

CLINICAL OSTEOLOGY

VOLUME / ROČNÍK 26 YEAR / ROK 2021

NUMBER / ČÍSLO

2

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

Clinical Osteology

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

ročník 26, rok 2021, číslo 2

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



SOMOK



vydávaný vydavateľstvom Facta Medica



Obsah | Content

personal news | osobné správy | osobní zprávy

Farewell to a scientist, physician, philanthropist, and friend prof. Vladyslav Povoroznyuk |
Posledné zbohom vedcovi, lekárovi, filantropovi a priateľovi prof. Vladyslavovi Povozyukovi |
H. Resch, J. Payer

66

clinical studies | klinické štúdie | klinické studie

Significance and characteristics of selected genes in the pathogenesis of osteoporosis |
Význam a charakteristika vybraných génov v patogenéze osteoporózy |
A. Buriková Avuková, M. Mydlárová Blaščáková, J. Poráčová, S. Tomková, K. Hricová, E. Petrejčíková

68

reviews | prehľadové články | přehledové články

Patofyziológia zmien kvality kostí u obéznych diabetikov | Pathophysiology of bone
quality changes in obese diabetics | M. Fröhlich, P. Jackuliak, J. Smaha, J. Payer

80

Muskuloskeletálne zmeny pri hypotyreóze | Musculoskeletal changes in hypothyroidism |
M. Kyselovič, M. Petričko, M. Kužma, P. Jackuliak, Z. Killinger, J. Payer

89

Intramedulárna reosteosyntéza periprotetických zlomenín distálneho femuru |
Intramedullar reosteosynthesis of distal femoral periprosthetic fractures |

B. Ševcech, S. Vajczíková, B. Šteňo

94

case reports | kazuistiky

Atraumatické heterotopické osifikáty po respiračnom zlyhaní a prolongovanej mechanickej
ventilácii: kazuistika | Atraumatic heterotopic ossification after pulmonary failure
and prolonged mechanical ventilation: case report |

J. Kl'oc jr, B. Šteňo, J. Kl'oc sr

98

from international literature | zo zahraničnej literatúry | ze zahraniční literatury

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii | Latest research and news
in osteology | E. Šteňová

103



RICHTER GEDEON

Farewell to a scientist, physician, philanthropist, and friend Prof. Vladyslav Povoroznyuk

Posledné zbohom vedcovi, lekárovi, filantropovi a priateľovi prof. Vladyslavovi Povozyukovi



Prof. Dr. Vladyslav Povoroznyuk (*1954), PhD, Professor for Internal Medicine, rheumatologist at Kiev Medical University, head of the Institute of Gerontology, President of the Ukrainian Association of Osteoporosis, sadly passed away on 12 June 2021 after a lengthy period of illness.

He leaves behind not only a wife and daughter who were the center of his world, but a large number of relatives, staff members, and students who were also like a family to him. His door was always open for them and he did everything in his power to support them. Count-

less students completed their PhD studies under his guidance, countless colleagues followed what he had to say in lectures and presentations. He was highly influential, not just in Ukraine but in all the successor states of the Soviet Union, and was consequently a frequent visitor to Russia, Belarus, Uzbekistan, Kazakhstan, and Azerbaijan. I had the privilege of accompanying him on some of these journeys. Prof. Povoroznyuk influenced osteology in Central and Eastern Europe (CEE) like no other; he made it his mission to raise awareness of osteoporosis as widespread disease not just among the scientific, academic community but among all segments of the population. This most recently led his team to conduct mass screenings in the most remote Carpathian villages.



Meeting in Lviv

Friendship Vladyslav with Heinrich

He had an especially close relationship to us, to our association, our country Austria; not only through wide-ranging scientific cooperation, but also as a profound connoisseur of the local football scene, who was famed for his legendary bon mot: *"There are two things in life for which you don't need any language, osteoporosis and football."* For me personally, the collaboration and friendship with Prof. Povoroznyuk was a precious and enriching one, notwithstanding the immensity of the language barrier that separated us. At his side, I had the opportunity to hold lectures in all major Ukrainian cities, but also in Moscow, Yekaterinburg, St. Petersburg, Minsk, and on the Crimea, to meet patients with rare rheumatic disorders, and to exchange knowledge and experiences with local colleagues. Our next destination would have been Almaty. Medicine as if from another world. Whenever we met in the Western world at congresses, we always found time to enjoy each other's company over dinner or go for lunch, be it in the USA, the United Kingdom, Spain, Athens, Florence, or many other major European cities. Every meeting with him resulted in new projects, and here the cooperation with us was very, very important to him. It all began over dinner in 2009 at a CEE meeting in Budapest on a Danube ship and with a discussion about Rapid Wien. The last 2 years were sadly dominated by his illness, but he never lost his zest for life nor his capacity for intellectual, critical thinking.

Friendship Vladyslav with Juraj

I and Vladyslav met for the first time 15 years ago at one of the IOF meetings. Me, wondering about his posters and articles full of new approaches, mostly about vitamin D and bone quality. As a speaker, he attended our annual Bone Academy meeting in Prague dealing with osteoporosis treatment.

Via Heinrich Resch, we found a private way to our friendship and started closer collaboration resulting in an invitation to one of our Slovak-Czech osteoporosis congress in Žilina (2016), where he became an honorary member of our society. His contribution to the development of osteoporosis awareness in Ukraine led us to award him with the honorary medal of Slovak society for osteoporosis and metabolic bone disorders. It was a pleasure and an honour for me to be a guest twice in Ukraine. For the first time in Lviv, me and my colleagues appreciated not only the outstanding quality of the scientific program (among others including speakers such as prof. J. Kanis, N. Binkley and D. Hans) but also the kind and warm hospitality during our stay.

For the second time, in 2019, I was invited to attend one of the last meetings he organized in the beautiful city of Kyiv and spent remarkable time with Vladyslav, his wife and daughter. It was the last time we met in person. Vladyslav and his family were invited to our conference last year in Bratislava, but due to COVID-19 precautions it was not possible to arrange their stay in our country.

In his person, we will miss a great scientist, physician and *friend*. I feel honored to have the privilege to meet him and become his friend.

Rest in peace dear Vladyslav!

We will miss him!

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch¹

Prof. Dr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP²

¹*II. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Vienna, Austria*

²*5th Department of Internal Medicine, Comenius University Faculty of Medicine, University Hospital in Bratislava, Slovakia*

Significance and characteristics of selected genes in the pathogenesis of osteoporosis

Význam a charakteristika vybraných génov v patogenéze osteoporózy

Andrea Buriková Avuková¹, Marta Mydlárová Blaščáková¹, Janka Poráčová¹, Soňa Tomková³, Katarína Hricová^{1,2}, Eva Petrejčíková¹

¹Faculty of Humanities and Natural Science, Department of Biology, University of Prešov, Slovakia

²Department of Internal Medicine, AGEL Hospital Košice-Šaca, a. s., Slovakia

³VthDepartment of Internal Medicine Faculty of Medicine Comenius University and University Hospital Bratislava, Hospital Ružinov, Bratislava, Slovakia

✉ **Mgr. Andrea Buriková Avuková** | andrea.avukova@smail.unipo.sk | www.unipo.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 31. 1. 2021

Accepted | Prijaté po recenzii | Prijato po recenzii 27. 8. 2021

Abstract

Osteoporosis is a complex disease affected not only by environmental factors but also by a strong genetic component. Genetic factors contribute to osteoporosis by affecting not only bone mineral density but also bone size, quality and bone turnover. However, determining the genetic architecture, and in particular the basic genomic and molecular mechanisms of osteoporosis in vivo in humans, is still challenging. In recent years, we have seen progress in research into the genetic background of osteoporosis in connection with the development of modern methods of molecular biology. Scientific research focuses primarily on the identification and characterization of selected polymorphisms of candidate genes, determining bone quality, bone density (BMD) and, last but not least, the risk of fractures. The results of molecular genetic research on osteoporosis significantly contribute / could contribute to the improvement not only of therapeutic and therapeutic procedures, but especially to the introduction of early prevention in personalized medicine.

Keywords: BMD – fracture risk – gene – osteoporosis – polymorphism

Abstrakt

Osteoporóza je komplexné ochorenie ovplyvnené okrem faktorov prostredia aj silnou genetickou zložkou. Genetické faktory prispievajú ku vzniku osteoporózy, tým, že ovplyvňujú nielen kostnú minerálnu hustotu, ale tiež aj veľkosť kosti, jej kvalitu a kostný obrat. Stanovenie genetickej architektúry a najmä základných genómových a molekulárnych mechanizmov osteoporózy in vivo u ľudí, je však stále náročné. V posledných rokoch zaznamenávame pokrok vo výskume genetického pozadia osteoporózy v súvislosti s rozvojom moderných metód molekulárnej biológie. Vedecké výskumy sa zameriavajú predovšetkým na identifikáciu a charakterizáciu vybraných polymorfizmov kandidátnych génov determinujúcich kvalitu kostného tkaniva, úroveň kostnej denzity (BMD) a v neposlednom rade aj riziko fraktúr. Výsledky molekulárno-genetických výskumov osteoporózy významne prispievajú/mohli by prispievať ku skvalitneniu nielen liečebno-terapeutických postupov, ale najmä k zavedeniu včasnej prevencie v personalizovanej medicíne

Kľúčové slová: BMD – gén – osteoporóza – polymorfizmus – riziko zlomenín

Introduction

Osteoporosis is a worldwide disease with a multifactorial etiology. Unlike monogenic diseases, which are usu-

ally caused by mutations in a single gene, osteoporosis is classified as a polygenic disease that is influenced by genetic and environmental factors. Multifactorial dis-

eases are the most common cause of morbidity and mortality in the human population and their incidence is relatively common in the population in connection with many difficult-to-predict pathological conditions [1]. Osteoporosis as a multifactorial and polygenic disease is affected by the interaction of the environment and the so-called genes. Strong and weak effect, as well as interactions between the genes themselves. Studies of monozygotic and dizygotic twins and at-risk families suggest that the influence of genetic factors, the heritability (h^2) of bone mineral density (BMD) is approximately 60–80 %. However, the influence of genetic factors at risk of fractures is reported to be less than 30 %, as the fracture represents a more complex phenotype that is determined not only by bone quality but also by other non-skeletal factors [2]. The remaining 20–40 % of the variability in bone mineral density depends on external factors [3]. Uncontrollable factors leading to osteoporosis include genes and their polymorphisms that affect the phenotype; bone mineral density, bone size, bone macroarchitecture and microarchitecture, bone mineral density (BMD), bone quality, bone metabolic turnover, achievement of PBM, femoral neck geometry, quantitative ultrasound properties of bone [4].

The advent of genomic association studies (GWAS) has made a huge contribution to the study of osteoporosis genetics. Today, the most intensively studied are the *VDR* gene for the vitamin D receptor, the *COL1A1* gene of type 1 collagen and the gene for the estrogen receptor- α (ER α) [5].

Bone fractures are considered to be the most relevant clinical consequences of osteoporosis. The most important determinants of fracture risk include genetic predisposition, aging population, low BMD, female gender, and falls. A positive family history is a risk factor for osteoporosis and fractures. A hip fracture in parents has been included in the FRAX clinical trial algorithm as a risk factor in the last decade. Further findings are based on further genetic studies [6].

To date, association studies of candidate genes for osteoporosis have provided the most information on the relationship of genes to bone variability (bone mineral density, bone quality, and bone metabolism).

Selected candidate genes associated with osteoporosis

Studies of candidate genes focus on the search for genes and their polymorphisms involved in various biological processes of bone physiology of metabolism. In the context of osteoporosis, genes and their polymorphisms encoding many regulators of bone metabolism are being investigated. These regulators include, for example, calcitropic hormones; genes that encode the synthesis, metabolism and receptors of sex hormones, the syn-

thesis of bone matrix proteins; steroid hormones, cytokines, growth factors and their receptors and various local regulators of bone metabolism [7]. These are in particular the vitamin D receptor (*VDR*) gene, the estrogen receptor (*ER*) gene, the type 1 and 2 collagen genes (*COL1A1* and *COL1A2*), the interleukin 1, 6 (*IL1*, *IL6*) gene, *LRP5* (low-density lipoprotein receptor-related protein 5), a gene for transforming growth factor β (*TGF β*). *VDR* was the first gene in 1994 to be analyzed in association studies in relation to osteoporosis. Different gene variants have up to 75 % genetic effect on bone BMD changes. Furthermore, in men with severe juvenile osteoporosis, a mutation in the inactivation of the estrogen receptor- α gene was identified, which determined the significance of this gene for osteoporosis. There are many polymorphisms of candidate genes in relation to osteoporosis and an increased risk of fractures [5]. Table (p. 74ff) shows candidate osteoporosis genes.

Osteoporosis is one of the diseases of civilization, so constant progress in molecular genetic research is important from a therapeutic, diagnostic and economic point of view [8].

RANK/RANKL/OPG system

In the mid-1990s, three signal proteins were discovered in bone metabolism research that play a key role in maintaining bone integrity. These proteins belong to the "superfamily" of tumor necrosis factor (TNF) and together form the RANK/RANKL system/signaling pathway and osteoprotegerin (OPG). Bone mass and bone remodeling are jointly determined by the interaction of both osteoblasts and osteoclasts under the control of these major signaling pathways [9]. The OPG-RANK-RANKL signaling pathway predominantly controls the link between osteoblasts and osteoclast activity [10]. RANK – receptor activator of NF κ B, RANKL – receptors activating NF κ B ligands and OPG – osteoprotegerin after their activation or inhibition could be triggers of many diseases, such as e.g. postmenopausal and glucocorticoid-induced osteoporosis, endocrine diseases, hyperparathyroidism, hypogonadism, chronic inflammatory arthritis, bone marrow transplantation, as well as bone metastases and malignancies [10,11]. This signaling pathway is involved in several physiological and pathological processes, including bone metabolism, mammary gland development, regulation of immune function, tumorigenesis and metastasis of cancer stem cells, thermoregulation, and vascular calcification [12,13].

RANKL (Receptor Activator Nuclear factor KappaB Ligand) is a polypeptide of 317 amino acids. It is a ligand for the RANK signaling receptor (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B) and osteoprotegerin, and is found in the body either as a membrane-bound protein or

as a soluble protein that results from enzymatic cleavage [11,14]. Among other things, it is produced mainly by osteoblasts, it plays an important role in the process of differentiation and activation of osteoclasts. RANKL binds to its signaling receptor RANK (an initiation step in the process of osteoclastogenesis), on the surface of osteoclast precursor cells, leading to the fusion of these cells into multinucleated cells, which then differentiate into mature osteoclasts. RANK is a transmembrane protein that is composed of 616 amino acids. RANK is a receptor for RANKL and is found on mature osteoclast cells and their precursors [11,15]. OPG is an important protein in bone metabolism. OPG is composed of 401 amino acids, was discovered in 1997 as a transporter between the bone, heart and vascular system and provides for the induction of osteoclasts by "competing" with the RANK signaling receptor for RANKL binding. OPG binds RANKL with approximately 500-fold higher affinity than RANK. Thus, OPG prevents RANKL from binding to its RANK receptor, inhibits osteoclastogenesis, and protects bone from osteoclast-mediated excessive resorption [11]. OPG is primarily expressed by stromal cells and bone marrow osteoblasts [9,11]. *OPG* gene polymorphisms are studied in relation to bone mineral density and the development of osteoporosis [16].

The first association study was performed by Langdahl et al, who found a correlation between 163A/G, 245T/G and 1181C/G *OPG* gene polymorphisms and the risk of spinal fractures [17,18]. Mydlárová Blaščáková et al [19] based on molecular-genetic analysis of the A163G *OPG* gene polymorphism found significant differences in genotype frequencies when comparing the control and osteoporotic groups of Slovak postmenopausal women. The authors state that the presence of the G-allele of the investigated polymorphism has a different effect on bone metabolism in two ethnically different groups – Roma and non-Roma [19].

Lipoprotein receptor-related protein 5 (*LRP5*)

The low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (*LRP5* gene) is a gene encoding a low-density transmembrane lipoprotein receptor. It is located on chromosome 11q12–13. It is a member of the LDL receptor family. This gene encodes a 1615 amino acid transmembrane protein and contains 23 exons. In bone, the *LRP5* gene is expressed mainly in osteoblasts on endosteal and trabecular bone surfaces, but not in osteoclasts that do not lead to bone repair. It has been discovered as a key regulator of bone formation and its association with fractures has also been observed [20,21,23].

LRP5 gene is important in regulating the amount of minerals in bone, regulating the proliferation and differ-

entiation of osteoblasts (the cells that make up bone tissue) during bone development, thereby affecting bone density, which gives bones overall strength and reduces the risk of fractures. Therefore, it plays an important role in diseases related to changes in bone density caused by mutations in this gene [22].

Mydlárová Blaščáková et al [24] conducted a study to evaluate selected anthropometric parameters (body weight, body height, waist circumference and hip circumference), densitometric parameters (BMD and T-score in the left hip, vertebrae L1-L4) and molecular genetic analysis of polymorphism rs599083 *LRP5* gene. The research group consisted of 96 postmenopausal women (osteoporotic women 31, osteopenic women 50, control groups 15) aged 38–86 years. Based on molecular genetic analysis of the investigated polymorphism of the rs599083 *LRP5* gene, the authors found that the lowest percentage in the whole group had the risk genotype GG, while calculating the relative risk did not confirm a possible association between the G-allele and increasing risk of osteoporosis [24].

Park et al [25] in their study focused on monitoring the association of ten single nucleotide polymorphisms/SNPs (*ZBTB40* rs6426749, *MEF2C* rs1366594, *ESR1* rs2941740, *TNFRSF11B* rs3134070, *TNFRSF11B* rs2073617, *SOX6* rs711785, *TNFSF11* rs227438, *TNFSF11* rs9594782, *FOXL1* rs10048146 and *LRP5* rs599083) and bone mineral density (BMD). The study involved 494 men and 493 postmenopausal women from Korea. A significant association of the rs599083 *LRP5* gene polymorphism with BMD values in the femoral neck region was demonstrated, but the association of the rs599083 *LRP5* gene polymorphism with BMD in the lumbar spine was not statistically significant [25].

Horváth et al [26] examined 932 Hungarian postmenopausal women in their scientific study (osteoporotic n = 90, osteopenic n = 455, control group n = 344). The authors of this study found a significant association between the SNR rs4988300 of the *LRP5* gene and total hip BMD values in the largest cohort in the largest homogeneous postmenopausal study group to date [26].

Dominant mutations causing loss of function in the *LRP5* protein are among the most common causes of familial exudative vitreoretinopathy (FEVR), with low BMD. Norwitz et al [20] emphasize the possible finding that *LRP5* haploinsufficiency affects BMD in men to a greater extent than in women.

Collagen gene (*COL1A1* and *COL1A2*)

The basic protein in connective tissue – bones and skin – is collagen type 1. Collagen 1 forms a heterotrimer consisting of protein chains $\alpha 1$ and $\alpha 2$, which are respectively encoded by the genes *COL1A1* and *COL1A2*. In type 1 collagen, the

$\alpha 1$ chain synthesizes the *COL1A1* gene and the $\alpha 2$ chain synthesizes the *COL1A2* gene. C-propeptides are important during heterotrimer formation because they are responsible for the correct folding of the chains. Levels of its serum propeptides N and C are thought to be involved in bone matrix synthesis. The *COL1A1* and *COL1A2* genes are one of the major candidate genes for osteoporosis and their polymorphisms have been studied in relation to BMD and osteoporotic fractures [27]. The gene for type 1 collagen (*COL1A1*) is located on chromosome 17 of the long arm (q) – 17q21.33 [28].

The most studied polymorphism of the *COL1A1* gene is the Sp1 polymorphism. This polymorphism binds to the binding site of specific protein 1 and is involved in the regulation of *COL1A1* transcription and bone biochemical processes. It leads to a reduction in bone mass by changing the normal 2 : 1 ratio between the collagen chains $\alpha 1$ and $\alpha 2$, which in turn disrupts bone mineralization and increases the risk of fractures. The polymorphism of the Sp1 *COL1A1* gene is based on the genetic substitution of nitrogenous bases – guanine with thymine. The S-allele corresponds to guanine and the thymine allele, which has a higher binding affinity for the SP1 transcription factor than S. Carriers of the ss genotype have a 2.7 times higher risk of fractures than carriers of the S-allele [29].

Chen et al [30] analyzed risk factors determining the incidence of fractures in postmenopausal Taiwanese women. The research focused on association studies comparing mean values (age, age of onset of menopause, body height, body weight, and BMI) between a group of osteoporotic postmenopausal women (n = 50) and a control group of postmenopausal women (n = 50). They recorded statistical significance in the study results in association with the onset of menopause and height [30].

The significant association of GG, GT genotypes of the rs1107946 polymorphism of the *COL1A1* gene with BMD in the lumbar vertebrae and hip region in the population of postmenopausal Caucasian women was also confirmed by Xie et al [31]. However, in their study, they found no significant correlation between SNS rs1107946 of the *COL1A1* gene and the risk of osteoporotic fractures in the hip, femoral neck and lumbar vertebrae [31], in contrast to Ramirez et al [32], who in their study in Mexican postmenopausal women found an association of this polymorphism rs1107946 *COL1A1* gene (specifically the G-allele) with an increased risk of hip fracture [32]. Yu et al [33] also analyzed the distribution of individual SNP genotypes rs1107946 of the *COL1A1* gene, with no statistically significant difference [33]. Majchrzycki et al [34] conducted a study in Polish postmenopausal women diagnosed with osteoporosis (n = 90) and osteopenia (n = 90), in which they analyzed two polymorphisms of

the *COL1A1* gene: rs1800012 and rs1107946, but also did not record statistical significance [34].

In the Caucasian population, the Sp1 *COL1A1* gene polymorphism may be important in identifying individuals at risk for osteoporosis and an increased risk of osteoporotic fractures (particularly of the spine) in postmenopausal women. In this group of women, the presence of the SS genotype in the Sp1 polymorphism was found to be associated with decreased BMD in puberty – juvenile idiopathic arthritis [7].

In a study of the interaction of *COL1A1* and *VDR* gene polymorphisms with osteoporotic fractures, the risk haplotype of the baT (BsmI-ApaI-TaqI) *VDR* gene was evaluated in association with the genotype of the ss and Ss *COL1A1* genes. The authors found a significant interaction between the genotypes of the *VDR* and the *COL1A1* gene. In individuals with the SS genotype, the risk of fracture was independent of the *VDR* gene genotype, but in individuals with the ss and Ss genotypes, the co-presence of the baT haplotype was associated with a higher risk of fracture [7].

