

Clinical Osteology

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

ročník 26, rok 2021, číslo 4

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



vydávaný vydavatelstvem Facta Medica



Obsah | Content

reviews | přehledové články | prehľadové články

Péče o pacienty s osteoporózou v období pandemie COVID-19 |

Management of patients with osteoporosis in COVID-19 pandemia |

J. Rosa

186

Atypické fraktury femuru – co je nového? |

Atypical femoral fractures – what's new? |

L. Franeková

191

**Vliv podkožního tuku, viscerálního tuku a objemu pánevní kosti na obsah kostních minerálů:
pilotní studie na rutinních CT |**

Bone mineral content, subcutaneous and visceral adipose tissue volumetric measurements:
A pilot study in routine computed tomography examinations |

M. Kuchař, A. Morávek, P. Rejtar, P. Henyš

200

from international literature | ze zahraniční literatury | zo zahraničnej literatúry

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii |

Latest research and news in osteology |

E. Šteňová

209

errata et corrigenda

**Doplnění sborníku abstrakt | Doplnenie zborníku abstraktov (publikovaného v Clinical
Osteology 2021, roč. 26, čís. 3, ss. 165–180): XXIV. mezinárodní kongres českých
a slovenských osteologů 9.–11. 9. 2021, Hradec Králové |**

Supplementing of the Abstract Book (published in Clinical Osteology 2021,
vol. 26, n. 3, pp. 165–180): XXIVth Congress of Czech and Slovak Osteologists
September the 9th–11th 2021, Hradec Králové, Czech Republic

211



Péče o pacienty s osteoporózou v období pandemie COVID-19

Osteoporosis care during the COVID-19 pandemic

Jan Rosa

Osteocentrum Affidea Praha, s.r.o.

✉ **MUDr. Jan Rosa** | RosaJ@affidea-praha.cz | www.affidea-praha.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 12. 10. 2021

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 11. 12. 2021

Abstrakt

COVID-19 je nové infekční onemocnění, jež svými specifickými charakteristikami zasahuje do péče o pacienty s osteoporózou. Článek rozebírá styčné body mezi osteologickou problematikou a COVID-19. Prodělaná zlomenina velmi mírně zvyšuje riziko úmrtí na COVID-19, ale u hospitalizovaných pacientů lze prevalentní frakturu obratle považovat za další aspekt polymorbidity zvyšující pravděpodobnost nepříznivého průběhu infekce. Deficit vitamínu D koreluje s horšími průběhy COVID-19 a dostatečná saturace vitamínem D je velmi pravděpodobně ve vztahu ke COVID-19 protektivní. Restriktivní režim, který na vrcholu pandemie omezuje šíření viru, může u seniorů znamenat úbytek svalové hmoty a zvýšení rizika pádu. Densitometrické a většinu laboratorních vyšetření lze u pacientů s osteoporózou bez problémů oddálat. To platí i o parenterální aplikaci bisfosfonátů, zatímco pokračování v léčbě perorálně podávanými bisfosfonáty lze zajistit prostřednictvím elektronické preskripce. Podávání teriparitudu není doporučováno přerušit na dobu delší než 2–3 měsíce, interval mezi aplikacemi denosumabu není vhodné prodlužovat nad 7 měsíců.

Klíčová slova: bisfosfonáty – COVID-19 – denosumab – osteoporóza – zlomeniny

Abstract

COVID-19 is an emerging infectious disease that has specific characteristics that interfere with the care of patients with osteoporosis. This article discusses the interfaces between osteological issues and COVID-19. A prevalent fracture very modestly increases the risk of death from COVID-19 but in hospitalized patients, the prevalence of vertebral fracture can be considered another aspect of polymorbidity increasing the likelihood of an adverse course of infection. Vitamin D deficiency correlates with worse outcomes in COVID-19, and sufficient vitamin D saturation is very likely protective in relation to COVID-19. Containment measures at the peak of the pandemic may result in muscle loss and increased risk of falls in the elderly. Densitometry and majority of laboratory tests can be easily delayed in patients with osteoporosis. This also applies to parenteral administration of bisphosphonates, whereas continuation of oral bisphosphonate therapy can be ensured by electronic prescription. Teriparatide should not be discontinued for more than 2–3 months, and the interval between denosumab administrations should not exceed 7 months.

