Tomaz Kocjan**, MD, PhD. (Ljubljana, Slovinsko)
doc. MUDr. **Martin Kužma**, PhD. (Bratislava, Slovensko)
prof. PharmDr. **Ján Kyselovič**, CSc. (Bratislava, Slovensko)
prof. **Peter Lakatos**, MD, PhD. (Budapest, Maďarsko)
prof. **Roman S. Lorencz**, MD, PhD. (Warszawa, Polsko)

MUDr. **Pavol Masaryk**, CSc. (Piešťany, Slovensko)
MUDr. **Richard Pikner**, Ph.D. (Plzeň, Česká republika)
prof. **Heinrich Resch**, MD (Wien, Rakousko)
MUDr. **Soňa Tomková**, PhD. (Košice, Slovensko)
MUDr. **Peter Vaňuga**, PhD. (Lubochňa, Slovensko)
doc. MUDr. **Václav Vyskočil**, Ph.D. (Plzeň, Česká republika)
doc. MUDr. **Vít Zikán**, Ph.D. (Praha, Česká republika)

©Facta Medica, s.r.o., Brno 2020

Clinical Osteology, časopis pro otázky diagnostiky a léčby metabolických onemocnění skeletu | časopis pre otázky diagnostiky a liečby metabolických ochorení skeletu.

Časopis Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti JEP a Společnosti pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí, o.z., Slovenskej lekárskej spoločnosti.

Časopis Clinical Osteology je kontinuálním pokračováním časopisu Osteologický bulletin vydávaného společností Trios, s.r.o., pod ISSN 1211-3778 (print) od roku 1996 do roku 2017 | **Časopis Clinical Osteology je kontinuálnym pokračovaním časopisu Osteologický bulletin** vydávaného spoločnosťou Trios, s.r.o., pod ISSN 1211-3778 (print) od roku 1996 do roku 2017.

Periodicita: vychází 4krát ročně | vychádza 4-krát ročne | **Registrační značka** | Registračná značka MK ČR: E 23348 | **ISSN** 2571-1326 (print) | **ISSN** 2571-1334 (online) | **Vydavatel** | Vydavateľ: Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, Česká republika, IČO 28298110, tel. +420 737 985 593, mail: fama@fa-ma.cz; www.fa-ma.cz | **Vedoucí** | Vedúci **odborný redaktor:** prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP | **Šéfredaktor:** PhDr. Boris Skalka | **Zodpovědný** | **Zodpovedný redaktor:** PhDr. Eliška Skalková | **Grafické a redakční zpracování** | redakčné spracovanie: Facta Medica, s.r.o. | **Publikační** | **Publikačné jazyky:** anglický | český | slovenský | **Citační zkratka** | Citačná skratka: **Clin Osteol**

Toto číslo vychází dne | vychádza dňa 17. 9. 2020 | **Adresa pro korespondenci** s redakcí | pre korešpondenciu s redakciou (rukopisy, objednávky ap): fama@fa-ma.cz | Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Česká republika

Časopis je indexovaný v:

SCOPUS | **Bibliographia medica Českoslovaca** | **Bibliographia medica Slovaca** | **Seznam recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice**

Editorial Board

Editor-in-Chief (Editor Board Chairman)

Juraj Payer, MD, PhD, MPH, FRCP, Prof. (Faculty of Medicine, Comenius University Bratislava, Slovakia)

Deputy Editor-in-Chief

Vladimír Palička, MD, CSc, dr.h.c., Prof. (Faculty of Medicine, Hradec Králové, Charles University, Czech Republic)

Executive Editorial Board

Zdenko Killinger, MD, PhD, Assoc. Prof. (Faculty of Medicine, Comenius University Bratislava, Slovakia)

Jan Rosa, MD (Affidea Praha Ltd, Prague, Czech Republic)