CER1 gene

Another candidate gene for osteoporosis is the *cerberus 1* gene, referred to as the *CER1* gene. The *CER1* gene, otherwise called *DAND4*, is a protein encoding a cytokine. This cytokine encoded by the *CER1* gene belongs to the group of cysteine genes. The *CER1* gene, together with DAN and DRM/Gremlin, belongs to a group of bone morphogenetic protein (BMP) antagonists that are associated with bone mineral density (BMD), early onset menopause and are important for proper skeletal development and bone turnover in patients with osteoporosis. The *CER1* gene is located on the short arm of chromosome 9 at position 9p22.3 and has described five polymorphisms (rs1494360, rs17289263, rs3747532, rs7022304 and rs74434454) [35,36].

These polymorphisms were investigated by Koromila et al [37], who in their study examined the association of the *CER1* gene in connection with osteoporosis in 300 postmenopausal Greek women (200 osteoporotic and 100 control groups). In the investigated polymorphism of the rs74434454 *CER1* gene, the distribution of genotypes in women diagnosed with osteoporosis was as follows – TT (65.60%), TC (34.40%), CC (0%) and in the control group of postmenopausal women: TT (90.10%), TC (9.90%), CC (0.0). In the group of osteoporotic women with the TT genotype, women had a confirmed risk of spinal fractures and women with the TC genotype are expected to have an increased risk of femoral neck fracture [37].

Koromila et al. 2013 examined the effect of all 5 polymorphisms of the *CER1* gene and examined the correla-

tions between these polymorphisms and BMD, early onset of menopause, and bone turnover markers in 607 Greek women (457 postmenopausal and 150 healthy women). They state that osteoporotic women start menopause 2 years earlier than in the control group of healthy women. In addition, postmenopausal women in the research group who overcame a femoral neck fracture had menopause significantly earlier than healthy control women who did not overcome the fracture. All 5 polymorphisms of the *CER1* gene were significantly associated with BMD, which means that not only homozygotes but also heterozygotes have a significantly higher potential risk of fractures. The increased risk of lumbar fracture is mainly associated with the rs1494360 *CER1* gene polymorphism. For polymorphisms rs7022304 (AA, AG, GG), rs3747535 (CC, CG, GG) of the *CER1* gene, the authors report higher serum values of calcitonin (CT) and parathyroid hormone (PTH) in the group of postmenopausal women with osteoporosis. On the other hand, decreased levels of osteocalcin (OC) and insulin-like growth factor 1 (IGF1). Koromila et al [38] confirmed a statistically significant association between decreased osteocalcin (OC) levels and femoral neck fractures in this study in women diagnosed with osteoporosis. *CER1* gene polymorphisms play an important role in the determination of osteoporosis, and the authors also report a potential predictive role along with bone markers in postmenopausal osteoporotic women [38].

Huang, Ng and You-Qiang [3] examined 1,083 individuals associating the rs3747532 *CER1* gene polymorphism with an increased risk of low BMD and vertebral fractures [3].

Mydlárová Blaščáková et al [39] focused on the determination of the rs74434454 *CER1* gene polymorphism in 101 Slovak postmenopausal women, while they did not record statistical significance in the genotypes of this polymorphism between the osteoporotic and control groups [39].

Gene encoding vitamin D receptor (*VDR*)

The vitamin D receptor (*VDR*) is one of the transcriptional regulatory factors. These factors regulate the proteins that participate in the acquisition of bone mass and the maintenance of bone homeostasis. The vitamin D receptor gene was the first candidate gene to investigate the molecular genetic basis of osteoporosis. *VDR* gene polymorphism may be affected by individual predisposition to OP and response to vitamin D supplementation [7,40].

The human *VDR* gene is located on chromosome 12 (12q12–14) and consists of 14 exons approximately 75 kb in size. Even a small modification in the gene can affect the structure and functional activity of the receptor. Common

single nucleotide variations (SNVs) in the *VDR* gene may be associated with various biological responses to vitamin D – *VDR* Apal (rs7975232, c.1025–49C>A), BsmI (rs1544410, 1024 + 443C>T) and TaqI (rs731236, c.1056A>G). Scientific studies indicate a significant association (up to 75 %) of the third region polymorphism in the *VDR* gene with BMD. Mutations in the *VDR* gene cause recessive inherited disease with severe hypophosphatemia and bone ossification disorder with rickets, hypocalcemia, vitamin D deficiency. *VDR* gene Apal, BsmI and TaqI polymorphisms may be risk factors for rheumatoid arthritis [3,7].

Marozik [40] conducted a study to reveal the effect of Apa gene *VDR* polymorphisms rs7975232, BsmI rs1544410, TaqI rs731236, FokI rs2228570 and Cdx2 rs11568820 with BMD, 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of osteoporosis in 355 osteoporotic and 247 healthy Belarusian women. *VDR* gene polymorphisms rs7975232 A/A, rs1544410 T/T and individual variants rs731236 G/G and their ATG haplotype showed a significant association with an increased risk of osteoporosis (for ATG, OR = 1.8, p = 0.0001) and a decrease in BMD (ATG, –0.09 g/cm², p = 0.0001). Allele A of the rs11568820 polymorphism showed a protective effect on BMD (+ 0.22 g/cm², p = 0.027). The AA genotype of the rs731236 polymorphism was associated with a reduced level of 25 (OH) D. These results emphasize the importance of investigating genetic markers for a personalized medicine strategy [40].

Meta-analyses of 16 studies looking at the effect of the Bsm I *VDR* gene polymorphism with BMD concluded that BMD was 2.5 % lower in the spine and 2.4 % lower in the femoral neck in subjects with BB genotype compared to subjects with genotype bb. These findings suggest that homozygotes with the bb genotype had a statistically higher BMD value than individuals with the Bb/BB genotype [16].

Boroňová et al [41] found in Slovak postmenopausal women that the Fok I and Cdx-2 *VDR* gene polymorphisms are related to osteoporotic fractures [41].

PRDM16 gene

The *PRDM16* gene is located on chromosome 1, position 1p36.3 and contains 17 exons. The full name is PR/SET domain 16, other designations MEL1; KMT8F; LVNC8; PFM13; CMD1LL. The molecular weight of the *PRDM16* protein is 140 kDa. Reciprocal translocation of t (1; 3) (p36; q21) occurs in a subset of myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). This gene is located near the 1p36.3 breakpoint and has been shown to be specifically expressed in t (1:3) (p36, q21)-positive MDS/AML. The protein encoded by this gene is a zinc finger transcription factor and contains an N-terminal PR domain. Translocation leads to overexpression

of a truncated version of this protein, which lacks a PR domain, which may play an important role in the pathogenesis of MDS and AML. Alternatively, spliced transcription variants encoding different isoforms have been described [42]. The *PRDM16* gene is a histone H3K4 methyltransferase on chromatin [43]. It encodes a protein of 1,247 amino acids (AMA). Translocation leads to overexpression of a truncated version of this protein, which lacks a PR domain and may play an important role in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) [44]. *PRDM16* gene is mainly known to regulate the differentiation of brown adipocytes (brown adipose tissue), platelet production, the preservation of nerve and hematopoietic stem cells, and its role in osteogenesis is little known [43,45]. The *PRDM16* gene is required for cardiac development, so loss of gene expression leads to the development of cardiomyopathy of the deletion syndrome 1p36, and changes in gene expression are also related to the development of migraine [44].

Zhou [43] states that the *PRDM16* gene is a transcriptional cofactor that plays a crucial role in the development of brown adipose tissue as well as in the maintenance of adult hematopoietic and neural stem cells in adults [43].

Zeng et al [45] discussed the expression of the *PRDM16* gene in the differentiation of osteoblasts into osteocytes in their study. The authors found that the *PRDM16* gene is a negative regulator of TGF β signaling. This inhibition of the signal, together with the partial suppression of the expression of the *SOST* gene, which is specific for osteocytes, prevents the terminal differentiation of osteoblasts into osteocytes [45].

Estrogen receptor 1 – ESR1 gene

The hormone estrogen is a female sex hormone that plays an important role in maintaining bone mass and regulating skeletal growth. In addition to its direct effect on bone cells, estrogen also has an indirect effect on parathyroid hormone and the active form of vitamin D. These functions are performed by estrogen through a major receptor called the estrogen receptor 1/alpha (ESR1 α), which is secreted in osteoblasts, osteoclasts and chondrocytes. The *ESR1* gene is located on the long arm of chromosome 6 (6q25.1-q25.2) and consists of 8 exons separated by 7 introns (longer than 140 kb). The *ESR1* gene is an important candidate gene for genetic regulation of bone mass, due to its association with bone mineral density values [46,47].

In postmenopausal women, serum estrogen levels are reduced, producing pro-inflammatory cytokines (IL1 and TNF α) in the body, which contribute to increased osteoclast function and consequent bone resorption [46].

Among the most important and most studied polymorphisms of the *ESR1* gene are rs9340799 (Xba I) and rs2234693 (Pvu II) located in intron 1 [47]. Zhu et al [48] report that the Xba I polymorphism in postmenopausal women is associated with lumbar spine BMD. Research shows that the X-allele, unlike the x allele, has a protective effect. Genotype Xx is associated with elevated lumbar spine BMD in the Caucasus population. In women diagnosed with postmenopausal osteoporosis in the femoral neck, they reported higher BMD values associated with genotype XX, in contrast to women with genotype xx. In a study of the Pvu II polymorphism of the *ESR1* gene, they found that women with the Pp genotype had lower lumbar spine BMD values than women with the pp genotype. Zhu et al [48] report that PP and Pp genotypes are associated with decreased BMD in the femoral neck region in both caucasoid and mongoloid populations [48].

A meta-analysis of the association between *ESR1* and BMD genotypes in 5,000 Asian and Caucasian women concluded that homozygotes of genotype XX, Xba I polymorphism (rs9340799) had higher lumbar spine BMD values compared to genotype xx [49].

Mondockova et al [50] conducted a study in Slovak postmenopausal women in which they studied the association of the rs9340799 *ESR1* gene polymorphism with BMD. The results of the study show that individuals with the AA genotype had higher BMD values (especially in the femoral neck and lumbar spine) than in individuals with the AG and GG genotypes [50].

Conclusion

Osteoporosis is currently the most common disease of the musculoskeletal system and represents a serious health and socio-economic problem. Positive family history, increasing average age of the population, female gender, low bone mineral density are important determinants of fracture risk. Scientific studies conducted on twins, family studies, suggest that genetic factors play an important role in regulating bone mineral density and other risk determinants of osteoporotic fractures, such as ultrasound properties of bone, skeletal geometry and bone turnover. Osteoporosis is a polygenic disorder determined by the effects of several genes, each of which has relatively weak effects on bone mass, the risk of fractures. The association studies performed so far with candidate genes associated with osteoporosis have yielded conflicting results. Therefore, the identification of genes and their polymorphisms that contribute to the study of pathogenesis is the subject of further molecular genetic research and is of great importance for public health, clinics and therapeutics. Molecular genetic analysis of osteoporosis is not commonly per-

formed in practice, but these analyzes could contribute to the elucidation of the metabolic processes of this disease, to the improvement of therapeutic therapies and to the early prevention of osteoporosis.

Acknowledgements

This work was supported by the Agency of the Ministry of Education, Science, Research and Sport of the Slovak Republic, the project VEGA no. 1/0461/19 and Grant Agency for Doctoral Students and Young Scientific and Pedagogical Staff of the University of Prešov in Prešov, the project GaPu no. 23/2020.

Table | Major candidate osteoporosis genes. Adapted from [51]

candidate genes	protein	chromosome location
bone matrix proteins		
<i>COL1A1</i>	collagen type I α -1	17q21.33
<i>COL1A2</i>	collagen type I α -2	7q22.1
<i>ITGA1</i>	integrin, α 1	5q11.2
<i>MMP2</i>	matrix metalloproteinase 2	16q13-q21
<i>OCIL</i>	osteoclast inhibitory lectin	12p13
<i>SPARC</i>	osteonectin	5q31.3-q32
miscellaneous		
<i>ADCY10</i>	adenylate cyclase 10	1q24
<i>ALOX15</i>	arachidonate 15-lipoxygenase	17p13.3
<i>ALOX5</i>	arachidonate 5-lipoxygenase	10q11.2
<i>ALPL</i>	alkaline phosphatase	1p36.12
<i>ANXA6</i>	annexin A6	5q32-q34
<i>APC</i>	adenomatous polyposis coli	5q21-q22
<i>ARHGEF3</i>	rho guanine nucleotide exchange factor 3	3p21-p13
<i>BMPR1B</i>	bone morphogenetic protein receptor, type IB	4q22-q24
<i>CA10</i>	carbonic anhydrase X	17q21.33
<i>CA8</i>	carbonic anhydrase VIII	8q11-q12
<i>CALM1</i>	calmodulin 1	14q24-q31
<i>CLCN7</i>	chloride channel 7	16p13
<i>COMT</i>	catechol-O-methyltransferase	22q11.21
<i>CRTAP</i>	cartilage-associated protein	3p22.3
<i>DMP1</i>	dentin matrix acidic phosphoprotein 1	4q21
<i>ENPP1</i>	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1	6q22-q23
<i>FABP3</i>	fatty acid-binding protein 3	1p33-p32
<i>FLNB</i>	filamin β	3p14.3
<i>FLT1</i>	fms-related tyrosine kinase 1	13q12
<i>FOXC2</i>	forkhead box C2	16q22-q24
<i>FZD1</i>	frizzled homolog 1	7q21
<i>FZD6</i>	frizzled homolog 6	8q22.3-q23.1
<i>HMGA2</i>	high mobility group AT-hook 2	12q15
<i>HOXA</i>	homeobox A cluster	7p15-p14
<i>HSD11B1</i>	hydroxysteroid (11- β) dehydrogenase 1	1q32-q41
<i>MDR1</i>	multidrug resistance 1	7q21.1

Table | Major candidate osteoporosis genes. Adapted from [51]

<i>MTHFR</i>	methylenetetrahydrofolate reductase	1p36.3
<i>NFATC1</i>	nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin	18q23
<i>NOG</i>	noggin	17q21-q22
<i>NOS3</i>	endothelial nitric oxidase synthase	7q36
<i>NR1I3</i>	constitutive androstane receptor	1q23.3
<i>P2X 7</i>	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 7	12q24
<i>PBX1</i>	pre-B-cell leukemia homeobox 1	1q23
<i>PIR</i>	pirin	Xp22.2
<i>PLOD</i>	procollagen-lysine 1, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1	1p36.22
<i>PPAR-g</i>	peroxisome proliferator-activated receptor γ	3p25
<i>PTN</i>	pleiotrophin	7q33-q34
<i>RIZ1</i>	retinoblastoma protein-interacting zinc finger protein	1p36.21
<i>ROR2</i>	receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2	9q22
<i>RUNX2</i>	runt-related transcription factor 2	6p21
<i>SFRP1</i>	secreted frizzled-related protein 1	8p12-p11.1
<i>SFRP2</i>	secreted frizzled-related protein 2	4q31.3
<i>SOST</i>	sclerostin	17q11.2
<i>SREBF1</i>	sterol regulatory element binding transcription factor 1	17p11.2
<i>THSD4</i>	thrombospondin, type I, domain containing 4	15q23
<i>THSD7</i>	thrombospondin, type I, domain containing 7A	7p21.3
<i>TIMP2</i>	tissue inhibitor of metalloproteinase 2	17q25
<i>TWIST1</i>	twist homolog 1	7p21.2
<i>WISP3</i>	WNT1 inducible signaling pathway protein 3	6q21
<i>WNT10B</i>	wingless-type MMTV integration site family, member 10B	12q13
<i>WNT3A</i>	wingless-type MMTV integration site family, member 3A	1q42
<i>WNT7B</i>	wingless-type MMTV integration site family, member 7B	22q13
calcitropic hormones and receptors		
<i>AR</i>	androgen receptor	Xq11.2-q12
<i>CASR</i>	calcium-sensing receptor	3q13
<i>CRHR1</i>	corticotropin-releasing hormone receptor 1	17q12-q22
<i>CTR</i>	calcitonin receptor	7q21.3
<i>CYP17A1</i>	steroid 17- α -hydroxylase	10q24.3
<i>CYP19</i>	cytochrome P450, family XIX	10q26
<i>CYP19A1</i>	aromatase	15q21.1
<i>CYP17B1</i>	aryl hydrocarbon hydroxylase	2p21
<i>DBP</i>	vitamin D-binding protein	4q12-q13
<i>ER-a</i>	estrogen receptor-a	6q25.1
<i>ER-b</i>	estrogen receptor-b	14q23.2
<i>ESRRA</i>	estrogen-related receptor α	11q13
<i>GR</i>	glucocorticoid receptor	5q31.3
<i>LHB</i>	luteinizing hormone β polypeptide	19q13.32

Table | Major candidate osteoporosis genes. Adapted from [51]

<i>LHCGR</i>	luteinizing hormone-choriogonadotropin receptor	2p21
<i>PRL</i>	prolactin	6p22.2-p21.3
<i>PTH</i>	parathyroid hormone	11p15.3-p15.1
<i>PTH LH</i>	parathyroid hormone-like hormone	12p12.1-p11.2
<i>PTH R1</i>	parathyroid hormone receptor 1	3p22-p21.1
<i>PTH R2</i>	parathyroid hormone receptor 2	2q33
<i>SHBG</i>	sex hormone-binding globulin	17p13-p12
<i>SRD5A2</i>	steroid-5- α -reductase, α polypeptide 2	2p23
<i>TSHR</i>	thyroid-stimulating hormone receptor	14q31
<i>VDR</i>	vitamin-D receptor	12q13.11
cytokines, growth factors and receptors		
<i>BMP2</i>	bone morphogenetic protein 2	20p12
<i>BMP7</i>	bone morphogenetic protein 7	20q13
<i>CD40</i>	tumor necrosis factor receptor superfamily member 5	20q12-q13.2
<i>CNR2</i>	cannabinoid receptor 2	1p36.11
<i>DKK2</i>	dickkopf homolog 2	4q25
<i>FGFR1</i>	fibroblast growth factor receptor 1	8p11.2-p11.1
<i>FGFR2</i>	fibroblast growth factor receptor 2	10q26
<i>GDF5</i>	growth differentiation factor 5	20q11.2
<i>GHRH</i>	growth hormone-releasing hormone	20q11.2
<i>IGFBP2</i>	insulin-like growth factor binding protein 2	2q33-q34
<i>IL-23</i>	interleukin 23	12q13.2
<i>IL-23R</i>	interleukin 23 receptor	1p31.3
<i>IL-6</i>	interleukin 6	7p21
<i>IL-6R</i>	interleukin 6 receptor	1q21
<i>IL-15</i>	interleukin 15	4q31
<i>LEPR</i>	leptin receptor	1p31
<i>LRP1</i>	low-density lipoprotein receptor-related protein 1	12q13-q14
<i>LRP5</i>	low-density lipoprotein receptor-related protein 5	11q13.4
<i>LRP6</i>	low-density lipoprotein receptor-related protein 6	12p11-p13
<i>LTBP2</i>	latent transforming growth factor β binding protein 2	14q24
<i>MSTN</i>	myostatin	2q32.2
<i>NPY</i>	neuropeptide Y	7p15.1
<i>OPG</i>	osteoprotegerin	8q24
<i>RANK</i>	receptor activator of nuclear factor κ - β	18q22.1
<i>RANKL</i>	receptor activator of nuclear factor κ - β ligand	13q14
<i>TGF-b1</i>	transforming growth factor b-1	19q13.1
<i>TNF-a</i>	tumor necrosis factor a	6p21.3
<i>TNFRSF1B</i>	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1B	1p36.3-p36.2
<i>TNF-β</i>	lymphotoxin α	6p21.3
<i>VEGF</i>	vascular endothelial growth factor A	6p12

References

- Hsu YH, Xu X, Jeong S. Genetic Determinants and Pharmacogenetics of Osteoporosis and Osteoporotic Fracture. (2020). In: Leder B, Wein M (eds). *Osteoporosis. Contemporary Endocrinology*. Humana, Cham. Available from DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-69287-6_25>.
- Yang TL, Shen H, Liu AA et al. A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16: 91–103. Available from DOI: <[10.1038/s41574-019-0282-7](https://doi.org/10.1038/s41574-019-0282-7)>.
- Huang S, Ng GCH, You-Qiang S. *Genetic disorders associated with osteoporosis*. IntechOpen: London 2015. ISBN 978-953-51-7231-4.
- Spáčilová Z, Zrubcová D, Tináková S. Rizikové faktory osteoporózy v slovenskej populácii 40 a viacročných. Katedra ošetrovateľstva, Fakulta sociálnych vied a zdravotníctva, Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre. Available from WWW: <<https://dspace5.zcu.cz/bitstream/11025/35053/1/Sp%C3%A1%C4%8Dilov%C3%A1%20ad..pdf>>.
- Marini F, Masi L, Marucci G et al. Genetics of Osteoporosis. In: Lenzi A, Migliaccio S. *Multidisciplinary Approach to Osteoporosis*. Springer 2018. ISBN 978-3-319-75110-8. Available from WWW: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-75110-8_2>.
- Koromani F, Trajanoska K, Rivadeneira F et al. Recent Advances in the Genetics of Fractures in Osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 337. Available from DOI: <<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00337>>.
- Lenzi A, Migliaccio S. *Multidisciplinary Approach to Osteoporosis*. Springer: Rome (Italy) 2018. ISBN 978-3-319-75108-5.
- Clark GR, Duncan EL. The genetics of osteoporosis. *Brit Med Bull* 2015; 113(1): 73–81. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldu042>>.
- Rivadeneira F, Mäkitie O. Osteoporosis and Bone Mass Disorders: From Gene Pathways to Treatments. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27(5): 262–281. Available from DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.006>>.
- Gažová A et al. Klinický význam komponentov systému RANK/RANKL/OPG u reumatoidnej artritídy. *Clin Osteol* 2018; 23(4): 176–180.
- Infante M, Fabi A, Francesco Cognetti F et al. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38(1). Available from DOI: <[10.1186/s13046-018-1001-2](https://doi.org/10.1186/s13046-018-1001-2)>.
- Sisay M, Mengistu G, Edessa D. The RANK/RANKL/OPG system in tumorigenesis and metastasis of cancer stem cell: potential targets for anticancer therapy. *Oncotargets Ther* 2017; 2017(10): 3801–3810. Available from DOI: <<https://doi.org/10.2147/OTT.S135867>>.
- Coudert AE, de Vernejoul MC, Muraza M et al. Osteopetrosis and its relevance for the discovery of new functions associated with the skeleton. *J Int Endocrinol* 2015; 2015:372156. Available from DOI: <<http://10.1155/2015/372156>>.
- Liu W, Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review). *Mol Med Rep* 2015; 11(5): 3212–3218. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.3152>>.
- Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL – RANK – OPG System in Immunity, Bone and Beyond. *Front Immunol* 2014; 5:511. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00511>>.
- Kumar D, Eng CH. *Genomic medicine: principles and practise*. University Press: Oxford 2015. ISBN 978-0-1998-9602-8.
- Boroňová I, Bernasovská J, Mačeková S et al. TNFRSF11B gene polymorphism, bone mineral density, and fractures in Slovak postmenopausal women. *J Appl Genet* 2015; 56(1): 57–63. Available from DOI: <<https://doi.org/10.1007/s13353-014-0247-4>>.
- Sheng X, Cai G, Gong X et al. Common variants in OPG confer risk to bone mineral density variation and osteoporosis fractures. *Sci Rep* 2017; 7(1): 1739. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-01579-6>>.
- Mydlárová Blaščáková M, Blaščáková L, Poráčová J et al. Relationship between A163G osteoprotegerin gene polymorphism and other osteoporosis parameters in Roma and non-Roma postmenopausal women in eastern Slovakia. *J Clin Lab Anal* 2017; 31(5): e22093. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcla.22093>>.
- Norwitz NG, Mota AS, Misra M et al. LRP5, Bone Density, and Mechanical Stress: A Case Report and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 184. Available from DOI: <<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00184>>.
- Xi Y, Jiang T, Yu J et al. The Investigation of LRP5-Loaded Composite with Sustained Release Behavior and Its Application in Bone Repair. *Int J Polym Sci* 2019; 1–8. Available from DOI: <<https://doi.org/10.1155/2019/1058410>>.
- UniProtKB – O75197 (LRP5_HUMAN). UniProt 2019. Available from WWW: <<https://www.uniprot.org/uniprot/O75197>>.
- LRP5 gene. GeneCards 2021. Available from WWW: <<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LRP5>>.
- Mydlárová Blaščáková M, Petrejčíková E, Zígová M et al. Asociácia polymorfizmu rs599083 LRP5 génu s antropometrickými a denzitometrickými parametrami u postmenopauzálnych žien so zníženou kostnou denzitou – pilotná štúdia. *Clin Osteol* 2020; 25(3): 163–164.
- Park SE, Oh KW, Lee WY et al. Association of osteoporosis susceptibility genes with bone mineral density and bone metabolism related markers in Koreans. *Endocr J* 2014; 61(11): 1069–1078. Available from DOI: <[10.1507/endocrj.ej14-0119](https://doi.org/10.1507/endocrj.ej14-0119)>.
- Horváth P. Strong effect of SNP rs4988300 of the LRP5 gene on bone phenotype of Caucasian postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2016; 34: 79–85 Available from DOI: <<http://10.1007/s00774-014-0645-z>>.
- Sharma U, Carrique L, Vadon-Le Goff S et al. Structural basis of homo- and heterotrimerization of collagen I. *Nat Commun* 2017; 8: 14671. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncomms14671>>.
- U.S. National Library of Medicine. COL1A1 gene – collagen type I alpha 1 chain 2021. Available from WWW: <<https://medlineplus.gov/genetics/gene/col1a1/>>.
- Soibam D, Singh TA, Nandy P et al. Sp1 Binding Site Polymorphism at COL1A1 Gene and Its Relation to Bone Mineral Density for Osteoporosis Risk Factor Among the Sikkimese Men and Women of Northeast India. *Ind J Clin Biochem* 2019; 34: 230–233. Available from DOI: <<https://doi.org/10.1007/s12291-017-0728-4>>.
- Chen FP, Hsu KH, Fu TS et al. Risk factor for first-incident hip fracture in Taiwanese postmenopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016; 55(2): 258–262. Available from DOI: <[10.1016/j.tjog.2015.12.017](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.12.017)>.
- Xie P, Liu B, Zhang L et al. Association of COL1A1 polymorphisms with osteoporosis: A meta analysis of clinical studies. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(9): 14764–14781. Available from WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4658848/>>.
- *32. Falcón-Ramírez E, Hidalgo-Bravo A, Barredo-Prieto BA et al. Association of the COL1A1 gene polymorphisms in Mexican postmenopausal women with fracture or with low bone mineral density at the hip. *Aging Clin Exp Res* 2015; 28(3). Available from DOI: <[10.1007/s40520-015-0449-6](https://doi.org/10.1007/s40520-015-0449-6)>.
- Yu K, Tang J, Dai CQ et al. COL1A1 gene -1997G/T polymorphism and risk of osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015; 14(3): 10991–10998. Available from DOI: <<https://doi.org/10.4238/2015>>.
- Majchrzycki M, Bartkowiak-Wieczorek J, Wolski H et al. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekologia Polska* 2015; 12(86): 907–914. Available from DOI: <<https://doi.org/10.17772/gp/60550>>.
- CER1 gene. Gene Cards 2021. Available from WWW: <<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CER1>>.
- National center for biotechnology information. CER1 cerebri 1, DAN family BMP antagonist [Homo sapiens (human)]. NCBI 2021. Available from WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9350>>.
- Koromila T, Dailiana Z, Samara S et al. Novel Sequence Variations in the CER1 Gene Are Strongly Associated with Low Bone Mineral Den-

- sity and Risk of Osteoporotic Fracture in Postmenopausal Women. *Calcif Tissue Int* 2012; 91(15): 15–23. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-012-9602-9>>.
38. Koromila T, Georgoulas P, Dailiana Z et al. CER1 gene variations associated with bone mineral density, bone markers, and early menopause in postmenopausal women. *Human Genomic* 2013; 7(1): 21. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1479-7364-7-21>>.
39. Mydlářová Blaščáková M, Petrejčíková E, Zigová M et al. Association of CER1 gene single nucleotide polymorphism rs 74434454 with osteoporosis in a cohort of postmenopausal women. VII Šrodkowo Europejski kongres osteoporozy i osteoartrozy 2019; 151–151.
40. Marozik P, Rudenka A, Kobets K et al. Vitamin D Status, Bone Mineral Density, and VDR Gene Polymorphism in a Cohort of Belarusian Postmenopausal Women. *Nutrients* 2021; 13(837). Available from DOI: <<https://doi.org/10.3390/nu13030837>>.
41. Boroňová I, Bernasovská J, Mačeková S et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok I, Cdx-2) and bone mineral density in Slovak postmenopausal women. *Anthropol Anz* 2020; 77(3): 195–203. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1127/anthranz/2020/1048>>.
42. PRDM16 PR/SET domain 16. GeneCards 2019. Available from WWW: <<https://lnk.sk/mpg8>>.
43. Zhou B, Wang J, Lee SY et al. PRDM16 Suppresses MLL1r Leukemia via Intrinsic Histone Methyltransferase Activity. *Mol Cell* 2016; 62(2): 222–236. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2016.03.010>>.
44. Anti-PRDM16 (N-term) antibody produced in rabbi. Merck 2020. Available from WWW: <<https://lnk.sk/m248>>.
45. Zeng HC, Bae Y, Dawson BC et al. MicroRNA miR-23a cluster promotes osteocytic differentiation by regulating TGF- β signalling in osteoblasts. *Nat Commun* 2017; 8: 15000. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncomms15000>>.
46. Martaityte I, Jorde R, Emaus N et al. Bone mineral density is associated with vitamin D related rs6013897 and estrogen receptor polymorphism rs4870044: The Tromsø study. *PLoS One* 2017; 12(3): 1–12. Available from DOI: <[10.1371/journal.pone.0173045](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173045)>.
47. Montazeri-Najafabady N, Dabbaghmanesh MH, Mohammadian Amiri R et al. Influence of Estrogen Receptor Alpha Polymorphism on Bone Mineral Density in Iranian Children. *Hum Hered* 2019; 84(2): 82–89. Available from DOI: <[10.1159/000502230](http://dx.doi.org/10.1159/000502230)>.
48. Zhu H, Jiang J, Wang Q et al. Associations between ER α / β gene polymorphisms and osteoporosis susceptibility and bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2018; 18(11): 1–16. Available from DOI: <[10.1186/s12902-018-0230-x](http://dx.doi.org/10.1186/s12902-018-0230-x)>.
49. Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(5): 723–735. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2008.08.007>>.
50. Mondockovy V, Adamkovicova M, Lukacova M et al. The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women. In: *BMC Med genet* 2018; 19(1): 1–13. Available from DOI: <[10.1186/s12881-018-0684-8](http://dx.doi.org/10.1186/s12881-018-0684-8)>.
51. Xu X, Dong SS, Guo Y et al. Molecular genetic studies of gene identification for osteoporosis. *Endocr Rev* 2010; 31(4): 447–505. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2009-0032>>.



**MEZINÁRODNÍ
KONGRES
ČESKÝCH
A SLOVENSKÝCH
OSTEOLOGŮ**

POZVÁNKA



9. - 11. září 2021

KC ALDIS

HRADEC KRÁLOVÉ

Důležitá data

- 1. 5. 2021** Spuštění on-line registrace
- 1. 7. 2021** Deadline aktivní účasti, abstrakt
- 1. 8. 2021** Deadline zvýhodněné ceny

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK.
Akce bude ohodnocena kredity pro lékaře.



www.osteo2021.cz

Patofyziológia zmien kvality kostí u obéznych diabetikov

Pathophysiology of bone quality changes in obese diabetics

Mária Fröhlich, Peter Jackuliak, Juraj Smaha, Juraj Payer

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

✉ **MUDr. Mária Fröhlich** | frohlich7@uniba.sk | www.unb.cz

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 5. 8. 2021

Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzii 23. 8. 2021

Abstrakt

Diabetes mellitus (DM) a osteoporóza sú na celom svete prevládajúce choroby spojené s významnou prevalenciou, morbiditou a mortalitou. Hlavným cieľom práce je zistiť význam asociácie medzi diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a osteoporózou, ako aj skúmať možný negatívny účinok na kostné tkanivo a zároveň popísať zmeny v mikroarchitektúre kostí. Komplikácie sprevádzajúce diabetes môžu zvyšovať riziko pádov, a tým negatívne ovplyvňovať kostné tkanivo, a samotná liečba DM antidiabetikami a inzulínom môže prispieť k zmene kostného materiálu buď priamym, alebo nepriamym mechanizmom. DM2T často sprevádza obezita, ktorá svoj negatívny účinok sprostredkuje zápalom a uvoľňovaním adipokínov. Skorá detekcia ochorenia je kľúčová v prevencii a liečbe potencionálnych komplikácií zmien kostného tkaniva. Náš článok je rozdelený do 9 oddielov, ktoré sa venujú samotným ochoreniam – diabetes mellitus a osteoporóze, ich klasifikácii, etiopatogenéze, diagnostike a liečbe, a v samostatnej časti sa snažíme zhodnotiť mechanizmus účinku DM2T na kostné tkanivo.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – kostné tkanivo – osteoblasty – osteocyty – osteoklasty – osteoporóza – AGE

Abstract

Diabetes mellitus (DM) and osteoporosis are the predominant diseases worldwide and are associated with significant prevalence, morbidity and mortality. The main goal of this work is to determine the importance of the association between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and osteoporosis, as well as to confirm the possible negative effect on bone tissue and at the same time to prove changes in bone microarchitecture. Complications associated with diabetes may increase the risk of falls and thus adversely affect bone tissue, as well as DM treatment with antidiabetics and insulin alone may contribute to the alteration of bone material by either a direct or indirect mechanism. T2DM is often accompanied by obesity, which mediates its negative effect through inflammation and the release of adipokines. Early detection of the disease is key in the prevention and treatment of potential complications of bone changes. This article is divided into 8 sections, which deal with the diseases of diabetes mellitus and osteoporosis, their classification, etiopathogenesis, diagnosis and treatment. In the next part, we tried to evaluate the mechanism of action of T2DM on bone tissue.

Keywords: bone tissue – diabetes mellitus – osteoblasts – osteocytes – osteoclasts – osteoporosis – AGE

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) patrí medzi civilizačné ochorenia a postihuje vo významnej miere veľkú časť populácie. Ochorenie DM2T je sprevádzané rôznymi komplikáciami, pričom zvýšené riziko osteoporotických zlomenín bolo až nedávno uznané za významnú komplikáciu.

Mechanizmy, ktoré vedú k fragilite kostí u pacientov s DM2T, sú značne rozmanité a zahŕňajú tak priame, ako aj nepriame účinky DM na kosť [1].

Obezita, najmä centrálna obezita, má dôležité dôsledky na morbiditu a zvyšuje riziko rozvoja DM2T. Asociácia medzi množstvom tukovej hmoty a zdravím kostného tka-

niva je tiež obojsmerná [2]. Index telesnej hmotnosti (Body Mass Index – BMI) pozitívne koreluje s kostnou minerálovou hustotou (Bone Mineral Density – BMD) a negatívne s markermi kostného obratu (Bone Turnover Markers – BTM) [3]. Mechanické zaťaženie spôsobené nadmernou hmotnosťou spolu s hyperinzulinémiou majú na kvalitu kosti pozitívny vplyv. Hyperglykémia, zápal a zmena adipokínov v spojitosti s obezitou a inzulínovou rezistenciou však majú na kosť škodlivé účinky [4].

Mikroarchitektúra kostného tkaniva, konkrétnejšie trabekulárna kostná mikroarchitektúra, je jedným z hlavných determinantov pevnosti kostí. Pochopenie účinkov trabekulárnej a kortikálnej kostnej mikroarchitektúry na mechanické vlastnosti kostí je dôležité na pochopenie ich úloh pri ovplyvňovaní krehkosti kostí, najmä v prípadoch, keď je riziko zlomenín vysoké a nezávislé od zmien hustoty kostí. Parametre kostnej mikroarchitektúry možno vyhodnotiť pomocou periférnej kvantitatívnej výpočtovej tomografie s vysokým rozlíšením (High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography – HR-pQCT) [5]. Dirkes et al zistili v trabekulárnej kosti animálneho modelu DM2T nižšiu trabekulárnu frakciu kostného objemu (BV/TV), znížený trabekulárny počet, zníženú hustotu spojenia, ako aj zvýšenú trabekulárnu separáciu [6]. Nedávna štúdia ex vivo na ľudských kadaverózných vzorkách s použitím microCT na hlavici proximálneho femuru nepreukázala žiadnu zmenu kortikálnej pórovitosti medzi pacientmi s DM2T v porovnaní s nediabetickými kontrolami [7].

Framinghamská štúdia preukázala zníženie plochy kortikálneho prierezu a zníženie kortikálnej BMD, ale vyššiu kortikálnu pórovitosť v periférnej tibií u pacientov s DM2T s predchádzajúcou zlomeninou v porovnaní s nediabetickými, ako aj so narastajúcou dĺžkou trvania diabetu (< 5 rokov, 6–10 rokov a > 10 rokov). Štúdia uvádza, že neexistujú žiadne rozdiely v trabekulárnej mikroarchitektúre medzi skupinami s výnimkou zvýšenia tibiálnej Tb.N (Trabecular Number) s dĺžkou trvania diabetu [8].

Zmeny v kostnom matrixe

Kostný matrix alebo základná kostná hmota je kompozitný materiál, ktorý obsahuje minerálnu zložku, ktorá dodáva kosti tvrdosť, a organickú zložku, zloženú predovšetkým z kolagénu typu I, ktorá dodáva kosti pružnosť. Mineralizované kolagénové fibrily sa skladajú z molekúl kolagénu, ktoré sú navzájom zosieťované prostredníctvom špecifických enzýmov, ako sú lyzínhydroxyláza, ktorá katalyzuje hydroxyláciu lyzínu a lyzyloxidáza, ktorá katalyzuje zosieťovanie [9]. Tieto enzymatické sieťovania prispievajú k zlepšeniu pružnosti tkaniva. Naproti tomu neenzymatická glykácia vedúca k produkcii pokročilých glykačných konečných produktov (Advanced Glycation Endproducts – AGE) v organickom matrixe je škod-

livá, pretože vedie k zhoršeniu mechanických vlastností kosti [10,11].

Zmeny buniek kostného tkaniva

V priebehu niekoľkých desaťročí výskum podporil primárnu úlohu inzulínu a inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF1) pri tvorbe kostí [12]. Expresia ich receptorov bola detekovaná v rôznych stupňoch diferenciácie osteoblastov [13,14]. Inzulín a IGF1 využívajú množstvo rovnakých bunkových proteínov na dosiahnutie rôznych bunkových výsledkov. Okrem toho sú schopné vzájomného prepojenia s dvoma hlavnými proosteogénnymi cestami, ako sú signalizácia Wnt (Wingless)/ β -katenín a cesta kostného morfogenetického proteínu 2 (BMP2), ktoré nakoniec regulujú aktivitu Runx2 v osteoblastoch [15]. U pacientov s DM2T je znížená osteogenéza, zatiaľ čo adipogenéza je zvýšená, čo vedie k adipozite kostnej drene v dôsledku zvýšenej signalizácie PPAR γ , ktorá je čiastočne závislá od Wnt. V súlade so suprimovanou signalizáciou Wnt in vitro sa sérové koncentrácie inhibitorov Wnt, sklerostínu a DKK1 u pacientov s DM2T zvyšujú, ako aj sérové hladiny TGF β , ktorý bol taktiež spájaný s rozvojom diabetickej osteopatie [16].

U pacientov s DM2T vysoké hladiny glukózy potláčajú diferenciáciu osteoblastov [17]. Koncentrácie karboxylovaného osteokalcínu v sére sú znížené a sú nepriamo spojené s glykémiou nalačno a inzulínovou rezistenciou. V kostných vzorkách od mužov a žien s DM2T bol zistený znížený objem a znížená hrúbka osteoidu, ako aj povrch osteoblastov. Okrem toho sa zistilo, že markery kostného metabolizmu, ako N-terminálny propeptid prokolagénu typu I a (P1NP) alkalická fosfatáza (ALP), sa u diabetikov s DM2T vyskytujú väčšinou nezmenené alebo znížené [18,19].

Osteocyty sa vzájomne viažu cez kanálky a vytvárajú rozsiahlu sieť, ktorá slúži na výmenu kyslíka a živín [20]. Spojenia umožňujú medzibunkovú komunikáciu medzi navzájom susediacimi osteocytmi, ale aj medzi nimi a osteoblastmi na povrchu kosti. Zabezpečujú prenos jednotlivých chemických a mechanických signálov, a tým aj adaptáciu kostného tkaniva na vonkajšie chemické a mechanické podnety, ktoré sa týmto mechanizmom zúčastňujú na udržiavaní kostnej homeostázy [21,22]. Táto sieť je pri ochorení DM2T narušená, rovnako ako aj pri diétach s vysokým obsahom tukov. Hustota osteocytov sa postupne znižuje a v dôsledku ich zvýšenej apoptózy spôsobenej vysokými hladinami glukózy sa zvýši počet prázdnych lakún, čo následne vedie k narušenej mechanosenzorickej reakcii na oscilačné šmykové napätie [23]. Osteocyty majú dôležitú úlohu v regulácii fosfátovej homeostázy, a to expresiou rastového faktora fibroblastov-23 (FGF23). Tento faktor taktiež ovplyvňuje funkciu endotelových buniek, a tak môže byť zapojený

do progresie aterosklerózy a považuje sa za významný prediktor rizika kardiovaskulárnych chorôb [24].

U pacientov s DM2T je zmenená aktivita **osteoklastov**, čo vedie k poruche remodelácie kostí [25]. Kultivácia buniek podobných osteoklastom, vo vysokej koncentrácii glukózy znižuje expresiu génov špecifických pre osteoklasty vrátane jadrového faktora v aktivovaných T-bunkách, cytoplazmatickej 1, kyslej fosfatázy a receptora spojeného s osteoklastmi [26]. Pri súčasnej kombinácii stavov hyperglykémie a hyperinzulinémie pri kultivácii sa znižuje diferenciácia osteoklastov a génová expresia markerových génov [27]. DM2T je asociovaný s vyšším množstvom nasýtených mastných kyselín, ktoré znižujú osteoklastogenézu, ale zlepšujú prežívanie osteoklastov, a to produkciou makrofágového zápalového proteínu 1 α (Macrophage inflammatory protein – MIP1 α), čo vedie následne k aktivácii NF- κ B [28].

Adipozita kostnej drene a osud mezenchymálnej kmeňovej bunky

V poslednej dobe bol tuk v kostnej dreni uznaný ako endokrinný orgán [29]. Hoci je známe, že vylučovaním adiponektínu ovplyvňuje energetickú homeostázu a remodeláciu kostí, naďalej zostávajú jeho pôvod, funkcia a podrobná charakterizácia do značnej miery nepreskúmané. Štúdie u pacientov s DM2T ukazujú kontroverzné výsledky. Telá stavcov u mužov s DM2T a postmenopauzálnych žien vykazujú vyšší obsah tukového tkaniva kostnej drene (Metabolically Active Tissue – MAT) v porovnaní s kontrolami. MAT koreluje negatívne s minerálnou densitou kostí a pozitívne s viscerálnou adipozitou a hodnotami glykovaného hemoglobínu [30]. Ďalšie 2 štúdie s pacientmi s DM2T však nepreukázali žiadny rozdiel v MAT, v jednej bol MAT asociovaný s glykovaným hemoglobínom, v druhej bol asociovaný so zlomeninami [31,32].

Adipogenéza kostnej drene u pacientov s DM2T je dôsledkom multifaktoriálnych príčin, ako sú zmenená Wnt-signalizácia, modifikovaná expresia adipokínov, rôzne transkripčné faktory a povrchové proteíny, ako aj zvýšená glukózová a inzulínová signalizácia [33]. Vysoké koncentrácie glukózy vedú mezenchymálnu kmeňovú bunku (Mesenchymal Stem Cell – MSC) k preprogramovaniu autokrinnej Wnt-signalizácie, čo vedie k zvýšenej expresii WNT11 a aktivácii proteinkinázy C (PKC), čo vedie k zvýšenej adipogenéze [34]. Wnt5a má aj dôležitú úlohu pri rozhodovaní o osude MSC. Myši s deficitom Wnt5a exprimujú menej LRP5/6, čo vedie k zníženej signalizácii Wnt/ β -katenínu, ktorá následne znižuje osteoblastogenézu a zároveň vedie k zvýšenej adipogenéze [35]. Podobné pro-osteogénne a antiadipogénne účinky boli zistené pre Wnt ligandy Wnt6, Wnt10a a Wnt10b [36]. Blokovanie Wnt-signalizácie vedie k zvýšenej adipozite kostnej drene a k zníženiu kostnej hmoty.