Members of the Editorial Board

Pavel Horák, MD, CSc, Prof. (Olomouc, Czech Republic)
Peter Jackuliak, MD, PhD, MPH, Assoc. Prof. (Bratislava, Slovakia)
Petr Kasalický, MD, CSc (Prague, Czech Republic)
Tomaz Kocjan, MD, PhD, Prof. (Ljubljana, Slovenia)
Martin Kužma, MD, PhD, Assoc. Prof. (Bratislava, Slovakia)
Ján Kyselovič, PharmDr, CSc, Prof. (Bratislava, Slovakia)
Peter Lakatos, MD, PhD, Prof. (Budapest, Hungary)
Roman S. Lorencz, MD, PhD, Prof. (Warsaw, Poland)

Pavol Masaryk, MD, CSc (Piešťany, Slovakia)
Richard Pikner, MD, PhD (Pilsen, Czech Republic)
Heinrich Resch, MD, Prof. (Vienna, Austria)
Soňa Tomková, MD, PhD (Košice, Slovakia)
Peter Vaňuga, MD, PhD (Lubochňa, Slovakia)
Václav Vyskočil, MD, PhD, Assoc. Prof. (Pilsen, Czech Republic)
Vít Zikán, MD, PhD., Assoc. Prof. (Prague, Czech Republic)

©Facta Medica, Ltd, Brno 2020, Czech Republic

Clinical Osteology, a journal focused on issues in diagnosing and treatment of metabolic bone diseases.

A journal of the Society of Metabolic Bone Diseases of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně, and of the Slovak Society for Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases of the Slovak Medical Association.

The Clinical Osteology journal is a continuation of the Osteological bulletin published by Trios, s.r.o., under ISSN 1211-3778 (print) from 1996 to 2017.

Periodicity: Published four times in a year | **Registration mark** MK ČR: E 23348 | **ISSN** 2571-1326 (print) | **ISSN** 2571-1334 (online) | **Publisher:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, Postcode 612 00 Brno, Czech Republic, Reg. no. 28298110, Telephone +420 737 985 593, E-mail: fama@fa-ma.cz; www.fa-ma.cz | **Medical Editor-in-chief:** Juraj Payer, MD, PhD, MPH, FRCP, Prof | **Editor-in-chief:** Dr. Boris Skalka | **Responsible editor:** Dr. Eliška Skalková | **Graphic layout:** Facta Medica, Ltd. **Abbreviation for citations:** **Clin Osteol**

This issue is published on 17. 9. 2020 | **Address for correspondence** with journal editors (manuscripts, orders etc.): fama@fa-ma.cz | Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Czech Republic

Indexed in:

SCOPUS | **Bibliographia medica Českoslovaca** | **Bibliographia medica Slovaca**

Caltrate® D₃

500 mg/1000 IU
žvýkáčké tablety

500 mg VÁPŇÍKU + 1 000 IU VITAMINU D₃

NEJVYŠŠÍ OBSAH VITAMINU D₃ V JEDNÉ TABLETĚ*

- k prevenci a léčbě deficitu vitamínu D₃ a vápníku u starších osob
- k podávání vitamínu D₃ a vápníku v průběhu léčby osteoporózy



dávkování 1× denně

jednotlivě balené žvýkáčké tablety

pomerančová příchut'

částečná úhrada

malá spoluúčast pacienta**

Zkrácená informace o přípravku: Caltrate D₃.