AGE – konečné produkty pokročilej glykácie

Mnohé z chronických komplikácií diabetu vznikajú v dôsledku zlej glykemickej kontroly a akumulácie konečných produktov pokročilej glykácie (AGE). U zdravých jedincov aj u diabetikov vedie nadmerná koncentrácia cirkulujúcej glukózy k neenzymatickej glykácii aminokyselínových zvyškoch plazmatických bielkovín a kolagénových vlákien [37].

Nadmerný oxidačný stres a výrazný nárast reaktívnych kyslíkových produktov (Reactive Oxygen Species – ROS) môžu proteíny poškodiť a stimulovať ich modifikáciu. Zvýšená produkcia oxidovaných lipidov a glukózy, okrem poškodených proteínov, môže viesť k tvorbe AGE. AGE-produkty vznikajú neenzymatickou glykáciou, ktorá je spontánna a ireverzibilná biochemická reakcia, vyskytujúca sa medzi voľnými sacharidmi a karbonylovými zvyškami exponovaných aminokyselín na proteínoch, taktiež známa ako Maillardova reakcia. V prvom kroku reaguje redukujúci cukor s voľnou aminoskupinou za vzniku nestabilnej Schiffovej bázy, ktorá sa potom preskupí za vzniku stabilnejšieho Amadoriho produktu. Posledným krokom v tomto procese je degradácia Amadoriho produktu na stabilnú AGE [38].

Okrem neenzymatickej reakcie glukózy s makromolekulami sa AGE môžu vytvárať aj endogénne prostredníctvom polyolovej dráhy a peroxidácie lipidov. Okrem hyperglykémie a diabetu môžu produkciu AGE vyvolať aj faktory ako starnutie, zápal, zlyhanie obličiek, oxidačný stres, zvýšenie intracelulárneho a extracelulárneho stresu, konzumácia potravín s vysokým obsahom tukov (bohatých na nasýtené mastné kyseliny), tepelne ošetrovaných potravín bohatých na proteíny (lipidy a/alebo sacharidy), fajčenie cigariet a chronická konzumácia alkoholu [39]. Zdá sa, že rovnaké podmienky, ktoré sa zaznamenali pri zvýšení produkcie AGE/RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products), boli hlásené ako rizikové faktory pre osteoporózu a zlomeniny [40].

Nedávno sa uskutočnila štúdia, ktorá skúmala AGE v kostnom tkanive zo vzoriek z krčka stehennej kosti získaných počas chirurgického zákroku na bedrovom kĺbe. V tejto štúdii boli zaznamenané rastúce hladiny AGE v kôre, ale nie v trabekulárnej kosti pacientov s DM2T, napriek významným rozdielom v sérových hladinách pentozidínu alebo celkových AGE medzi skupinami [39]. Hoci autori v tejto štúdii uvádzajú významné korelácie medzi AGE kostí a séra. Tieto výsledky zdôrazňujú, že náhradné metódy nemusia byť dostatočné ako diagnostické nástroje na hodnotenie materiálových vlastností kostí pacientov s DM2T. Hladiny pentozidínu v moči boli však tiež spojené so zvýšenou prevalenciou zlomenín stavcov u pacientov s DM2T a nižším skóre trabekulárnych kostí, ale nie pri kontrolách, čo spolu s mikroštruktural-

nými štúdiami vykazujúcimi zvýšenú pórovitosť naznačuje, že podskupina u pacientov s DM2T môže mať obzvlášť vysoké riziko zlomenín [18].

AGE sa môžu hromadiť v kosti diabetika. Vyhodnotenie výsledkov postmenopauzálnych žien s DM2T ukázalo, že nižší index sily kostného materiálu (Bone Material Strength index – BMSi) koreloval s akumuláciou AGE, meranou autofluorescenciou kože [41]. AGE taktiež interferujú s funkciami osteoblastov a osteoklastov a môžu tiež zhoršovať reakciu osteocytov [10,42,43]. AGE preto majú u pacientov s DM2T veľmi významný vplyv na vlastnosti kostného tkaniva a na remodeláciu kostí [44]. Klinické štúdie naznačujú, že AGE môžu meniť správanie kostných buniek, čo môže následne ovplyvniť aj biomechanické vlastnosti kostí. In vitro štúdie konkrétne poukazujú fakt, že AGE znižujú aktivitu osteoblastov znížením ich adhézie ku kolagénovému matrixu inhibíciou ich proliferácie a diferenciácie a znížením expresie mRNA kľúčových osteoblastických produktov [10]. Štúdie in vitro navyše preukázali, že AGE môžu ovplyvniť aj správanie osteoklastov, aj keď niektoré zistenia sú protichodné. Kým v jednej zo štúdií bola zistená významná inhibícia resorpcie v kostnom tkanive ošetrenej pentosidínom, zatiaľ čo v inej sa zistilo, že v oblastiach kostného tkaniva, ktoré obsahujú vysoké hladiny AGE, bolo čoraz viac resorpcných jamiek [43,45]. In vitro štúdie poukázali aj na to, že akumulácia produktov AGE po inkubácii vzoriek kostí s redukujúcim cukrom vedie k zvýšenému množstvu mikropoškodení v kostiach a pravdepodobne aj k spusteniu apoptózy susedných osteocytov a následne k zmene pórovitosti kostí. Jedna štúdia, ktorá skúmala vplyv glykácie na správanie osteocytov, ukázala, že inkubácia buniek podobných osteocytom s AGE viedla k zvýšenej expresii génu pre sklerostín (SOST) a zníženej expresii RANKL [46]. Účasť signálnej dráhy AGE-RAGE a ligandov RAGE (ako sú HMGB1, S100/kalgranulín proteíny a amyloidový prekursorový proteín) na kostnej remodelácii a účinky cytokínov, ako sú TGFβ a IGF1, na funkciu osteoblastov môžu vysvetliť konečný dôsledok diabetu a diabetických komplikácií na determinantoch pevnosti kostí vrátane kostnej hmoty, zloženia, mikroštruktúry a materiálových vlastností [47].

AGE vo všeobecnosti nielenže indukujú osteoklastogénu upreguláciou mRNA RANKL, ale ovplyvňujú aj osteoblasty, a to potlačením bunkového rastu, podporou apoptózy a potlačením diferenciácie, ktoré zhoršujú mineralizáciu. V ľudských osteoblastoch môžu zvýšiť, alebo znížiť mRNA-expresiu RAGE [40]. AGE v ľudských osteoblastoch zvyšujú expresiu mRNA RANKL a osterix (transkripčné faktory na diferenciáciu osteoblastov), ale znižujú hladiny alkalického fosfatázy a osteokalcínu [48]. Ukázalo sa, že pentosidín nemá žiaden účinok na expresiu osteokalcínu v ľudských osteoblastoch, ovplyv-

ňuje však ich funkciu znížením hladín alkalického fosfatázy a kolagénu 1a [43].

Pokiaľ ide o remodeláciu kostí, zdá sa, že signálna dráha RAGE sa podieľa na regulácii vývoja a aktivity osteoklastov, ale úloha RAGE v osteoblastoch a osteocytoch je menej študovaná. Zdá sa, že RANKL stimuluje expresiu RAGE, ktorá je spojená s diferenciáciou osteoklastov, a vyrazenie RAGE zoslabuje RANKL – sprostredkovanú diferenciáciu osteoklastov [49]. Čo sa týka účinkov RAGE na osteoblasty a osteocyty, uvádza sa, že strata RAGE znížila prírastok femorálnej spongiózneho kosti, zmenila architektúru kosti a bola spojená so zníženou expresiou alkalického fosfatázy, *cola1*, *Runx2* a *osterix* [50].

Nemali by sme podceňovať ani úlohy iných RAGE-ligandov (iných ako AGE) v patofyziológii diabetickej osteopatie. Myeloidné bunky, osteoblasty a osteoklasty môžu vylučovať HMGB1, ktorý je ligandom pre RAGE, Toll-like-receptor (TLR) 2 a TLR4. HMGB1 funguje ako chemotaktické činidlo pre osteoblasty a osteoklasty počas kostnej remodelácie. Apoptické kostné bunky uvoľňujú HMGB1 do kostnej drene a zvyšujú hladiny RANKL, TNFα a IL6 v osteoblastoch a stromálnych bunkách. HMGB1 má taktiež dôležitú úlohu v zápalových reakciách a v procese kostnej remodelácie, a to najmä v resorpcii [51].

Diabetes, viscerálna obezita a inzulínová rezistencia súvisia s nižšími hladinami BTM (P1NP a CTX-I), ktoré sú výsledkom interakcií AGE-RAGE a zníženej novotvorby kostí pri diabete, ale sú v protiklade s faktom, že diabetes zvyšuje aktivitu osteoklastov. Posttranslačná modifikácia kolagénu je rozhodujúca pre jeho stabilitu a má dôležitú úlohu v sile kostí. Zosieťovanie kolagénu sa okrem zlepšovania kvality kostného tkaniva podieľa aj na procese remodelácie ovplyvnením diferenciácie kostných buniek a ich následného správania [52].

Reaktívne formy kyslíka (ROS – Reactive Oxygen Species)

Za zvyčajných okolností sú vnútrobunkové antioxidantné obranné mechanizmy dostatočné na potlačenie oxidačného stresu a jeho účinkov a za nepatologických podmienok je pozitívna rovnováha udržiavaná prostredníctvom niekoľkých mechanizmov [53].

Akumulácia ROS však inhibuje aktivitu osteoblastov downreguláciou osteoblastických génov ERK (extracelulárna signálne regulovaná kináza) – dependentnou cestou. Potlačením génovej expresie a osteoblastickej aktivity je prostredníctvom pomeru RANKL/OPG osteoklastická aktivita taktiež inhibovaná. Tento mechanizmus súťažá so stimuláciou osteoklastov, vyvolanou ROS. Aj keď je potrebné ďalej skúmať, či prevláda stimulácia alebo inhibícia osteoklastov, je pravdepodobné, že rozsah osteoklastickej inhibície by mohol premôcť stimuláciu, a tak brániť resorpcii kostí [54].

Tukové tkanivo a zápal

Tukové tkanivo, ktoré slúži ako zásoba prebytočnej energie, funguje aj ako endokrinný orgán prostredníctvom adipokínov, ako sú leptín a adiponektín. Adipokíny regulujú rôzne procesy v rôznych orgánoch vrátane kostí. Patologické hladiny adipokínov môžu navyše prispievať k hyperglykémii, inzulínovej rezistencii a zápalu. Abnormálna tvorba a sekrécia adipokínov sama osebe môžu priamo alebo nepriamo prispievať ku kostným komplikáciám u pacientov s DM2T. Obézni pacienti s DM2T majú zvýšenie hladín leptínu a pokles hladín adiponektínu [54].

U pacientov s DM2T sú zvýšené sérové hladiny prozápalového cytokínu interleukínu 6 (IL6) a vysoko senzitivného C-reaktívneho proteínu (CRP), čo súvisí so zníženou koncentráciou osteokalcínu [55]. Pri nadváhe a inzulínovej rezistencii sú vysoko zvýšené aj hladiny TNF α a TGF β , čo pri DM2T poukazuje na latentný zápal. Zvyšuje sa aj množstvo nasýtených mastných kyselín, ktoré stimulujú ľudských osteoblastov vysoko zvyšujú expresiu IL6, IL8 a monocytového chemoatraktantového proteínu 1 (MCP1) [56].

Zápal aktivuje imunitnú odpoveď mobilizáciou makrofágov. Zvýšené množstvo tuku v tele a kostnej dreni u pacientov s DM2T priťahuje monocyty zvýšenou expresiou chemokínov, ako sú leukotrién B4, makrofágové zápalové proteíny, faktor inhibície makrofágovej migrácie (MIF) a monocytový chemotaktický proteín 3. V tukových zásobách sa diferencujú na prozápalové M1-makrofágy a ďalej exprimujú prozápalové cytokíny vedúce k akumulácii makrofágov a aktivácii zápalových reakcií. To narúša polarizáciu makrofágov, čo vedie k zníženému prechodu z prozápalových M1 na protizápalové M2-makrofágy, ktoré sú dôležité pre imunologický dohľad, remodelačné funkcie a udržiavanie citlivosti bieleho tukového tkaniva na inzulín [57].

Interleukíny

Interleukíny sa zúčastňujú rôznych fyziologických procesov vrátane imunitných odpovedí, hojenia rán, krvotvorby a remodelácie kostí. Z prozápalových cytokínov boli IL1 a IL6 spojené s regulačnými úlohami pri remodelácii kostí. IL1 účinkuje hlavne ako faktor aktivujúci osteoklasty, ktorý stimuluje aktivitu osteoklastov a osteoklastogenézu. Nie je však jasné, či IL1 vyvoláva tieto účinky priamym, alebo nepriamym mechanizmom [58]. Niektoré klinické štúdie naznačujú, že samotný IL1 nie je schopný priamo stimulovať osteoklastogenézu kvôli nedostatku signálnych dráh IL1 v osteoklastoch. IL1 stimuluje osteoklastogenézu nepriamo prostredníctvom svojich synergických účinkov na osteoklastogenézu vyvolanú RANKL prostredníctvom zvýšenej regulácie RANKL v osteoblastoch [59]. Ďalšie objavy naznačujú,

že expresia RANKL indukovaná IL1 v osteoblastoch je nedostatočná na vyvolanie správnej osteoklastogenézy. Priama aktivácia RANK pomocou IL1, nezávislá od RANKL, je skôr rozhodujúca pre dosiahnutie efektívnej osteoklastogenézy. Podobne ako pri IL1, tak aj pri IL6 existujú protichodné zistenia týkajúce sa jeho účinkov na remodeláciu kostí. Niektoré nálezy naznačujú, že IL6 inhibuje osteoklastogenézu nepriamo prostredníctvom downregulácie RANKL v osteoblastoch alebo blokovaním priamej signalizácie RANK [60]. Ukázalo sa však, že IL6 väčšinou inhibuje osteoblastogenézu a stimuluje osteoklastogenézu spôsobom sprostredkovaným osteoblastmi [61].

Kvôli stimulačným účinkom oboch interleukínov na osteoklasty by zvýšenie hladín IL1 a IL6 viedlo k zvýšeniu kostnej resorpcie, ktorá by sa viac podobala chorobnému profilu osteoporózy. Preto je pravdepodobnejšie, že hladiny oboch interleukínov sú u pacientov s DM znížené. Štúdia, v ktorej boli myšacie makrofágy vystavené vysokým koncentráciám glukózy, preukázala zníženie uvoľňovania IL1 a oslabenú kostnú resorpciu [58]. Podobné pozorovania sa uskutočňovali aj pri IL6, keď hyperglykemické stavy u ľudí znižovali hladiny IL6. Tieto zistenia boli ďalej podporené dôkazmi o zvýšených hladinách IL6 v hypoglykemických podmienkach [62]. Ak vezmeme do úvahy, že IL1 aj IL6 uprednostňujú osteoklastickú aktivitu, ich znížené cirkulujúce hladiny v dôsledku hyperglykémie vedú k zhoršeniu resorpcie kostí.

Tumor nekrotizujúci faktor alfa

Tumor nekrotizujúci faktor alfa (Tumor Necrosis Factor alfa – TNF α) je zápalový cytokín produkovaný počas akútneho zápalu bunkami myeloidnej línie. Je zodpovedný za rad signalizačných mechanizmov v bunke, často podporuje nekrózu a apoptózu a podieľa sa tiež na patogenéze mnohých zápalových chorôb kostí a na vývoji a progresii DM2T [63]. Za fyziologických podmienok TNF α reguluje expresiu RANKL a faktor stimulujúci kolónie makrofágov (M-CSF) v osteoblastoch, ako aj expresiu RANK v osteoklastoch, čím podporuje osteoklastogenézu [64]. TNF α má synergický účinok na osteoklastogenézu indukovanú RANKL prostredníctvom aktivácie TNF α receptora 1 (TNFR1) [65]. Väzba TNF α na TNFR1 a RANKL na RANK iniciuje signálnu kaskádu, ktorá aktivuje NF- κ B a zvyšuje hladinu c-Fos, čo v konečnom dôsledku vedie k expresii a aktivácii nukleárneho faktora aktivovaných cytoplazmatických 1 T-buniek (NFATc1), kľúčového transkripčného faktora pre tvorbu osteoklastov. TNF α vedie v osteoblastoch k potlačeniu ich diferenciácie a pravdepodobne podporuje ich apoptózu. In vitro analýza odhalila, že TNF α downreguluje expresiu špecifických markerov pre osteoblasty vrátane ALP [66]. Účinky sú sprostredkované inhibíciou génov inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF1), RUNX2 a os-

terix (OSX), ktoré sú dôležité pre osteoklastogenézu [54].

Nedávna štúdia preukázala, že TNF α skutočne podporuje autofágiu, ktorá pri vysokých hladinách môže viesť k apoptóze buniek, preto je vysoko pravdepodobné, že TNF α vedie k apoptóze osteoblastov [67].

TNF α má vplyv aj na osteocyty. Významne znižuje mechanicko-senzorickú aktivitu osteocytov, podporuje ich apoptózu a inhibuje produkciu oxidu dusnatého (NO). Znížený NO a apoptóza osteocytov prispievajú k zvýšeniu osteoklastogenézy a pomocou tohto mechanizmu môže TNF α nepriamo stimulovať osteoresorpciu.

Ak vezmeme do úvahy, že niekoľko faktorov, ako sú adipokíny, AGE a STAT3, významne inhibuje osteoklastickú aktivitu, stimulačné účinky TNF α sú pravdepodobne úplne potlačené. Túto teóriu podporujú nízke hladiny markerov kostnej resorpcie u pacientov s DM2T.

C-reaktívny proteín

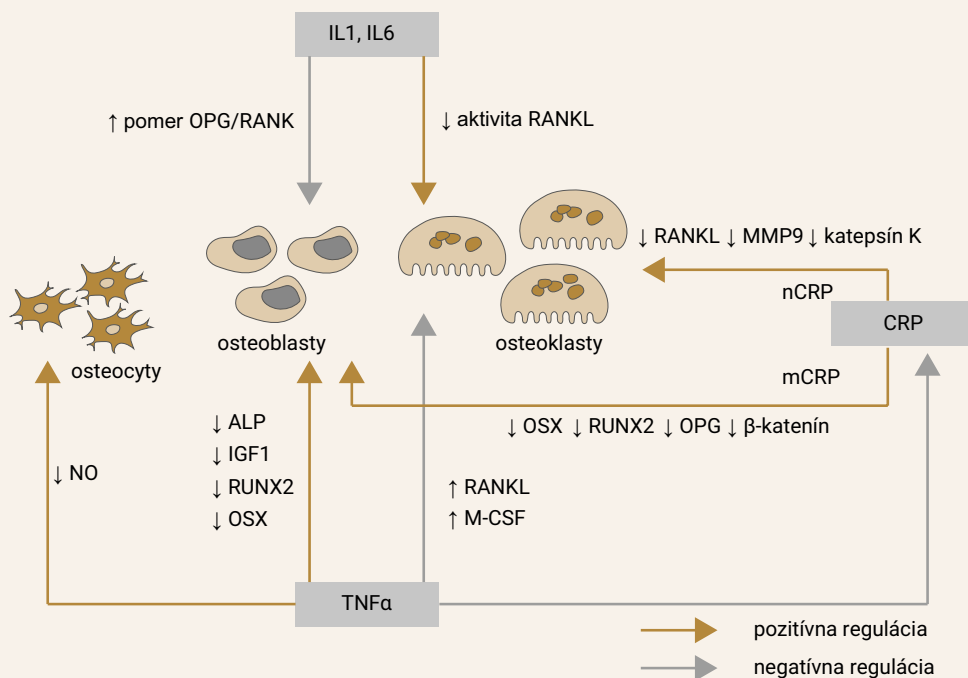
C-reaktívny proteín (CRP) je zápalový biomarker, ktorý existuje v 2 formách, v natívnej a monomérnej forme. Natívny CRP (nCRP) je pentamerný proteín, ktorý je schopný sa disociovať od svojej podjednotky a existovať v monomérnej forme (mCRP). Zápalové cytokíny, ako napríklad TNF α , stimulujú zvýšenú produkciu CRP v hepatocytoch [68]. Okrem toho môžu byť hladiny CRP zvýšené aj v spojitosti s vývojom rôznych metabolických chorôb vrátane DM2T [54].

C-reaktívny proteín sa spája aj s remodeláciou kostí a ako základná súvislosť sa uvádzajú Toll-like-receptory (TLR) [69]. Signálna dráha TLR sa skladá zo závislých (kanonických) a nezávislých (alternatívnych) dráh od myeloidného faktora 88 (MyD88). Kanonická dráha zahŕňa aktiváciu dráh fosfatidylinozitol-3-kinázy (PI3K) a mitogénmi aktivovanej proteínkinázy (MAPK), čo vedie k jadrovej translokácii NF- κ B. Alternatívna cesta zahŕňa translokáciu interferón-regulačného faktora 3 (IRF3) a 7 (IRF7) [70]. Aktivácia kanonickej aj alternatívnej cesty stimuluje diferenciáciu a aktivitu osteoblastov, ako aj osteoklastogenézu sprostredkovanú osteoblastmi. Na základe týchto zistení je zrejme, že TLR signalizácia a príslušné faktory sú dôležité pre remodeláciu kostí.

V osteoblastoch vedie mCRP k downregulácii špecifických proteínov, ako sú RUNX2, OSN a β -katenín, ktoré sú dôležité pre osteoblastickú aktivitu a osteoblastogenézu. Ďalej mCRP downreguluje aj expresiu osteoprotegerínu (OPG) [68]. V osteoklastoch vedie mCRP k upregulácii osteoklastových špecifických génov MMP9, katepsínu K a RANK, ktoré sú dôležité pre osteoklastickú aktivitu a osteoklastogenézu [69]. Naopak nCRP prejavuje opačné účinky na obe typy buniek. Kým mCRP podporuje resorpciu kostí, nCRP podporuje tvorbu kostí.

Kvôli významným účinkom CRP na remodeláciu kostí môžu mať zvýšené hladiny CRP u pacientov s DM2T dôležitú úlohu v mechanizme vzniku skeletálnych komplikácií. Aj keď nie je jasné, ktorá forma CRP je u pacien-

Schéma | Mechanizmus účinku zápalových faktorov na kostné bunky



to s DM2T prevyšujúca, remodelácia kostí je aj napriek tomu ohrozená. nCRP inhibuje resorpciu kostí, zatiaľ čo mCRP inhibuje ich tvorbu, v dôsledku čoho dochádza k zhoršenej remodelácii kostí. Stimulačný účinok nCRP aj mCRP na tvorbu alebo resorpciu kostí môže byť potlačený alebo aj blokovaný účinkami už spomenutých faktorov pri DM2T. Zvýšené hladiny TNF α pôsobia na zvýšenie hladín CRP, čím sa negatívne účinky CRP na kosti zosilnia [54].

Mikroangiopatia v kosti

Zdravý stav vaskularizácie je nevyhnutný na zásobenie všetkých buniek tela živinami a kyslíkom. Angiogenéza, ktorá je dôležitá aj v mikroprostredí kostí, úzko súvisí s osteogenézou [71]. V kostnej dreni diabetických myší sú znížené nielen prietok krvi a hustota kapilár, ale aj množstvo endotelových buniek. Endotel sú funkčne narušené, čo dokazuje ich znížená schopnosť migrácie a vytvárania sietí, čo vedie k zvýšenej priepustnosti ciev a mikroangiopatii [72]. Signalizácia kinázy, ktorá je asociovaná s RhoA-Rho, sa v dôsledku zníženej životaschopnosti kmeňových buniek, ich mobilizácie a zvýšeného oxidačného stresu podieľa na porušenej funkcii ciev [73]. Následkom toho majú pacienti s DM2T znížené množstvo endoteliálnych progenitorových buniek v krvi. V ľudských endotelových progenitorových bunkách sú zvýšené hladiny mikroRNA miR-155, ktoré regulujú prežitie buniek, čo vedie k ich zvýšenej apoptóze, ktorá je vyvolaná dôsledkom vysokých hladín glukózy [74].

Na mobilizáciu endotelových progenitorových buniek z kostnej drene je potrebná syntéza oxidu dusnatého (eNOS). Za diabetických podmienok syntetizujú endotelové progenitorové bunky menej oxidu dusnatého, a to v dôsledku poškodeného komplexu eNOS-kaveolín 1. Endoteliálna dysfunkcia je tiež spojená so zvýšenými hladinami Dickkopf-1 v sére a negatívne ovplyvňuje diferenciáciu osteoblastov [75].

Okrem toho sa u pacientov s DM2T mení aj expresia adipokínu. Adiponektín poskytuje ochranu endotelovým bunkám, ale jeho koncentrácie sú u diabetických pacientov znížené, čo môže prispievať k vzniku mikroangiopatie [76]. In vivo vedie znížená mobilizácia endotelových progenitorových buniek z kostnej drene k menšiemu množstvu buniek v ischemickom tkanive. Na neovaskularizácii periférnych tkanív sa preto podieľa menej endotelových progenitorových buniek (EPC), čo vedie k dysfunkcii orgánov a zhoršenému regeneračnému potenciálu, ako je napríklad aj pri hojení fraktúr u pacientov s DM2T. Uvedené nálezy naznačujú, že vaskulárna dysfunkcia má pri diabete pôvod v kostnej dreni tým, že vyčerpáva miesto pre kmeňové bunky [18].

Záver

Hlavným mechanizmom účinku DM2T na kvalitu kostí je tvorba produktov AGE neenzymatickou glykáciou. Akumulácia týchto produktov môže vyvolať zmeny prostredníctvom priamej zmeny proteínov a prostredníctvom receptorovej signalizácie. Produkty pokročilej glykácie ovplyvňujú vlastnosti kolagénu a laminínu a vedú k zvýšenej fragilita a zníženej tuhosti kostného tkaniva. Pacienti s DM2T majú v kostnom tkanive menej enzymatických zosieťovaní kolagénu, čo môže ovplyvniť pevnosť kostí aj bez zníženia kostnej denzity. Kolagén modifikovaný neenzymatickou glykáciou mení svoj nábojový profil, a ovplyvňuje tak architektúru vlákien. Takto zmenený kolagén je potom odolnejší proti degradácii proteázami, z čoho vyplývajú znížené hladiny CTX1 u diabetických pacientov aj napriek zvýšenej aktivite osteoklastov. Produkty AGE menia vlastnosti kostných buniek, napríklad vedú k zníženej aktivite osteoblastov znížením ich adhézie ku kolagénovému matrixu a inhibujú ich proliferáciu a diferenciáciu.

Tukové tkanivo kostnej drene funguje ako endokrinný orgán prostredníctvom sekrécie adipokínov a ich abnormálna sekrécia môže priamym, alebo nepriamym mechanizmom prispievať ku kostným komplikáciám u týchto pacientov. Zvýšená adipozita tela vedie k low-grade zápalu, ktorý pôsobí negatívne nielen na celé telo, ale aj na homeostázu kostí.

Zápalový biomarker CRP je pri metabolických ochoreniach zvýšený. CRP pôsobí rôznymi mechanizmami na porušenie remodelácie kostí. Zápalové cytokíny, ako je aj TNF α stimulujú jeho zvýšenú produkciu v hepatocytoch a keďže sú ich hladiny u diabetických pacientov zvýšené, zosilňujú sa negatívne účinky na kostné tkanivo.

Uvedené zmeny v kostnom tkanive pri DM2T majú klinický význam v zmysle vyššieho rizika fraktúr u týchto pacientov, aj napriek spravidla dobrej kostnej denzite. V patofyziológii vzniku kostných zmien u pacientov s metabolickým syndrómom má ešte mnoho nezodpovedaných otázok, napriek tomu už v súčasnosti treba pri komplexnom manažmente metabolických pacientov myslieť aj na vplyv diabatu a obezity na kostný metabolizmus.

Literatúra

1. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG et al. Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(10): 3621–3634. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-00042>>.
2. 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>>.
3. Savvidis C, Tournis S, Dede AD. Obesity and bone metabolism. *Hormones (Athens)* 2018; 17(2): 205–217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s42000-018-0018-4>>.

4. Shapses SA, Pop LC, Wang Y. Obesity is a concern for bone health with aging. *Nutr Res* 2017; 39: 1–13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2016.12.010>>.
5. Karim L, Rezaee T, Vaidya R. The Effect of Type 2 Diabetes on Bone Biomechanics. *Curr Osteoporos Rep* 2019; 17(5): 291–300. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11914-019-00526-w>>.
6. Dirkes RK, Ortinau LC, Scott Rector R et al. Insulin-Stimulated Bone Blood Flow and Bone Biomechanical Properties Are Compromised in Obese, Type 2 Diabetic OLETF Rats. *JBM Plus* 2017; 1(2): 116–126. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbm4.10007>>.
7. Karim L, Moulton J, Van Vliet M et al. Bone microarchitecture, biomechanical properties, and advanced glycation end-products in the proximal femur of adults with type 2 diabetes. *Bone* 2018; 114: 32–39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2018.05.030>>.
8. Samelson EJ, Demissie S, Cupples LA et al. Diabetes and Deficits in Cortical Bone Density, Microarchitecture, and Bone Size: Framingham HR-pQCT Study. *J Bone Miner Res* 2018; 33(1): 54–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3240>>.
9. Seaman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354(21): 2250–2261. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra053077>>.
10. Sanguineti R, Puddu A, Mach F et al. Advanced Glycation End Products Play Adverse Proinflammatory Activities in Osteoporosis. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 975872. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/975872>>.
11. Nakano M, Nakamura Y, Takako Suzuki T et al. Pentosidine and carboxymethyl-lysine associate differently with prevalent osteoporotic vertebral fracture and various bone markers. *Sci Rep* 2020; 10(1): 22090. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-78993-w>>.
12. Torres-Costoso A, Pozuelo-Carrascosa DP, Álvarez-Bueno C et al. Insulin and bone health in young adults: The mediator role of lean mass. *PLoS One* 2017; 12(3): e0173874. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173874>>.
13. 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). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.S1-003>>.
14. Palui R, Pramanik S, Mondal S et al. Critical review of bone health, fracture risk and management of bone fragility in diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2021; 12(6): 706–729. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjcd.v12.i6.706>>.
15. 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>>.
16. Yousefi F, Shabaninejad Z, Vakili S et al. TGF- β and WNT signaling pathways in cardiac fibrosis: non-coding RNAs come into focus. *Cell Communication and Signaling* 2020; 18(1): 87. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12964-020-00555-4>>.
17. 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 Rev* 2018; 34(4): e2991. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2991>>.
18. 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>>.
19. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 820615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/820615>>.
20. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev* 2013; 34(5): 658–690. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2012-1026>>.
21. Nan S, Yang J, Xie Y et al. Bone function, dysfunction and its role in diseases including critical illness. *Int J Biol Sci* 2019; 15(4): 776–787. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.27063>>.
22. Corrado A, Cici D, Rotondo C et al. Molecular Basis of Bone Aging. *Int J Mol Sci* 2020; 21(10): 3679. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms21103679>>.
23. Villarino ME, Sánchez LM, Bozal CB et al. Influence of short-term diabetes on osteocytic lacunae of alveolar bone. A histomorphometric study. *Acta Odontol Latinoam* 2006; 19(1): 23–28.
24. Yeung SM, Stephan J, Bakker L et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Adverse Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes: a Bitter-Sweet Symphony. *Curr Diab Rep* 2020; 20(10): 50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-020-01335-7>>.
25. Hu Z, Liang Y, Zou S et al. Osteoclasts in bone regeneration under type 2 diabetes mellitus. *Acta Biomater* 2019; 84: 402–413. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2018.11.052>>.
26. Picke AK, Salbach-Hirsch J, Hintze V et al. Sulfated hyaluronan improves bone regeneration of diabetic rats by binding sclerostin and enhancing osteoblast function. *Biomaterials* 2016; 96: 11–23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.04.013>>.
27. Xu F, Ye Y-P, Dong Y-H et al. Inhibitory effects of high glucose/insulin environment on osteoclast formation and resorption in vitro. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2013; 33(2): 244–249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11596-013-1105-z>>.
28. Kim H, Oh B, Park-Min KH. Regulation of Osteoclast Differentiation and Activity by Lipid Metabolism. *Cells* 2021; 10(1): 89. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/cells10010089>>.
29. Scheller EL, Cawthorn WP, Burr AA et al. Marrow Adipose Tissue: Trimming the Fat. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27(6): 392–403. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.016>>.
30. Sheu Y, Amati F, Schwartz AV et al. Vertebral bone marrow fat, bone mineral density and diabetes: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Bone* 2017; 97: 299–305. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.02.001>>.
31. de Araujo IM, Salmon CE, Nahas AK et al. Marrow adipose tissue spectrum in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(1): 21–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-16-0448>>.
32. Patsch JM, Li X, Baumert T et al. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. *J Bone Miner Res* 2013; 28(8): 1721–1728. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1950>>.
33. Piccinin MA, Khan ZA. Pathophysiological role of enhanced bone marrow adipogenesis in diabetic complications. *Adipocyte* 2014; 3(4): 263–272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4161/adip.32215>>.
34. Keats EC, Dominguez JM, Grant MB et al. Switch from canonical to noncanonical Wnt signaling mediates high glucose-induced adipogenesis. *Stem Cells* 2014; 32(6): 1649–1660. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/stem.1659>>.
35. Okamoto M, Udagawa N, Uehara S et al. Noncanonical Wnt5a enhances Wnt/ β -catenin signaling during osteoblastogenesis. *Sci Rep* 2014; 4: 4493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep04493>>.
36. Cawthorn WP, Adam J Bree AJ, Y Y et al. Wnt6, Wnt10a and Wnt10b inhibit adipogenesis and stimulate osteoblastogenesis through a β -catenin-dependent mechanism. *Bone* 2012; 50(2): 477–489. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.08.010>>.
37. Singh VP, Bali A, Singh N et al. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014; 18(1): 1–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1>>.
38. Kay AM, Simpson CL, Stewart JA. The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 6809703. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/6809703>>.
39. Karim L, Bouxsein ML. Effect of type 2 diabetes-related non-enzymatic glycation on bone biomechanical properties. *Bone* 2016; 82: 21–27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.07.028>>.
40. Asadipooya K, Uy EM. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. *J Endocr Soc* 2019; 3(10): 1799–1818. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/js.2019-00160>>.
41. Furst JR, Bandeira LC, Fan W-W et al. Advanced Glycation Endproducts and Bone Material Strength in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(6): 2502–2510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-1437>>.

42. Notsu M, Kanazawa I, Takeno A et al. Advanced Glycation End Product 3 (AGE3) Increases Apoptosis and the Expression of Sclerostin by Stimulating TGF- β Expression and Secretion in Osteocyte-Like MLO-Y4-A2 Cells. *Calcif Tissue Int* 2017; 100(4): 402–411. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-017-0243-x>>.
43. Sanguineti R, Storace D, Monacelli F et al. Pentosidine effects on human osteoblasts in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1126: 166–172. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1196/annals.1433.044>>.
44. Acevedo C, Sylvia M, Schaible E et al. Contributions of Material Properties and Structure to Increased Bone Fragility for a Given Bone Mass in the UCD-T2DM Rat Model of Type 2 Diabetes. *J Bone Miner Res* 2018; 33(6): 1066–1075. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3393>>.
45. Dong XN, An Qin A, Xu J et al. In situ accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs) in bone matrix and its correlation with osteoclastic bone resorption. *Bone* 2011; 49(2): 174–183. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.009>>.
46. Tanaka K, Yamaguchi T, Kanazawa I et al. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461(2): 193–199. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.091>>.
47. Litwinoff E, Del Pozo CH, Ramasamy R et al. Emerging Targets for Therapeutic Development in Diabetes and Its Complications: The RAGE Signaling Pathway. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98(2): 135–144. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/cpt.148>>.
48. Franke S, Siggelkow H, Wolf G et al. Advanced glycation end-products influence the mRNA expression of RAGE, RANKL and various osteoblastic genes in human osteoblasts. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113(3): 154–161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13813450701602523>>.
49. Zhou Z, Han J-Y, Xi C-X et al. HMGB1 regulates RANKL-induced osteoclastogenesis in a manner dependent on RAGE. *J Bone Miner Res* 2008; 23(7): 1084–1096. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080234>>.
50. Philip BK, Childress PJ, Robling AG et al. RAGE supports parathyroid hormone-induced gains in femoral trabecular bone. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298(3): E714–E725. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00564.2009>>.
51. Bidwell JP, Yang J, Robling AG. Is HMGB1 an osteocyte alarmin? *J Cell Biochem* 2008; 103(6): 1671–1680. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcb.21572>>.
52. Ida T, Kaku M, Kitami M et al. Extracellular matrix with defective collagen cross-linking affects the differentiation of bone cells. *PLoS One* 2018; 13(9): e0204306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0204306>>.
53. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C et al. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* 2012; 5(1): 9–19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>>.
54. Shahen VA, Gerbaix M, Koeppenkastrup S et al. Multifactorial effects of hyperglycaemia, hyperinsulinemia and inflammation on bone remodelling in type 2 diabetes mellitus. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 55: 109–118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.001>>.
55. Sarkar PD, Choudhury AB. Relationships between serum osteocalcin levels versus blood glucose, insulin resistance and markers of systemic inflammation in central Indian type 2 diabetic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(12): 1631–1635.
56. Frommer K, Andreas Schäffler A, Uwe Lange U et al. 02.03 Influence of free fatty acids on osteoblasts and osteoclasts in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(Suppl 1): A9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-211050.3>>.
57. Kraakman MJ, Murphy AJ, Jandeleit-Dahm K et al., Macrophage Polarization in Obesity and Type 2 Diabetes: Weighing Down Our Understanding of Macrophage Function? *Front Immunol* 2014; 5: 470. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00470>>.
58. Lee YM, Fujikado N, Manaka H et al. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions. *Int Immunol* 2010; 22(10): 805–816. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxq431>>.
59. Polzer K, Joosten L, Gasser J et al. Interleukin-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(01): 284. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.104786>>.
60. Harmer D, Falank C, Reagan MR. Interleukin-6 Interweaves the Bone Marrow Microenvironment, Bone Loss, and Multiple Myeloma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 9:788. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00788>>.
61. Kaneshiro S, Ebina K, Shi K et al. IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro. *J Bone Miner Metab* 2014; 32(4): 378–392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00774-013-0514-1>>.
62. Spindler MP, Ho AM, Tridgell D et al. Acute hyperglycemia impairs IL-6 expression in humans. *Immun Inflamm Dis* 2016; 4(1): 91–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/iid3.97>>.
63. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech* 2000; 50(3): 184–195. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0029\(20000801\)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H)>.
64. Lam J, Takeshita S, Barker JE et al. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000; 106(12): 1481–1488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI11176>>.
65. Abu-Amer Y, Erdmann J, Alexopoulou L et al. Tumor necrosis factor receptors types 1 and 2 differentially regulate osteoclastogenesis. *J Biol Chem* 2000; 275(35): 27307–2710. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M003886200>>.
66. Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and Paradoxical Effects of TNF- α on Bone Homeostasis. *Front Immunol* 2014; 5: 48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00048>>.
67. Zheng L, Wang W, Ni J et al. Role of autophagy in tumor necrosis factor- α -induced apoptosis of osteoblast cells. *J Investig Med* 2017; 65(6): 1014–1020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/jim-2017-000426>>.
68. Jia Z.-K, Li H-Y, Liang Y-L et al. Monomeric C-Reactive Protein Binds and Neutralizes Receptor Activator of NF- κ B Ligand-Induced Osteoclast Differentiation. *Front Immunol* 2018; 9: 234. <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00234>>.
69. Cho IJ, Kyoung Hee Choi KH, Chi Hyuk Oh CH et al. Effects of C-reactive protein on bone cells. *Life Sci* 2016; 145: 1–8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.12.021>>.
70. Alonso-Pérez A, Franco-Trepát E, Guillán-Fresco M et al. Role of Toll-Like Receptor 4 on Osteoblast Metabolism and Function. *Front Physiol* 2018; 9:504. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.00504>>.
71. Kusumbe AP, Ramasamy SK, Adams RH. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone. *Nature* 2014; 507(7492): 323–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature13145>>.
72. Oikawa A, Siragusa M, Quaini F et al. Diabetes mellitus induces bone marrow microangiopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(3): 498–508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.200154>>.
73. Mangialardi G, Katara R, Oikawa A et al. Diabetes Causes Bone Marrow Endothelial Barrier Dysfunction by Activation of the RhoA-Rho-Associated Kinase Signaling Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33(3): 555–564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300424>>.
74. Spinetti G, Cordella D, Fortunato O et al. Global remodeling of the vascular stem cell niche in bone marrow of diabetic patients: implication of the microRNA-155/FOXO3a signaling pathway. *Circ Res* 2013; 112(3): 510–522. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.300598>>.
75. Lattanzio S, Francesca Santilli F, Rossella Liani R et al. Circulating dickkopf-1 in diabetes mellitus: association with platelet activation and effects of improved metabolic control and low-dose aspirin. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(4): e001000. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.114.001000>>.
76. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96(9): 939–949. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000163635.62927.34>>.

Muskuloskeletálne zmeny pri hypotyreóze

Musculoskeletal changes in hypothyroidism

Michal Kyselovič², Michal Petričko¹, Martin Kužma¹, Peter Jackuliak¹, Zdenko Killinger¹, Juraj Payer¹

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

²Urgentný príjem UNB, Nemocnica Sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

✉ **doc. MUDr. Martin Kužma, PhD.** | martin.kuzma@fmed.uniba.sk | www.uniba.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 7. 7. 2021

Accepted | Prijaté po recenzii | Prijato po recenzii 16. 8. 2021

Abstrakt

Primárna hypotyreóza má významný vplyv na poruchy všetkých sústav, vrátane pohybového aparátu a celkového habitu človeka. Cieľom tohto článku je poukázať na hlavné patofyziologické zmeny v svalovom aparáte pri primárnej hypotyreóze, rozdiely v kompozícii tela u hypotyreózneho a eutyreoidnej populácie. Príznaky vznikajúce deficitom tyreoidných hormónov sa označujú ako hypotyreózna myopatia. Tá býva komplikáciou pri nedostatočne kontrolovanej alebo neliečenej hypotyreóze. Častou manifestáciou je aj myoedém, na ktorý sa žiaľ v klinickej praxi často zabúda. Naopak výnimočne sa u pacientov vyskytuje generalizovaná svalová pseudohypertrofia, ktorá sa u dospelých označuje ako Hoffmannov syndróm a pri deťoch zas Kocher-Debré-Sémélaigne syndróm. Pri hypotyreóze dochádza aj k významnému úbytku svalovej hmoty a sily, pričom jej správou terapiou môžeme dosiahnuť takmer úplnú remisiu sarkopénie. Vo všeobecnosti sa ukazuje, že s výškou hladiny hormónu TSH u hypotyreózných pacientov stúpa aj množstvo tuku v tele, množstvo beztukovej hmoty klesá, spolu so svalovou silou. Pacienti s hypotyreózou majú celkovo vyšší obsah tuku v tele ako eutyreoidná populácia. Tyroidálne hormóny sa uplatňujú aj pri vývoji a maturácii kostí, majú vplyv na metabolizmus vápnika a spolu s GH a PTH môžu prispievať k významným zmenám kostného obratu.

Kľúčové slová: Hoffmannov syndróm – Kocher-Debré-Sémélaigne syndróm – hypotyreózna myopatia – primárna hypotyreóza – sarkopénia

Abstract

Primary hypothyroidism has a significant impact on disorders of all organ systems, including the muscular system and body composition. The aim of this article is to describe main pathoanatomical and pathophysiological changes in the muscular system of patients with primary hypothyroidism and differences in body composition between hypothyroid and euthyroid population. Thyroid hormone deficiency symptoms are termed as hypothyroid myopathy. The emergence of these symptoms can be often caused by insufficient monitoring or lack of treatment of patients with hypothyroidism. Myoedema can be a common manifestation, but it is often forgotten in clinical practice. On the other hand, generalized muscular pseudohypertrophy, referred to as Hoffmann's syndrome in adults and Kocher-Debre-Semelaigne syndrome in children is rare. In hypothyroidism, there is also a significant loss of muscle mass and strength, however, with good management we can achieve almost complete remission of sarcopenia. In general, it has been shown that with the increased level of the TSH hormone in hypothyroid patients, the amount of fat in the body also increases. Moreover, the amount of fat-free mass decreases, along with muscle strength. Consequently, patients with hypothyroidism have higher body fat compared to the euthyroid population. Thyroid hormones are also involved in bone development and maturation, affect calcium metabolism and, together with GH and PTH, can contribute to significant changes in bone turnover.