Složení – léčivá látka: Jedna žvýkáčká tableta obsahuje 500 mg vápníku (ve formě calci carbonas) + 25 mikrogramů colecalciferolu (odpovídá 1000 IU vitamínu D₃). Pomocné látky se známým účinkem: aspartam, sorbitol, isomalt, sacharóza; a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence a léčba deficitu vitamínu D a vápníku u starších osob. Doplnkové podávání vitamínu D a vápníku v průběhu léčby osteoporózy u pacientů, u nichž hrozí riziko deficitu vitamínu D a vápníku. **Dávkování a způsob podání: Dospělí a starší osoby:** Jedna žvýkáčká tableta denně. **V těhotenství se Caltrate D₃ nemůže užívat.** Žvýkáčká tabletu lze užívat kdykoliv, s jídlem i bez jídla (rozžvýkat a spolknout). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na kteroukoli léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hyperkalcémie a hyperkalcémie a nemoci či stavy vedoucí k hyperkalcémii a/nebo hyperkalcérii. Nefrolitiáza. Nefrokalcinóza. Hypervitaminóza D. Těžká porucha funkce ledvin. Vzhledem k vysokému obsahu vitamínu D je použití u dětí i dospívajících kontraindikováno. **Zvláštní upozornění:** Při dlouhodobé léčbě je nutné sledovat hladinu vápníku v séru a měřením sérového kreatininu monitorovat funkci ledvin. Pokud hladina kalcia v moči přesáhne hodnotu 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h), je nutné snížit či ukončit léčbu. Podávat s opatrností u imobilizovaných pacientů, nebo u pacientů trpících sarkoidózou nebo se sníženou funkcí ledvin. Obsahuje aspartam, který je zdrojem fenylalaninu a může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií. Může být škodlivý pro zuby. **Interakce:** Thiazidová diuretika, systémové kortikosteroidy, fenytoin, barbituráty, orlistat, kyselina šťavelová, kyselina fytová, tetracyklin, železo, zinek, stroncium-ranelát, srdeční glykosidy, bisfosfonáty, fluorid sodný levothyroxin, chinolonová antibiotika. **Těhotenství:** Podávání v těhotenství se nedoporučuje. **Kojení:** Přípravek lze používat během kojení. Kalcium a vitamin D přecházejí do mateřského mléka. Toto je třeba brát v úvahu při doplňování vitamínu D u dítěte. **Nežádoucí účinky:** méně časté: hyperkalcémie; vzácné: nauzea, průjem, bolest břicha, zácpa, flatulence, břišní distenze, říhání, zvracení, vyrážka, pruritus, kopřivka, hyperkalcémie, nefrolitiáza; velmi vzácné: milk-alkali syndrom. **Předávkování:** Může vést k hypervitaminóze a hyperkalcémii. Přetrvávající vysoké hladiny vápníku mohou vést k nevratnému poškození ledvin a kalcifikaci měkkých tkání. Léčba hyperkalcémie: Je nutno ukončit léčbu vápníkem a vitamínem D. Dále je třeba ukončit léčbu thiazidovými diuretiky, lithiem, vitamínem A a srdečními glykosidy. Pacientům s poruchou vědomí se musí provést rehydrataci a podle závažnosti hyperkalcémie také izolovanou či kombinovanou léčbu klíčovými diuretiky, bisfosfonáty, kalcitoninem a kortikosteroidy. Musí se monitorovat hladiny elektrolytů v séru, funkce ledvin a diuréza. V závažnějších případech je nutné sledovat EKG a centrální žilní tlak. Extrémní hyperkalcémie může mít za následek kóma a úmrtí. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 90 žvýkáččích tablet. **Datum poslední revize textu:** 25. 4. 2018. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Corporation Austria GmbH, Floridsdorfer Hauptstrasse 1, 1210 Vídeň, Rakousko. **Registrační číslo:** 39/537/16-C. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku.

*Caltrate D₃ má nejvyšší obsah vitamínu D v jedné tabletě v rámci léků obsahujících kombinaci vápníku a vitamínu D₃, které jsou dostupné v ČR.

Viz databáze léčivých přípravků SÚKL po zadání vyhledávacích kritérií ATC skupina „A12AX“ – kombinace vápníku a jiných prvků a kritéria „dostupné“.

**Schválená maximální cena výrobce: 529,17 Kč, orientační prodejní cena: 756,80 Kč. Nezávazná doporučená spotřebitelská cena dle ceníku společnosti GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o. platného k 1. 4. 2020: 484,67 Kč. Nejvyšší možný doplatek pacienta dle MC 279,69 Kč. Orientační výše doplatku dle ceníku společnosti GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o. platného k 1. 4. 2020: 7,56 Kč.

V případě otázek kontaktujte prosím: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, e-mail: cz.info@gsk.com.

Případné nežádoucí účinky prosím hláste na: cz.safety@gsk.com.

Datum vypracování materiálu: 04/2020.