Keywords: hypothyroid myopathy – myoedema – primary hypothyroidism – sarcopenia – skeletal changes

Úvod

Metabolizmus kostrových svalov a fenotypizácia svalových vlákien sú výrazne ovplyvňované hormónmi štítnej žľazy. Nie je preto prekvapujúce, že pri hypotyreózných stavoch dochádza k významným morfológickým a funkčným zmenám v tomto type tkaniva. Výskyt muskulárnych príznakov je pri hypotyreóze častý a rôzne štúdie odhadujú ich prítomnosť u 30–80 % prípadov [1]. Prítomnosť týchto príznakov je však iba zriedka izolovaná, zvyčajne sa vyskytujú spolu s ostatnými ťažkosťami a dotvárajú klinický obraz pacienta. Svalové príznaky vznikajúce následkom deficitu tyreoidných hormónov sa niekedy spoločne označujú ako hypotyreózu zapríčinená myopatia (resp. hypotyreózna myopatia), čo je syndróm podobný polymyozitíde [2].

Myopatia podmienená hypotyreózu

Pacienti s hypotyreózu pociťujú svalovú slabosť, stuhnutosť, kŕče, spomalenie šlachovo-okosticových reflexov, myalgie, parestézie a celkovú únavu [2]. Slabosť jednej alebo viacerých svalových skupín je prítomná u 38 % pacientov, čo je zrejme z výsledkov merania svalovej sily [3]. Ide o slabosť lokalizovanú predovšetkým v proximálnych svalových skupinách a je pre pacienta často obmedzujúca, pretože ide najmä o svaly zabezpečujúce motilitu v bedrovom kĺbe a svaly ramena. Z anamnestických údajov je možné zistiť problémy pri zdolávaní schodov či vstávaní z polohy v podrepe [4]. Spomalenie kontrakcie a relaxácie svalov sa prejavuje ako oneskorenie šlachovo-okosticových reflexov, ktoré je najlepšie pozorovateľné na Achilovej šľache. Niektorí pacienti majú dokonca ťažkosti s uvoľnením svalov po kontrakcii, napríklad po uchopení predmetu rukou [1]. Exacerbáciu týchto príznakov je možné vyprovokovať zvýšenou fyzickou námahou alebo aplikáciou chladu.

Myopatia sa vyvíja ako komplikácia nedostatočne kontrolovanej alebo neliečenej hypotyreózy. Vyskytuje sa u kongenitálnych, ale aj získaných foriem hypotyreózy a niekedy sa manifestuje aj ako jeden z príznakov subklinickej hypotyreózy. Príznaky sú významné pri ich rýchlom nástupe v prípade hypotyreózy po terapii rádiojódom alebo po tyreoidektómii. Ženy sú myopatiou postihované častejšie ako muži. Štúdie naznačujú, že rozsah veku, v akom sa syndróm vyskytuje, je 40–70 rokov [2,4]. Presná patogenéza myopatie vznikajúcej na základe hypotyreózy nebola doposiaľ zistená.

Porucha mitochondriálneho oxidačného metabolizmu sa považuje za pravdepodobnú príčinu svalových ťažkostí, čo je zrejme z nárastu pomeru anorganického fosfátu k ATP v pokojovom svale. U hypotyreózných pacientov je tiež významne znížený fosfokreatín v pracujúcom svale a súčasne viac klesá intracelulárne pH oproti kontrolným eutyreoidným subjektom. Premena rýchlych sva-

lových vlákien typu II na pomalé svalové vlákna typu I sa podieľa na zmene svalovej bioenergetiky. Svalovou biopsiou bol preukázaný prípad, v ktorom mal pacient so svalovými kŕčmi zníženú aktivitu alfa-glukozidázy. Po liečbe levotyroxínom príznaky vymizli a aktivita svalových enzýmov sa vrátila do normálu [3]. Elektromyogram môže mať normálny charakter, alebo môže vykazovať určité abnormality. Boli opísané polyfázické akčné potenciály, nadmerná dráždivosť, opakované výboje a nízkonapätové krátkodobé potenciály motorických jednotiek. Doba reflexnej kontrakcie a relaxácie je predĺžená hlavne pre zmeny vo svalovej kontraktilitate. Krokom obmedzujúcim rýchlosť svalovej relaxácie je predovšetkým spätné vychytávanie vápnika sarkoplazmatickým retikulom. V kostrovom svale je tento proces závislý od vápnikovej ATPázy. Posledné štúdie naznačujú, že aktivita spomínanej ATPázy (SERCA-1) je pri hypotyreóze výrazne znížená a dôsledkom toho vzniká sprievodná dysfunkcia spätného vychytávania vápnika [3].

Myoedém

Myoedém je jedným zo znakov hypotyreoidnej myopatie, pričom častejšie sa vyskytuje v klinickom obraze primárnej ako sekundárnej hypotyreózy. Jeho incidencia sa v rámci primárnej hypotyreózy odhaduje v rozmedzí 30–80 % [5]. Myoedém je lokálna, tuhá svalová kontrakcia s krátkodobým trvaním. Kontrakcia svalstva je spôsobená lokálnym uvoľňovaním vápnika a jeho oneskoreným spätným vychytávaním do sarkoplazmatického retikula [6]. Ide o prechodný jav, jeho intenzita klesá s opakovaným vyvolávaním. Opuch dosiahne svoju maximálnu veľkosť po 1–2 sekundách a postupne ustupuje v priebehu približne 5–10 sekúnd. Sval následne nadobudne svoj normálny hladký obrys [7].

Tento klinický príznak zostáva často nepovšimnutý, pretože v súčasnej klinickej praxi sa na vyšetrenie myoedému zabúda. Autori Balachandran et al [5] sa domnievajú, že príčinou môže byť presvedčenie, že symptóm je nedostatočne senzitívny a nedostatočne špecifický pre toto ochorenie. Ak však má lekár podozrenie, že pacient trpí hypotyreózu, vyšetrenie myoedému má význam [7]. Ďalšou zaujímavosťou je, že myoedém vzniká okrem hypotyreózy aj za rôznych neurologických stavov. Tento príznak je prítomný tiež v podmienkach podvýživy, nedostatku vitamínov a mentálnej anorexie [5].

Hoffmanov syndróm a Kocher-Debré-Sémélaigne syndróm

Generalizovaná svalová pseudohypertrofia sprevádzaná svalovou únavou a spomalením pohybov sa výnimočne vyskytuje u niektorých pacientov s hypotyreózu. Jav je u dospelých označovaný ako Hoffmannov syndróm a ako Kocher-Debré-Sémélaigne syndróm u detí. U detí výskyt

Kocher-Debré-Sémelaigne syndrómu varíruje od veku 18 mesiacov až 10 rokov. Syndróm je typický prítomnosťou svalovej pseudohypertrofie a dlhotrvajúcej stredne ťažkej až ťažkej hypotyreózy [8]. Zväčšené svaly majú pevnú, pružnú povahu, svalová sila je znížená a svaly sú o niečo hypotonickéjšie v porovnaní so svalmi zdravých osôb [9]. Hoffmanov syndróm je pozorovaný u dospelých jedincov, väčšinou mužov s dlhotrvajúcou neliečenou hypotyreózou [10]. Pri tomto syndróme sa vyskytuje svalová pseudohypertrofia, svalová slabosť a spomalenie mentálnych a pohybových aktivít [11]. Charakteristické sú zvýšené svalové enzýmy, predovšetkým kreatínkináza.

Sarkopénia podmienená hypotyreózou

Pôvodne bola sarkopénia charakterizovaná ako strata svalovej hmoty podmienená starnutím. Počas starnutia progresívne klesá množstvo svalovej hmoty a dochádza k svalovej dysfunkcii. Starnutie je sprevádzané rôznymi komorbídnymi stavmi, ktoré môžu prispievať k rozvoju sarkopénie. O sarkopénii platí, že sa vyskytuje aj v súvislosti s mnohými chronickými chorobami vrátane endokrinných porúch, a to nielen u starších pacientov. Môže to byť príčina alebo následok základnej choroby. Z toho dôvodu bola sarkopénia predefinovaná ako strata funkcie svalov spojená so znížením množstva svalovej hmoty [12]. Rozlišovanie medzi sarkopéniou súvisiacou s vekom a sarkopéniou spôsobenou špecifickým ochorením je náročné z dôvodu častých a komplikovaných vzájomných vzťahov. V každom prípade, bez ohľadu na vek pacienta sarkopénia zvyšuje morbiditu a mortalitu v populácii [13].

Presný mechanizmus rozvoja sarkopénie nie úplne je jasný. Ochorenia štítnej žľazy vrátane hypotyreózy sú aj napriek tomu preukázateľne spojené s poklesom svalovej hmoty a svalovej sily [14]. Svalová prierezová plocha je znížená a vo svalových vláknach dochádza k poklesu produkcie ATP. Nadmerná expresia p43 zvyšuje oxidačný stres a znižuje obsah mitochondrií vo svaloch. Napriek dôkazom poukazujúcim na možný kauzálny vzťah medzi hypotyreózou a sarkopéniou je potrebné ďalšie skúmanie na pochopenie presného molekulárneho mechanizmu tejto asociácie [15]. Terapiou hypotyreózy je možné dosiahnuť takmer úplnú remisiu svalových príznakov sarkopénie [14]. Niektoré štúdie, ktoré skúmali súvislosť medzi hladinami hormónov štítnej žľazy a parametrami sarkopénie, preukazujú protichodné výsledky. Išlo však o súvis sarkopénie so subklinickou hypotyreózou, nie s hypotyreózou s plne vyvinutým klinickým obrazom [16].

Pre hodnotenie sarkopénie je potrebné objektívne meranie svalovej sily a svalovej hmoty. Existuje viacero metód, ktoré sa v súčasnosti využívajú pre toto antropometric-

ké vyšetrenie. Ide napríklad o meranie rýchlosti chôdze, meranie obvodu lýtky, bioimpedančnú analýzu, hodnotenie sily úchopu dynamometrom, DEXA a zobrazovacie metódy (výpočtová tomografia a magnetická rezonancia). Európska pracovná skupina pre sarkopéniu u starších ľudí (EWGSOP – European Working Group on Sarcopenia in Older People) navrhla nasledujúce diagnostické kritériá. Pre stanovenie diagnózy sarkopénie je potrebná prítomnosť 1. kritéria v kombinácii s prítomnosťou aspoň jedného z nasledujúcich dvoch ďalších kritérií [17]:

- prítomnosť zníženej svalovej hmoty hodnotenej indexom hmotnosti kostrového svalstva najviac 8,90 kg/m² (muži) a 6,37 kg/m² (ženy)
- znížená svalová sila hodnotená silou úchopu < 30 kg (muži) a < 20 kg (ženy)
- nízka fyzická výkonnosť hodnotená rýchlosťou chôdze najviac 0,8 m/s

Hypotyreóza a kompozícia tela

Hypotyreóza indukuje zníženie bazálneho metabolizmu, termogenézy, akumuláciu glykozaminoglykánov a znížený prietok obličkami, čo sú faktory vedúce k retencii vody. Prírastok hmotnosti je teda spôsobený hlavne zadržaním tekutín. Naproti tomu, niektoré štúdie zistili vyššiu prevalenciu hypotyreózy u obezých pacientov. To pravdepodobne prispelo k všeobecnému presvedčeniu, že obezita je priamo asociovaná s hypotyreózou. Americká tyreoidologická asociácia (ATA – American Thyroid Association) však poukázala, že pre dokázanie tejto spätosti absentujú jednoznačné dôkazy [18]. Štúdie, ktoré sa zaoberali kompozíciou tela hypotyreóznymi pacientmi a výsledky porovnávali s eutyreoidnými osobami, zistili na základe bioimpedančných analýz zaujímavé informácie. Pacienti s dlhotrvajúcou hypotyreózou a rovnako aj pacienti v akútnom hypotyreóznom stave majú vyšší obsah telesného tuku ako zdravé osoby [19]. Aj experimentálne štúdie s využitím zvieracích subjektov, u ktorých bola indukovaná hypotyreóza, preukázali zvýšenie celkového obsahu tuku v tele. Pracuje sa s teóriou, že hypotyreóza znižuje lipogézu v pečeni a v bielom tukovom tkanive. Na druhej strane, súčasne dochádza aj k zníženiu lipolýzy v dôsledku zníženej citlivosti na katecholamíny a k zvýšenej citlivosti adipocytov na účinok inzulínu [20].

Termín beztuková hmota sa pri bioimpedančných analýzach používa často, ale všeobecný konsenzus ako definovať túto zložku neexistuje. Zvyčajne sa predpokladá, že pozostáva z bielkovín, štruktúrnych lipidov, vody, glykogénu a ďalších zložiek. Na prvý pohľad sa zdá, že množstvo beztukovej hmoty je u pacientov s hypotyreózou variabilné a neexistuje korelácia medzi hladinou TSH v sére a touto telovou zložkou. Štúdie naznačujú, že pacienti s hypotyreózou nemajú beztukovú hmotu signifi-

kantne zmenenú oproti eutyreóznym kontrolným subjektom. Množstvo beztukovej hmoty je pravdepodobne významne dependentné na stupni obezity a závislosť od závažnosti a trvania hypotyreózy je otázna [19].

Hormóny štítnej žľazy a kosť

Tyreoidálne hormóny majú nezastupiteľnú úlohu vo vývoji kosti počas fetálneho obdobia, v kostnej modulácii v detstve a pri remodelačných cykloch v dospelosti. Dostatočná koncentrácia hormónov štítnej žľazy je nevyhnutná pre normálny kostný vývoj. Hormóny štítnej žľazy sú nevyhnutné pre tvorbu a maturáciu kostných buniek, ich deficit v intrauterinnom období je spojený s neonatálnou retardáciou a spomalenou kostnou maturáciou. Hormóny štítnej žľazy zvyšujú kostnú remodeláciu, v nadbytku ako aj v úbytku ovplyvňujú hormonálnu reguláciu metabolizmu vápnika a prispievajú k úbytku kostnej hmoty [21]. Hypertyreóza urýchľuje kostný obrat a skracaje normálny cyklus remodelácie kosti, hypotyreóza má opačný efekt.

Úloha tyreoidálnych hormónov vo vývoji a maturácii kosti

Vývoj a maturácia kosti je komplexný jav, ktorý je výsledkom interakcie nutričných, genetických a hormonálnych faktorov. Zaznamenané zníženie rastu a vývoja kostí u zvierat s nedostatkom hormónov štítnej žľazy môže byť spôsobené rôznymi faktormi. Ide najmä o zníženie produkciu rastového hormónu, inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF1) a zlú výživu [22].

Hormóny štítnej žľazy a rastový hormón ukazujú vzájomne potencujúci sa efekt na vývoj a rast kostí u zvierat po hypofyzektómii. Samotné podávanie hormónov štítnej žľazy preukázalo len minimálny stimulačný efekt na rast a vývoj kosti [23]. Výraznejší stimulačný efekt bol zaznamenaný pri súčasnom podaní oboch hormónov. Hormóny štítnej žľazy a GH majú navzájom potencujúci sa efekt aj u ľudí.

Účinok hormónov štítnej žľazy na kostné bunky môže byť z časti sprostredkovaný stimuláciou produkcie IGF1. Koncentrácia IGF1 v sére je pri hypotyreóze znížená.

Hormóny štítnej žľazy priamym pôsobením na osteoblasty zvyšujú tvorbu mRNA pre IGF1, IGF1 a väzbového proteínu 2 pre IGF (IGFBP2). Normalizácia pôvodného, hypotyreózu zníženého počtu receptorov pre IGF1 v hypofýze u zvierat po substitučnej terapii hormónmi štítnej žľazy poukazuje na fakt, že hormóny štítnej žľazy sa podieľajú aj na regulácii počtu receptorov pre IGF1. U pacientov s hypotyreózu liečených L-tyroxínom je pozitívna korelácia medzi hodnotami voľného trijódtyronínu (fT3) a koncentráciou IGF1. Na kostných zmenách sa podieľa aj nedostatok pohlavných hormónov, ktorý je typický pre hypertyreózu.

Tyreoidálne hormóny a zmeny v metabolizme minerálov

Hormóny štítnej žľazy ovplyvňujú metabolizmus minerálov priamo aj nepriamo, a pôsobením na kostné bunky zvyšujú kostnú resorpciu s následnými sekundárnymi zmenami v metabolizme PTH, 1,25(OH)₂D a vápnika.

U pacientov s hypertyreózu boli zaznamenané abnormality v sérovej koncentrácii vápnika [24]. Viac než 50 % pacientov s hypertyreózu má zvýšené hladiny ionizovaného vápnika, mierny stupeň hyperkalcémie je vo väčšine prípadov bez symptómov. Bioaktivita a koncentrácia PTH v sére, sérová hladina 1,25-(OH)₂-D3 a intestinálna absorpcia vápnika bývajú znížené u pacientov s tyreotoxikózou, čo svedčí pre kostnú resorpciu indukovanú hormónmi štítnej žľazy a vysvetľuje výskyt hyperkalcémie. Hyperkalciúria je spoločný jav u pacientov s hypertyreózu, vyskytuje sa aj bez prítomnosti hyperkalcémie a normalizuje sa po terapii. Zvýšenie exkrécie vápnika močom sa zdá byť sekundárne v dôsledku supresie sekrecie PTH s následným znížením tubulárnej reabsorpcie vápnika obličkami.

Pri hypertyreóze zmeny v intestinálnej sekrecii, v črevnej cirkulácii žlče a zrýchlenie črevnej pasáže spolu so steatoreou vedú k zvýšenej strate vápnika stolicou. Konečným efektom zníženej intestinálnej absorpcie vápnika a zvýšenej fekálnej a močovej exkrécie vápnika u pacientov s tyreotoxikózou je negatívna bilancia vápnika.

Abnormality sérovej hladiny vápnika nie sú bežné pri hypotyreóze. Pacienti s hypotyreózu majú zníženú odpoveď na hypokalcémiu, pravdepodobne v dôsledku zníženej renálnej a kostnej citlivosti na PTH, keďže samotná sekrecia PTH je pri hypotyreóze zvýšená. Zvýšená hladina cirkulujúceho PTH spôsobuje zvýšenie hladiny 1,25-(OH)₂-D3, s následným zvýšením intestinálnej absorpcie vápnika. Pri hypotyreóze je vylučovanie vápnika močom a stolicou znížené. Zdá sa, že znížené uvoľňovanie vápnika z kosti zvyšuje bazálnu koncentráciu PTH [25].

Záver

Tyreoidálne hormóny majú významný vplyv na svalový aparát a kostné tkanivo. Uvedené poznatky sa dajú využiť pri skúmaní sarkopénie, osteopénie a osteoporózy pri poruchách funkcie štítnej žľazy, a vice versa pri odhaľovaní pacientov s tyreoidnými ochoreniami.

Literatúra

1. Shams N, Niaz F, Osmani M. Hoffman Syndrome; Rare Presentation of Hypothyroidism. J Liaquat Uni Med Health Sci 2013; 12(3): 214–217.
2. Anwar S, Gibofsky A. Musculoskeletal Manifestations of Thyroid Disease. Rheum Dis Clin North Am 2010; 36(4): 637–646. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.001>>.

3. Wiersinga WM, Feingold KR, Anawalt B. Adult Hypothyroidism. *Osteopathic Annals* 2014; 6:12–23. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285561>>.
4. Fariduddin MM, Bansal N. Hypothyroid Myopathy. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing; 2021. Dostupné z DOI: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137798>>.
5. Balachandran K, Vignesh G, Mahesh DM et al. Reassessment of elicitation of myoedema in evaluation of overt hypothyroidism: A pilot study. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(Suppl 2): S356-S357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.104091>>.
6. Asirvatham AR, Balachandran K, Balasubramanian S et al. Myoedema in secondary hypothyroidism: An often unelicited clinical sign of hypothyroid myopathy. *BMJ Case Rep* 2019; 12(12): e232063. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-232063>>.
7. Vignesh G, Balachandran K, Kamalanathan S et al. Myoedema: A clinical pointer to hypothyroid myopathy. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(2): 352. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.109672>>.
8. Tullu MS, Udgirkar VS, Muranjan N et al. Kocher-Debre-Semelaigne Syndrome: Hypothyroidism with Muscle Pseudohypertrophy. *Indian J Pediatr* 2003; 70(8): 671–673. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF02724260>>.
9. Rajvanshi S, Philip R, Rai GK et al. Kocher-Debre-Semelaigne syndrome. *Thyroid Res Pract*, [serial online] 2012; 9: 53–55. Dostupné z WWW: <<https://www.thetrp.net/text.asp?2012/9/2/53/96047>>.
10. Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA et al. Hypothyroid myopathy: A peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17(4): 499–519. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11154-016-9357-0>>.
11. Vasconcellos LF, Peixoto MC, Oliveira TN et al. Hoffman's syndrome: pseudohypertrophic myopathy as initial manifestation of hypothyroidism. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3B): 851–854. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2003000500027>>.
12. Morley JE. Hormones and Sarcopenia. *Curr Pharm Des* 2017; 23(30): 4484–4492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1381612823666161123150032>>.
13. Borba VZ, Costa TL, Moreira CA et al. MECHANISMS OF ENDOCRINE DISEASE: Sarcopenia in endocrine and non-endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2019; 180(5): R185-R199. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-18-0937>>.
14. Szlejf C, Suemoto CK, Janovsky CC et al. Thyroid Function and Sarcopenia: Results from the ELSA-Brasil Study. *J Am Geriatr Soc* 2020; 68(7): 1545–1553. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jgs.16416>>.
15. Bloise FF, Oliveira TS, Cordeiro A et al. Thyroid Hormones Play Role in Sarcopenia and Myopathies. *Front Physiol* 2018; 9:560. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.00560>>.
16. Moon MK, Lee Yj, Choi SH et al. Subclinical hypothyroidism has little influences on muscle mass or strength in elderly people. *J Korean Med Sci* 2010; 25(8): 1176–1181. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2010.25.8.1176>>.
17. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39(4):412–423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afq034>>.
18. Ríos-Prego M, Anibarro L, Sánchez-Sobrino P. Relationship between thyroid dysfunction and body weight: a not so evident paradigm. *Int J Gen Med* 2019; 12: 299–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S206983>>.
19. Sánchez A, Carretto H, Ulla MR et al. Body composition of patients with primary hypothyroidism evaluated by dual-energy x-ray absorptiometry and its changes after treatment with levo-thyroxine. *Endocrinologist* 2004; 14(6): 321–327. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.ten.0000146570.51516.5b>>.
20. Seppel T, Kosel A, Schlaghecke R. Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(5): 493–498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1360493>>.
21. Duncan Bassett JH, O'Shea PJ, Sriskantharajah S et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol Endocrinol* 2007; 21(5): 1095–1107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/me.2007-0033>>.
22. Duncan Bassett JH, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev* 2016; 37(2): 135–187. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2015-1106>>.
23. Abe E, Mariani RC, Yu W et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003; 115(2): 151–162. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00771-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00771-2)>.
24. El Hadidy M, Ghonaim M, Abd El Gawad S et al. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. *BMC Endocr Disord* 2011; 11:15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-11-15>>.
25. Begic-Karup S, Wagner B, Raber W et al. Serum calcium in thyroid disease. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113(1–2): 65–68.

Intramedulárna reosteosyntéza periprotetických zlomenín distálneho femuru

Intramedullar reosteosynthesis of distal femoral periprosthetic fractures

Boris Ševcech, Silvia Vajczíková, Boris Šteňo

II. ortopedicko- traumatologická klinika LF UK a UNB, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

✉ **doc. MUDr. Boris Šteňo, PhD.** | steno@pe.unb.sk | www.unb.sk

Doručeno do redakce | Received | Doručené do redakcie 5. 8. 2021

Přijato po recenzi | Accepted | Prijaté po recenzii 20. 8. 2021

Abstrakt

Riešenie periprotetických zlomenín distálneho femuru je stále viac aktuálnou témou pre ortopédov. Vzhľadom na náročnosť problematiky je väčšina publikácií zameraná na úspešnú indikáciu použitej operačnej metódy a zlyhania liečby sú len obsahom kazuistik. Najpoužívanejšia je osteosyntéza modernými dlahovými implantátmi. Narastajúci počet operovaných pacientov prináša primeraný nárast komplikácií. Zlyhanie osteosyntézy je štandardnou indikáciou k implantácii revíznej, tumoróznej alebo custom made protézy. Vzhľadom na rozsah operačného výkonu, vek, pridružené ochorenia pacientov musí byť jej indikácia prísne individuálna. Predovšetkým u polymorbídnych pacientov v pokročilom veku, ale aj u mladších a aktívnych pacientov je alternatívou reosteosyntéza zlomeniny. V tejto publikácii uvádzame naše skúsenosti s reosteosyntézou retrográdnym femorálnym klincom.

Kľúčové slová: distálny femur – periprotetická zlomenina – reosteosyntéza – retrográdnym femorálnym klincom – totálna náhrada kolena

Abstract

Solution of distal femoral periprosthetic fractures is becoming more actual topic among orthopedic surgeons. Considering the degree of difficulty majority of publications are targeted to cases they succeed. Failed cases of treatment are usually mentioned only in case report form. Most widely used is osteosynthesis with modern plate implants. Increasing amount of patients that undergo surgery is associated with adequate complication increase. Failure of osteosynthesis is the standard indication for revision total knee arthroplasty, tumorous or custom made implants. Care should be taken for indications because of severity of the surgery, age, associated diseases. Reosteosynthesis is valuable option in case of polymorbid patients, in advanced age, but also in younger active patients. In this publication we refer to our experience using retrograde nailing in reosteosynthesis after distal femoral periprosthetic fracture.

Keywords: distal femur – periprosthetic fracture – reosteosynthesis – retrograde femoral nail – total knee arthroplasty

Úvod

Všetky pracoviská vďaka narastajúcemu trendu implantácii endoprotéz bedra a kolena sa stále častejšie stretávajú s nutnosťou riešenia periprotetických zlomenín. V súčasnej dobe celosvetovo počet primárnych implan-

tácií kolenného kĺbu prevyšuje implantácie bedra. Narastajúci počet pacientov a ich dlhšie prežívanie prispieva k zvyšovaniu úrazových komplikácií v okolí protéz. Rovnako sa znižuje aj veková hranica pacientov s primárnou implantáciou endoprotéz kolena hlavne pri sekundárnych

gonartrózach. Riešenie PPF DF (PeriProsthetic Fractures of Distal Femur) prináša problém pre operátora, ale predovšetkým často výrazné zníženie kvality života pacienta a v neposlednom rade ich priamo ohrozujú vysokou mortalitou. Mortalita pacientov s PPF DF je v prvých 3 mesiacoch 14 % a v priebehu 1. roku až 17 % [1]. Liečba periprotetických zlomenín je konzervatívna aj operačná. V súčasnosti je konzervatívna liečba indikovaná len výnimočne pri kontraindikácii operačného výkonu. Je zaťažaná vysokým rizikom zlyhania a početnými komplikáciami v súvislosti s dlhodobou imobilizáciou pacienta [2]. Preto aj pri nedislokovaných zlomeninách je operačná liečba metódou voľby. Historicky pri operačnom riešení bolo použité množstvo implantátov napríklad kondylárne dlahy, dynamické kondylárne skrutky alebo kobra dlahy. Technologický pokrok priniesol úspešné použitie dláh s uzamykateľnými skrutkami, ktoré majú jednoznačne vyššiu stabilitu v porovnaní s klasickými implantátmi [3]. Prvé použitie retrográdneho klinca pri periprotetickej zlomenine bolo v roku 1994 a v roku 2005 Gliatis et al publikovali uspokojivé výsledky u 9 pacientov [4]. Možnosti uhlovo stabilného zaistenia a polyaxiálneho zaistenia distálnych skrutiek moderných retrográdnych klinčov rozšírili indikačné kritéria ich použitia pri osteosyntéze PPF DF. Na II. ortopedicko- traumatologickej klinike ich používame od roku 2014.

Úspešné zhojenie PPF DF je ovplyvnené aj prítomnosťou ďalších faktorov zo strany pacienta, endoprotézy aj zlomeniny. Najčastejšie sú uvedené v tabuľke (tab. 1).

Biomechanika ich vzniku a dislokácia je vzhľadom na prítomnosť femorálneho komponentu odlišná. Existujúce klasifikácie PPF DF sú len opisné. Neposkytujú adekvátny algoritmus liečby. Najpoužívanejšou klasifikáciou je Rorabeckova klasifikácia [11] a Suova klasifikácia [12], tab. 2.

Podľa Rorabeckovej klasifikácie je osteosyntéza indikovaná pri I. a II. type zlomenín. Typ III. je pre uvoľnenie endoprotézy indikovaný na implantáciu revíznej endoprotézy. Podľa Suovej klasifikácie je osteosyntéza možná pri všetkých typoch s použitím moderných implantátov. V súčasnosti je metódou voľby na väčšine pracovísk dlahová osteosyntéza s použitím LISS (Less Invasive Stabilisation System) implantátov alebo NCB (Non-Contact Bridging) dláh. V literatúre je uvádzaná vysoká úspešnosť ich liečbou. Riess et al publikoval dobré výsledky použitia LISS dláh so zhojením v 89 % [5]. Pri zlyhaní osteosyntézy je indikovaná implantácia revíznej endoprotézy alebo custom made endoprotézy. Hore uvedené rizikové faktory, veľký rozsah tohto operačného výkonu, výrazné zvýšenie pridružených peroperačných a pooperačných komplikácií však vyžaduje rozvážnosť jej indikácie. Reosteosyntéza periprotetických zlomenín je veľkou výzvou pre operátora.

Súbor pacientov

Na II. ortopedicko- traumatologickej klinike sme reosteosyntézu retrográdnym klincom realizovali u 4 pacientov vo veku 75, 67, 78 a 80 rokov. Rozdelenie podľa pohlavia

Tab. 1 | Rizikové faktory vzniku PPF DF

pacient	lokálne faktory zlomeniny	endoprotéza
osteoporóza	osteolýza	kompatibilita femorálneho komponentu
reumatoidná artritída	anterior femoral notching	endoprotéza so zadnou stabilizáciou
kortikoterapia	stress risers	malpozícia komponentu
neurologické ochorenie	zlomenina v predchorobí	rozsah hybnosti
imunosupresia	predchádzajúce operácie	rozmer distálneho fragmentu
ženské pohlavie	cievne zásobenie distálneho femuru	ipsilaterálne endoprotéza bedra
časté pády	stress shielding	ligamentózna stabilita protézy

Tab 2 | Rorabeckova a Suova klasifikácia

	Rorabeckova klasifikácia	Suova klasifikácia
typ I	nedislokované zlomeniny s neuvolneným femorálnym komponentom	zlomenina proximálne od femorálneho komponentu
typ II	dislokované zlomeniny s neuvolneným femorálnym komponentom	zlomenina zasahuje od okraju femorálneho komponentu a smeruje proximálne
typ III	dislokované alebo nedislokované zlomeniny s uvoľneným femorálnym komponentom	ktorákoľvek časť lomnej línie zasahuje distálne od horného okraja femorálnej komponenty

ženy : muži bolo 3 : 1. U 2 pacientov bola primárne implantovaná LISS-dlahu, u 1 pacienta konvenčný implantát a u 1 bol antegrádne zavedený kliniec (obr. 1).

Pred indikáciou sme realizovali dôslednú anamnézu so zreteľom na celkovú mobilitu, mieru predpokladanej spolupráce, funkčný výsledok endoprotézy v predchrobí a realizovali RTG-vyšetrenia v štandardných projekciách. CT-vyšetrenie vzhľadom na artefakty implantátov sme neindikovali. U všetkých pacientov sme podľa dostupnej zdravotnej dokumentácie mali femorálne komponenty kompatibilné na zavedenie retrográdneho femorálneho klinca. Použili sme retrográdny kliniec s uhlovo stabilným distálnym zaistením na zvýšenie rotačnej stability distálneho fragmentu – Targon RF nail (obr. 2).

V pooperačnom období bola pacientom naložená rigidná ortéza na dobu 2 týždňov a následne ortézou s limitovaným ohybom. Po extrakcii stehov na 14. deň boli rehabilitovaní na lôžku s motodlahou. Pacienti boli vertikalizovaní s oporou nemeckých bariel alebo G-aparátu s maximálnym odľahčením operovanej končatiny v období 3 mesiacov po operácii. Celkové sledovanie pacientov bolo 6 až 15 mesiacov s priemerom 8,5 mesiaca. U pacienta s hypertrofickou pseudoartrózou došlo po reosteosyntéze klincom k zlyhaniu a zlomeniu implantátu po 15 mesiacoch. Po extrakcii klinca bola implantovaná revízna endoprotéza. U ďalších 3 pacientov došlo k zhojeniu v rozmedzí 8 až 16 mesiacov. U 2 pacientov bola hybnosť v kolennom kĺbe uspokojivá s limitom extenzie do 5 stupňov a flexiou do 90 stupňov. U 1 pacienta bola hybnosť do 75 stupňovej flexie kolena, bez limitu extenzie (pacient po reosteosyntéze antegrádnym klincom). Infekčnú komplikáciu a vznik flebotrombózy sme nezaznamenali.

Diskusia

Hodnotenie dosiahnutých výsledkov reosteosyntézy PPF DF je obťažné. V dostupnej literatúre nenachádzame žiadny súbor pacientov a táto problematika je len obsahom kauzistik. Je to dané obťažnosťou problematiky a prísne individuálnym prístupom k jej indikácii. Reosteosyntéza

klincom (Rheosynthesis Intramedullary Nail – RIN) je tiež alternatívou k dlahovej reosteosyntéze s prídavnou mediálne implantovanou dlahou. Nepoškodzuje však mediálny cievny nutritívny komplex a vzhľadom na metafyzárnu lokalizáciu zlomenín nedochádza k masívnej deštrukcii endomedulárnej dutiny. Osteosyntéza klincom pri PPD DF vykazuje v biomechanickej štúdií najvyššiu axiálnu stabilitu [6]. Použitím uhlovo stabilného distálneho zaistenia klinca sa zvyšuje rotačná stabilita distálneho fragmentu a moderné implantáty umožňujú fixáciu distálneho fragmentu pri zachovaní minimálne 2 cm solídneho kostného bloku nad entry pointom [7,8]. Budúcnosť použitia RIN pri liečbe komplikácii PPF DF vidíme v ďalšej modernizácii implantátov, ako je napríklad použitie karbónových a expanzných klincov. Nemenej dôležitá bude aj modernizácia distálneho zaistenia, ktorá ešte zvýši stabilitu distálneho fragmentu. U pacientov starších 80 rokov s výrazne zníženou kvalitou kostného tkaniva je v literatúre popisovaná aj technika záchranného cementovania retrográdneho klinca [9]. Moderné augmentácie ako je Cal-cemex majú aj osteokonduktívnu aktivitu a vysokú okamžitú pevnosť [10]. Ich efektívne použitie predstavuje budúcnosť oproti štandardne používanému cementu.

Záver

Pri zlyhaní osteosyntézy PPF DF u pacientov s celkovo uspokojivým zdravotným stavom a absenciou negatívnych faktorov zo strany pacienta je implantácia revíznej endoprotézy postupom, ktorý poskytuje definitívne riešenie. Súčasný pokrok revíznej endoprotetiky prináša neustále sa zlepšujúce funkčné výsledky. Možnosť reosteosyntézy je riešením pre pacientov v pokročilom veku, so závažnými pridruženými ochoreniami a poruchami mobility. U týchto pacientov je často znížená kvalita kostného tkaniva, ktorá znižuje životnosť implantátu a v niektorých prípadoch aj znemožňuje reimplantáciu s adekvátnou stabilitou. Individuálny prístup treba taktiež zvýrazniť u pacientov v mladšom veku pre potrebu minimalizácie kostnej resekcie pri riešení PPF DF komplikácií. Je nevyhnutné, aby pri indikácii reosteosyntézy

Obr. 1 | RTG-dokumentácia pacientov indikovaných k reosteosyntéze



Obr. 2 | RTG-dokumentácia pacientov pooperačne



retrográdnym klincom bol operatér a jeho tím personálnej aj materiálne pripravený na zmenu operačného postupu a implantátu.

Literatúra

1. Shields E., Behrend C., Bair J. Mortality and financial Burden of Periprosthetic Fractures of the Femur. July 20, 2014. Research article in PubMed. <https://doi.org/10.1177/2151458514542281>
2. Ruchholtz S, Tomas J, Gebhard F, Morten- Schultz Larsen. Periprosthetic fractures around the knee- bes tway of treatment. *Eur OrthopTraumatol*. 2013 Jun, 4(2):93–102, ISSN 1432–1068.
3. Parvizi J, Jain N, Schmidt AH. Periprosthetic knee fractures. *J Orthop Trauma* 2008;22(9):663–671.
4. Gliatis J, Megas P, Panagiotopoulos E, Lambiris E. Midterm results of treatment with a retrograde nail for supracondylar periprosthetic fractures of the femur following total knee arthroplasty. *J Orthop Trauma*. 2005 Mar;19(3):164–70. doi: 10.1097/00005131-200503000-00003. PMID: 15758669.
5. Ries Z, Hansen K, Bottlang M, Madey S, Fitzpatrick D, Marsh JL. Healing results of periprosthetic distal femur fractures treated with far cortical locking technology: a preliminary retrospective study. *Iowa Orthop J* 2013;33:7–11.
6. Mäkinen TJ, Dhotar HS, Fichman SG, Gunton MJ, Woodside M, Safir O, Backstein D, Willet TL, Kuzyk PR. Periprosthetic supracondylar femoral fractures following knee arthroplasty: a biomechanical comparison of four methods of fixation. *International Orthopaedics* 2015; 15: 482–487.
7. Toro-Ibaurren A, J.A. Moreno-Beamud, Porras- Moreno MA, M. Aroca-Peinado, J.L. León- Baltasar, A.A. Jorge-Mora. The number of locking screws predicts the risk of nonunion and reintervention in periprosthetic total knee arthroplasty fractures treated with nail. *Eur J OrthopSurgTraumatol*, 25(2014), pp.661–664.
8. Backstein D, Safir O, Gross A. Periprosthetic fractures of the knee. *J Arthroplasty*. 2007;22(4 Suppl 1):45–9. doi: 10.1016/j.arth.2006.12.054.
9. Bobak Petr, Ioannis Polyzois et al. *The Journal of Arthroplasty* Vol.25 No.6 2010, ISSN 0083–5403
10. Larsson S, Hannink G. Injectable bone-graft substitutes: current products, their characteristics and indications, and new developments. *Injury*. 2011, Sep, 42 Suppl 2: S30–4.
11. Rorabeck CH, Taylor JW. Periprosthetic fractures of the femur complicating total knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 1999; 30:265–277. Dostupné z DOI: <[http://doi10.1016/s0030-5898\(05\)70081-x](http://doi10.1016/s0030-5898(05)70081-x)>.
12. Su ET, DeWal H, Di Cesare PE. Periprosthetic femoral fractures above total knee replacements. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 12(1): 12–20. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.5435/00124635-200401000-00000>>.

Atraumatické heterotopické osifikáty po respiračnom zlyhaní a prolongovanej mechanickej ventilácii: kazuistika

Atraumatic heterotopic ossification after pulmonary failure and prolonged mechanical ventilation: case report

Ján Kl'oc jr¹, Boris Šteňo², Ján Kl'oc sr¹

¹Oddelenie ortopedie, FNŠP J.A. Reimana, Prešov

²II. ortopedicko- traumatologická klinika LF UK a UNB, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

✉ **doc. MUDr. Boris Šteňo, PhD.** | steno@pe.unb.sk | www.unb.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 14. 7. 2021

Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzii 4. 8. 2021

Abstrakt

Heterotopická osifikácia je známa často sa vyskytujúca komplikácia po úrazoch, operáciách pohybového aparátu a neurotraume. Prezentujeme prípad pacientky, u ktorej došlo k rozvoju heterotopických osifikátov s obrazom kostnej ankylozy bedrových kĺbov po prolongovanej umelej pľúcnej ventilácii z dôvodu pľúcneho zlyhania pri chrípkovej pneumónii H1N1. Atraumatická heterotopická osifikácia sa vyskytuje u kriticky chorých pacientov vyžadujúcich mechanickejšiu ventiláciu, vrátane pacientov s COVID-19. Imobilizáciu a umelú pľúcnu ventiláciu považujeme za možné príčiny heterotopickej osifikácie. Včasná diagnostika a implementácia potenciálne preventívnych a terapeutických možností, ako podávanie nesteroidných antireumatik a vhodná rehabilitačná liečba, sú potrebné na zníženie morbidity u rizikových pacientov. Chirurgická excízia heterotopických osifikátov musí byť správne načasovaná s ohľadom na riziko recidívy a ireverzibilné poškodenie postihnutého kĺbu.

Kľúčové slová: COVID-19 – heterotopická osifikácia – umelá pľúcna ventilácia

Abstract

Heterotopic ossification is well-described, often complication after musculoskeletal trauma, surgery and neurotrauma. We present a patient who developed heterotopic ossification of hip joints with bony ankylosis after prolonged artificial pulmonary ventilation because of pulmonary failure after H1N1 pneumonia. Atraumatic heterotopic ossification occurs in critically ill patients after mechanical ventilation, including patients with COVID-19 disease. We consider immobilization and artificial pulmonary ventilation as a possible causal factors of heterotopic ossification. Early diagnosis and implementation of potential preventive and therapeutic tools, such as anti-inflammatory drugs and appropriate physiotherapy, are needed to decrease morbidity in patients with risk factors. The timing of surgical excision must be considered according to a risk of recurrence and irreversible joint damage.

Key words: artificial mechanical ventilation – COVID-19 – heterotopic ossification

Úvod

Heterotopická osifikácia je proces, pri ktorom vzniká ekotopická lamelárna kosť v mäkkých extraskeletárnych štruktúrach, najčastejšie v okolí veľkých kĺbov [1]. Prejavuje sa

bolesťami kĺbov a svalov, funkčným obmedzením kĺbov, môže spôsobiť útlak nervovo-cievnych štruktúr a vznik tlakových dekubitov [2].

Heterotopické osifikáty (HO) vznikajú pri rôznych patologických stavoch a možno ich rozdeliť na 3 základné subtypy [3]: geneticky podmienené, posttraumatické a neurogénne. Geneticky podmienené formy zahŕňajú autozomálne dominantne dedičné ochorenia **fibrodysplasia ossificans progressiva** a **progressívna kostná heteroplázia** s generalizovaným výskytom osifikátov [4,5].

Posttraumatické HO vznikajú ako dôsledok priameho poškodenia štruktúr pohybového aparátu po úrazoch alebo operáciách, často sa vyskytujú tiež po popáleniach [2].

Neurogénne HO vznikajú najčastejšie ako komplikácia pri patologických stavoch spojených s traumatickým poškodením centrálného nervového systému (CNS) [3], ako sú úrazy mozgu (TBI -Traumatic Brain Injury) a miechy (SCI – Spinal Cord Injury) [6]. Avšak sú popísané aj prípady neurogénnych HO po infekciách CNS (encefalitída, poliomyelitída alebo tetanus), mozgových tumoroch, náhlych cievnych mozgových príhodách a Guillainovom-Barého syndróme [3,7].

Prinášame prípad pacientky bez anamnézy úrazu, operácie, popálenín alebo traumatického poškodenia CNS, u ktorej došlo k vzniku heterotopických osifikátov s obrazom kostnej ankylozy bedrových kĺbov po prolongovanej umelej pľúcnej ventilácii (UPV) pre pľúcne zlyhanie pri chrípkovej pneumónii H1N1. V časti diskusia prinášame prehľad v literatúre popísaných HO, ktoré vznikli atraumaticky u pacientov po prolongovanej UPV a rozoberáme aspekty ich etiopatogenézy a správneho načasovania chirurgickej excízie.

Kazuistika

59-ročná žena, 20 rokov sledovaná a liečená pre psoriázu, bola vo februári 2011 prijatá na Oddelenie pneumológie Nemocnice A. Leňa Humenné pre týždeň trvajúci febrilný stav so suchým dráždivým kašľom, dušnosťou a RTG-nálezom obojstranných rozsiahlych infiltrátov typu mliečneho skla na pľúcach. Pre pokles saturácie kyslíka na 60 % a ďalšie zhoršovanie stavu bola pacientka preložená na Oddelenie anesteziológie a intenzívnej medicíny (OAIM) s nutnosťou intubácie a UPV. Po 17 dňoch kontinuálnej analgosedácie a podpore katecholamínmi bola pacientka postupne prevedená na spontánnu ventiláciu a extubovaná. Vzhľadom na röntgenologický, klinický a mikrobiologický nález bola počas hospitalizácie na OAIM podávaná antibiotická a antivirotická liečba v 3-kombinácii – Tamiflu, Meropenem, Colimycin.

Po prebudení z umelého spánku sa pacientka sťažovala na silné bolesti v oblasti bedrových kĺbov s výrazným obmedzením hybnosti. Stav bol uzavretý ako postinfekčná paraparéza dolných končatín a bola začatá rehabilitácia. Po obdržaní výsledku sérologického vyšetrenia, ktoré potvrdilo chrípkovú pneumóniu H1N1, bola pacientka preložená v stabilizovanom stave na Oddelenie pneumológie, odkiaľ bola po 1 mesiac trvajúcej hospitalizácii preložená do Národného rehabilitačného centra Kováčová.

Napriek dlhodobej intenzívnej rehabilitácii pretrvávalo výrazne funkčné obmedzenie bedrových kĺbov. RTG-sníмка panvy 1 rok po umelej pľúcnej ventilácii potvrdila výskyt mohutných paraartikulárnych heterotopic-

Obr. 1 | Atraumatické heterotopické osifikáty s obrazom kostnej ankylozy bedrových kĺbov 1 rok po umelej pľúcnej ventilácii



Obr. 2 | Stav po parciálnej exstirpácii heterotopických osifikátov v teréne lokálnej osteoporózy s rozvojom nekrózy hlavy femuru



kých osifikátov oboch bedrových kĺbov s obrazom kostnej ankylozy (obr. 1).

Na naše pracovisko bola pacientka odoslaná za účelom operačného riešenia stavu 3 roky po vzniku HO s nulovou hybnosťou bedrových kĺbov. V apríli 2014 bola vykonaná parciálna exstirpácia osifikátov z oblasti pravého bedrového kĺbu, avšak pooperačne došlo k nekróze hlavy femuru s jej kraniálnou sublúxiou (obr. 2). Stav bol v decembri 2015 riešený implantáciou totálnej endoprotézy (obr. 3). Vzhľadom na výborný funkčný výsledok bez recidívy heterotopických osifikátov v oblasti pravého bedrového kĺbu bol indikovaný operačný zákrok vľavo. V decembri 2016 bola vykonaná exstirpácia HO z okolia ľavého bedrového kĺbu s implantáciou totálnej endoprotézy v jednej dobe (obr. 4). Pri kontrolnom vyšetrení v decembri 2017 pacientka dosiahla výborný funkčný výsledok oboch bedrových kĺbov s flexiou 100 stupňov, vnútornou rotáciou 10 stupňov a vonkajšou rotáciou 30 stupňov. Röntgenologicky sme nepozorovali recidívu heterotopických osifikátov (obr. 5).

Diskusia

Etiopatogenéza heterotopickej osifikácie nie je definitívne objasnená, no javí sa ako multifaktoriálna [8]. Trauma, genetická predispozícia a zápalové stavy sú predpokladané kauzálne faktory. Podľa postulátu Chalmers et al [9] musia byť pri vzniku ektopickej kosti splnené 3 podmienky: (1) prítomnosť pluripotentnej mezenchymálnej osteoprogenitórnej bunky (2) vplyv osteoinduktívnych faktorov (3) permissívne prostredie.

Obr. 3 | Stav riešený implantáciou totálnej endoprotézy pravého bedrového kĺbu s použitím závitoreznej jamky



Ak máme prípad našej pacientky zaradiť do jedného zo subtypov HO, pravdepodobne najvhodnejšou kategóriou sú neurogénne HO, napriek neprítomnosti priameho poškodenia CNS. Vzťahy medzi nervovým systémom a kosťou nie sú kompletne pochopené, ale je objasnený priamy efekt špecifických neurotransmiterov na kostný metabolizmus [10,11]. Viaceré štúdie naznačujú, že umelá pľúcna ventilácia je rizikovým fak-

Obr. 4 | Stav po exstirpácii heterotopických osifikátov ľavého bedrového kĺbu s implantáciou totálnej endoprotézy v jednej dobe



Obr. 5 | Rok po definitívnom riešení bez recidívy heterotopických osifikátov



torom pre formáciu HO [12–17]. Proliferácia kostných buniek je zvýšená pri nízkych koncentráciách kyslíka [18]. Predpokladaným mechanizmom vplyvu arteficiálnej ventilácie na formáciu HO je porucha homeostázy, predovšetkým elektrolytov (kalciom a fosfor) a acido-bázickej rovnováhy. Christakou et al [12] považuje imobilizáciu taktiež za potenciálny rizikový faktor vzniku HO, keďže je spojená so svalovou atrofiou z inaktivity a prozápalovým stavom, ktorý vytvára permissívne prostredie ako ho popísal Chalmers et al [9]. Christakou et al navyše považuje neuromuskulárnu blokádu za dôležitý faktor vo vývoji HO, farmakologickú paralýzu dáva do paralely s poškodením CNS [12].

Chirurgická excízia HO je indikovaná pri klinicky významných HO [2,19,20]. Je nevyhnutné správne načasovanie operačného výkonu, predovšetkým s ohľadom na riziko recidívy. Garland [2] odporúča excíziu traumatických HO 6 mesiacov po úraze, 1 rok po SCI a 18 mesiacov po TBI. Posledné dáta naznačujú, že resekcia nezrelých HO nemusí jednoznačne viesť k zvýšenému riziku recidívy a oddiaľovanie chirurgickej intervencie môže viesť k ireverzibilnému kĺbnemu poškodeniu [19,20]. Podobne v prípade našej pacientky, kedy sme vykonali excíziu osifikátov viac ako 3 roky po vzniku kostnej ankylozy, peroperačne bola prítomná výrazná lokálna osteoporóza kostí bedrového kĺbu z inaktivity a pooperačne došlo k deštrukcii kĺbu, nekróze hlavy femuru s jej kranializáciou. Stav musel byť riešený náhradou bedrového kĺbu. Napriek výraznej osteoporóze bol s úspechom použitý necementovaný typ endoprotézy so závitoreznou jamkou. Kontralaterálnu stranu sme sa po predošlých skúsenostiach rozhodli riešiť excíziou HO a implantáciou rovnakého typu endoprotézy v jednej dobe.

V literatúre je popísaných viacero prípadov HO, ktoré vznikli atraumaticky po prolongovanej UPV. V roku 1993 Clements et al [13] popísali 3 prípady HO u pacientov po hospitalizácii na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS). V prvom prípade pacienta so SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome/syndróm systémovej zápalovej odpovede) a pneumokokovou pneumóniou sa HO vyskytli bilaterálne v okolí distálnych femurov, ramien a panvy. Ich druhý prípad atraumatických HO vznikol po pneumónii spôsobenej *Pseudomonas aeruginosa*. V treťom prípade išlo o pacienta s ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome/syndróm akútnej respiračnej tiesne), u ktorého neidentifikovali špecifický mikrób. Vo všetkých 3 prípadoch sa HO vyskytli bilaterálne a symetricky, v stavoch signifikantne kompromitovaného dýchania v zmysle ARDS a pľúcneho zlyhania.

Prípad podobný našej kazuistike popísali Davis et al [14] v roku 2012, kedy došlo k vzniku atraumatických HO po pľúcnom zlyhaní v dôsledku chrípkovej pneumónie H1N1. Jednalo sa o pacientku, ktorá bola pre ARDS

ventilovaná po dobu 33 dní a s odstupom niekoľkých mesiacov jej bola pre bolesť vykonaná RTG-snímka ľavého kolena s nálezom heterotopickej osifikácie v oblasti distálneho stehna. Vykonaná bola excízia HO s pooperačnou rádioterapiou. 8 týždňov po operácii nebola pozorovaná recidíva HO.

V neposlednom rade a zároveň ako jeden z hlavných dôvodov uverejnenia našej kazuistiky je nutné spomenúť recentne popísané prípady výskytu heterotopických osifikátov u pacientov s ochorením COVID-19 vyžadujúcich UPV. V septembri 2020 Meyer et al [15] uverejnili 4 prípady pacientov, u ktorých došlo k vzniku HO po ťažkom priebehu COVID-19 s nutnosťou UPV na JIS po dobu 26 až 28 dní. V 3 prípadoch sa HO vyvinuli v oblasti bedrových kĺbov a v 1 prípade v oblasti ramien. K prejavom v zmysle bolestivého obmedzenia hybnosti bedrových, resp. ramenných kĺbov došlo u týchto pacientov včasne, t. j. 30. až 41. deň od začiatku hospitalizácie. Diagnóza bola potvrdená CT-výšetrením a scintigraficky sledovaná bola elevácia hodnôt ALP. Následne v decembri 2020 Aziz et al [16] publikovali 2 prípady pacientov, u ktorých došlo k vzniku HO po 1 mesiac trvajúcej mechanickej ventilácii pri ochorení COVID-19. U oboch pacientov došlo k bolestivému obmedzeniu hybnosti ramien niekoľko mesiacov po prepustení s röntgenologicky potvrdeným obrazom HO v okolí ramenných kĺbov. V decembri 2020 Stoira et al [17] popísali výskyt heterotopických osifikátov u 10 z 52 pacientov s ťažkým priebehom COVID-19 vyžadujúcich prolongovanú UPV. Do analýzy bolo zahrnutých 52 pacientov, ktorí absolvovali viac ako jedno CT-výšetrenie počas hospitalizácie. 5 pacientov udávalo výraznú bolestivosť ramena, lakťa, eventuálne bedra s obmedzením hybnosti. CT-výšetrenie vykonané v mediáne 43 dní (35 až 48 dní) po začiatku hospitalizácie odhalilo ďalších 5 asymptomatických pacientov s HO v okolí ramena, lakťa, resp. bedra. Ďalšie klinické štúdie sú potrebné na určenie presnej incidence heterotopickej osifikácie u kriticky chorých pacientov s COVID-19 odkázaných na UPV a identifikácie rizikových faktorov vzniku HO v tejto skupine pacientov, ako sú vek, pohlavie, pridružené ochorenia a genetická predispozícia.

Záver

Popísané prípady reprezentujú skupinu pacientov, u ktorých došlo k rozvoju HO bez prítomnosti 2 typických kauzálnych faktorov: poškodenie nervového systému a trauma. Ako možná príčina vzniku HO sa javí imobilizácia a/alebo respiračné zlyhanie s nutnosťou pľúcnej ventilácie. Na tieto faktory je nutné zamerať sa pri ďalšom výskume patogenézy HO. Zároveň je potrebné implementovať a overiť potenciálne preventívne a terapeutické možnosti, predovšetkým podávanie nesteroidných antireumatík a vhodnú

rehabilitačnú liečbu. Efekt nesteroidných antireumatík je dokázaný v primárnej i sekundárnej prevencii u pacientov s traumatickými a neurogennými HO [21]. Z hľadiska rehabilitácie sa javí ako najefektívnejšia včasná mobilizácia kĺbov vo fyziologickom nebolestivom rozsahu [3].

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. Klóc J. Neurogenic heterotopic ossification. *Clinic Osteol* 2020; 25(3): 128–134.
4. Pignolo RJ, Kaplan FS. Clinical staging of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone* 2018; 109: 111–114. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.bone.2017.09.014>.
5. Kaplan FS, Craver R, MacEwen GD et al. Progressive osseous heterotopia: 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): 425–436.
6. Cipriano CA, Pill SG, Keenan MA. Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury. *J Am Acad Orthop Surg* 2009; 17: 689–697. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.5435/00124635-200911000-00003>.
7. 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>.
8. Ebinger T, Roesch M, Kiefer H et al. Influence of etiology in heterotopic bone formation of the hip. *J Trauma* 2000; 48: 1058–1062. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1097/00005373-200006000-00010>.
9. Chalmers J, Gray DH, Rush J. Observations on the induction of bone in soft tissues. *J Bone Joint Surg* 1975; 57(B): 36–45.
10. 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.
11. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* 2004; 22(4): 233–241. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1080/08977190412331279890>.
12. Christakou A, Alimatiri M, Kouvarakos A et al. Heterotopic ossification in critical ill patients: a review. *Int J Physiother Res* 2013; 1(4):188–195.
13. Clements NC jr, Camilli AE. Heterotopic ossification complicating critical illness. *Chest* 1993 ;104(5):1526–1528. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1378/chest.104.5.1526>.
14. Davis C, Kolovich GP, Scharschmidt TJ. Atraumatic heterotopic ossification in the setting of prolonged intubation because of H1N1 influenza: a case report. *Orthop Surg* 2012; 4(4): 258–262. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1111/os.12009>.
15. Meyer C, Hastrate MA, Nisolle JF, Deltombe T. Heterotopic ossification in COVID-19: a series of 4 cases. *Ann Phys Rehabil Med* 2020; 63(6): 565–567. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.rehab.2020.09.010>.
16. Aziz A, Choudhari R, Alexander AJ et al. Heterotopic ossification post COVID-19: Report of two cases. *Radiol Case Rep* 2021; 16: 404–409. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.radcr.2020.12.002>.
17. Stoira E, Elzi L, Puligheddu C et al. High prevalence of heterotopic ossification in critically ill patients with severe COVID-19. *Clin Microbiol* 2021; 27(7): 1049–1050. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.037>.
18. Brighton CT, Schaffer JL, Shapiro DB et al. Proliferation and macromolecular synthesis by rat calvarial bone cells grown in various oxygen tensions. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 9: 847–854. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1002/jor.1100090610>.
19. 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:e23129. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1371/journal.pone.0023129>.
20. 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://doi: 10.1016/j.otsr.2017.04.015>.
21. 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://doi: 10.1080/10790268.2000.11753507>.

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii

Latest research and news in osteology

Emőke Šteňová

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

✉ **doc. MUDr. Emőke Šteňová, PhD.** | e.stenova@hotmail.com | www.unb.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 16. 7. 2021

Asociácia medzi nadváhou/obezitou a vertebrálnymi zlomeninami

Zhang Z, Zhou X, Shu L et al. The association between overweight/obesity and vertebral fractures in older adults: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2021; 32(6): 1079–1091. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-020-05764-8>>.

Vertebrálne fraktúry (VF) patria medzi najčastejšie zlomeniny dospelých. Ich prevalencia sa zvyšuje vekom a predpokladá sa približne 20 % výskyt v európskej populácii nad 70 rokov, so závažnými dôsledkami, ako je zvýšená morbidita, mortalita, invalidita, znížená kvalita života a skrátená očakávaná dĺžka života. Nadváhu WHO definuje ako index telesnej hmotnosti (BMI – Body Mass Index) 25,0–29,9 kg/m², obezitu ako BMI > 30 kg/m². Nadváha/obezita sa častejšie vyskytuje v staršej populácii a je asociovaná s rôznymi komorbiditami.

Metaanalýza hodnotí 11 štúdií s inklúznymi kritériami definujúcimi vek (> 55 rokov) a nadváhu/obezitu (podľa WHO). Výstupy svedčia pre nižšie riziko VF v populácii s nadváhou proti populácii s normálnou hmotnosťou (RR: 0,90; 95% CI: 0,81–1,00; p = 0,046), kým medzi obezitou a rizikom VF sa nedokázal významný vzťah (RR: 0,82; 95% CI: 0,55–1,21; p = 0,596). Analýza podskupín odhalila, že znížené riziko VF u pacientov s nadváhou bol prítomný len v ženskej populácii.

Výsledky viacerých štúdií svedčia pre protektívny efekt nadváhy v súvislosti s celkovou mortalitou a výskytom niektorých kardiovaskulárnych ochorení, kým obezita (hlavne závažná obezita) je ich rizikovým faktorom. Tento jav sa nazýva paradox obezity. Existuje niekoľko teórií na vysvetlenie týchto súvislostí. Zvýšené BMI súvisí so zmenou telesnej kompozície vrátane zastúpenia tukovej a svalovej hmoty. Kým nárast svalovej hmoty má pozitívny efekt na udržanie kostnej hmoty, zvýšené BMI pozitívne ko-

reluje s adipozitou. V minulosti sa väčšej tukovej hmoty pripisoval protektívny účinok počas pádov. Podľa výsledkov súčasných prác však dynamické zaťaženie spôsobené svalovou kontrakciou vedie k anabolickým procesom v kostiach, na rozdiel od statického zaťaženia vyvolaného nadmernou tukovou hmotou. Nie je zanedbateľná ani endokrinná funkcia tukového tkaniva a vplyv leptínu a prozápalových cytokínov na metabolizmus kosti. Pri komplexnom hodnotení vzťahu obezity a fraktúr treba brať do úvahy aj distribúciu tukovej hmoty a viscerálnu obezitu. Táto analýza taktiež dokázala, že obezita zvyšuje riziko pádov/viacerych pádov u jedincov starších ako 60 rokov.

Dexametazón v prevencii nežiaducich účinkov liečby zoledronátom

Chen FP, Fu TS, Lin YC et al. Addition of dexamethasone to manage acute phase responses following initial zoledronic acid infusion. *Osteoporos Int* 2021; 32(4): 663–670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-020-05653-0>>.

Kyselina zoledronová (ZOL) je účinnou liečebnou modalitou osteoporózy. Výskyt nežiaducich účinkov (NÚ) po prvej infúzii podľa výsledkov klinickej štúdie HORIZON-PFT bol 31,6 %, vrátane pyrexie (16,1 %), myalgii (9,5 %), influenzy podobných symptómov (7,8 %), artralgií (7,1 %) a bolesti hlavy (6,3 %). Väčšina NÚ odpovede akútnej fázy mala ľahký alebo stredne ťažký priebeh do 3 dní od podania infúzie. Patomechanizmus tejto reakcie nie je úplne jasný. Predpokladá sa aktivácia γ/δ T-lymfocytov po stimulácii ZOL a následne zvýšená produkcia TNF, IL6 a IFN γ . Táto akútna zápalová odpoveď môže byť priaznivo ovplyvnená liekmi (paracetamol, NSA, statíny) alebo predchádzajúcou liečbou bisfosfonátmi alebo kalcitonínom.

Autori sledovali vznik NÚ u pacientov s osteoporózou po i.v. podaní prvej infúzie ZOL 5 mg. Okrem ZOL pa-

cienti užívali kalcium 500 mg a vitamín D 800 IU denne. Počnúc dňom aplikácie ZOL a ďalších 3–7 dní kontrolná skupina užíla paracetamol 500 mg 4-krát denne, kým v druhej skupine okrem tejto medikácie bol podaný aj dexametazón (DXM) 4 mg denne 3–7 dní (v prípade absencie nežiaducich účinkov po 3 dňoch po podaní ZOL táto terapia bola ukončená).

V skupine pacientov užívajúcich len paracetamol bol signifikantne vyšší výskyt myalgii s ťažším priebehom v porovnaní so skupinou užívajúcou aj DXM. Výskyt ostatných sledovaných symptómov (influenza-like syndróm, artralgie, cefalea, teplota) bol podobný v oboch skupinách. Febrility sa vyskytli u 2 % pacientov.

Podľa výsledkov štúdie paracetamol sa javí ako efektívne antipyretikum a analgetikum, avšak DXM vplyvom na produkciu cytokínov pravdepodobne zasahuje aj do odpovede akútnej fázy a dokáže znížiť aj incidenciu myalgii. Ďalším pozorovaním tejto štúdie bol znížený výskyt NÚ u pacientov v minulosti liečených rôznymi preparátmi vrátane teriparatidu a iných antiresorpčných liekov.

Výskum v budúcnosti by mal byť zameraný na identifikáciu možných mechanizmov vedúcich k zníženej odpovede akútnej fázy možným ovplyvnením adaptívnej imunity bisfosfonátmi obsahujúcimi dusík. Zatiaľ nie je jasné ani najvhodnejšie dávkovanie DXM, ktoré by viedlo k dosiahnutiu čo najlepšieho pomeru benefit/riziko.

Zvýšený výskyt vertebrálnych zlomenín u pacientov s reumatoidnou artritídou

Guañabens N, Olmos JM, Hernández JL et al. Vertebral fractures are increased in rheumatoid arthritis despite recent therapeutic advances: a case-control study. *Osteoporos Int* 2021; 32(7): 1333–1342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05824-7>>.

Reumatoidná artritída (RA) je asociovaná približne s dvojnásobným rizikom vzniku osteoporózy a fraktúr v porovnaní s bežnou populáciou. Presné dáta o prevalencii vertebrálnych fraktúr (VF) u pacientov s RA však nie sú k dispozícii. Posledné dve desaťročia liečba RA využíva účinnú terapiu biologickými chorobu modifikujúcimi liekmi (bDMARDs) so signifikantným vplyvom nie len

na systémový zápal, ale aj na osteoresorpciu. Výsledky prác skúmajúce vplyv týchto liekov na osteoporózu pri RA sú však kontroverzné.

Práca Guañabens N et al analyzuje prevalenciu a riziko VF u postmenopauzálnych žien s RA (330 pacientok) v porovnaní s kontrolnou skupinou žien s podobnými charakteristikami bez RA (660 probandiek). Účastníčky štúdie absolvovali denzitometrické vyšetrenie (drieková chrbtica, bedro, krčok femuru) a laterálny RTG hrudnej a driekovej chrbtice. 24,15 % pacientok malo aspoň jednu VF a táto prevalencia bola podobná aj v kontrolnej skupine (11,15 % vs 11,52 %). Avšak pacientky s RA mali častejšie dve (5,26 % vs 2,73 %), tri a viac zlomenín (7,74 % vs 1,82 %). Kým v skupine s RA sa vyskytovala najčastejšie fraktúra stavcov T12, L1 a L2, v kontrolnej skupine T6, T7 a L1. Analýza ukázala vyšší výskyt niektorých rizikových faktorov v skupine pacientok s RA ako predchádzajúca fraktúra, systémová kortikoterapia a fajčenie. Signifikantná asociácia bola prítomná medzi VF a pokročilosťou ochorenia ako aj HAQ. V prípade parametra aktivity ochorenia DAS 28 závislosť nebola štatisticky významná. Nebola dokázaná asociácia medzi VF, séropozitivitou (RF, aCCP) a trvaním choroby. Podľa výsledkov DXA vyšetrenia skupina s RA mala signifikantne nižšie BMD a T-skóre vo všetkých meraných oblastiach v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Nakoľko posledné desaťročia viaceré lieky úspešne používané v terapii RA deklarovali zastavenie straty kostnej hmoty potlačením systémového zápalu, výsledky tejto štúdie sú prekvapivé. Treba však uviesť, že pacientky s RA s VF boli staršie ako probandky kontrolnej skupiny s VF (74 vs 66 rokov). Známym je aj fakt, že pacienti s RA majú zvýšený sklon k pádom, a podobne vekom sa zvyšuje incidencia pádov.

Táto štúdia poukázala na pretrvávajúcu vyššiu prevalenciu VF u pacientok s RA napriek efektívnej liečbe biologikami. Vyšší vek, liečba glukokortikoidmi a pády v predchádzajúcich 5 rokoch sú nezávislými prediktormi vertebrálnych zlomenín. Nedá sa vylúčiť, že stupeň funkčnej neschopnosti, rádiologická progresia a zvýšená aktívita ochorenia sú taktiež rizikovými faktormi VF.

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 2021

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 Spoločnosti 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 31. 8. 2021 | **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 Českoslovac** | **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 2021, 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 31. 8. 2021 | **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 Českoslovac** | **Bibliographia medica Slovaca**