Key words: bisphosphonates – COVID-19 – denosumab – fractures – osteoporosis

Úvodem

Pandemie COVID-19 (Název COVID-19 je zkratkovým slovem odvozeným z názvu COronaVirus Disease 2019) je infekční respirační onemocnění způsobené novým,

v pořadí 7. popsáním typem koronaviru. Na základě příbuznosti s virem syndromu akutní respirační tísně tento virus obdržel označení SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Related CoronaVirus 2). SARS-CoV-2 se

za okolností, které nebylo umožněno zjistit ani mezinárodní misi expertů zaštitěnou WHO, rozšířil doslova globálně z oblasti Wu-chanu v provincii Chu-pej centrální oblasti východní Číny a způsobil globální pandemii. Tato pandemie, přes veškerá opatření přijatá proti šíření viru včetně účinné vakcinace, není v době odeslání článku k tisku (prosinec 2021) stále pod kontrolou.

Onemocnění v původní variantě probíhá u zhruba třetí čtvrtin infikovaných zcela asymptomaticky nebo oligosymptomaticky, přičemž bývají příznaky omezeny na chřipkovité nebo atypické projevy (např. anosmie, ageuzie). U disponovaných pacientů dojde po 5–10 dnech, u nových mutací dříve, k rozvoji imunitně podmíněného orgánového, eventuálně multiorgánového postižení, často pod obrazem syndromu cytokinové bouře. Primárně bývají postiženy plicce rozvojem pneumonitidy. Nikoli vzácně dochází k rozvoji syndromu akutní respirační tísně, vyžadujícímu oxygenoterapii, umělou plicní ventilaci, či dokonce extrakorporální oxygenaci. Vedle toho se může manifestovat široká škála symptomů podle postižených orgánů, které se podle převládající mutanty viru mohou lišit [1–4]. Onemocnění zapříčinilo do podzimu 2021 celosvětově téměř 5 milionů úmrtí [5].

První vlna COVID-19 na jaře 2020 nebyla v Česku spojena s významným zvýšením celkové mortality. Od 35. týdne roku 2020 excés celkové mortality narůstá a udržuje se až do 21. týdne roku 2021. V jeho průběhu jsou zatím zjevné 2 vrcholy: ve srovnání s dlouhodobým průměrem z let 2015–2019 zemřelo v 45. týdnu roku 2020 o 2 201 osob více (tedy více než běžný dvojnásobek), v 10. týdnu roku 2021 to bylo o 1 597 úmrtí více). Od 41. týdne roku 2021 se celková mortalita opět zvyšuje nad dlouhodobý průměr [6]. Další vývoj je s ohledem na řadu neznámých (efekt nových mutací SARS-CoV-2, dlouhodobá účinnost vakcín atp) neodhadnutelný.

Styčné body mezi osteologií jako oborem, osteoporózou jako onemocněním, systémem péče o pacienty s metabolickými chorobami kostí na straně jedné a onemocněním COVID-19 včetně opatření k jeho kontrole na straně druhé představují heterogenní skupinu. V následujícím textu budou jednotlivé aspekty stručně rozebrány.

Osteoimunologie

Pandemie COVID-19 upozornila na pojem osteoimunologie, tedy problematiku interakce mezi zánětlivými molekulami (prozánětlivými cytokiny) a kostními buňkami. Kostní metabolismus a mechanismus zánětu jsou spojeny řadou biologických i klinických mechanismů. Prozánětlivé cytokiny (IL1, původně označovaný i jako „osteoclast-activating factor“ [7], dále IL6 a TNF α) stimulují aktivitu osteoklastů prostřednictvím pozitivního ovlivnění systému RANK-RANKL [8]. Monoklonální protilátka

proti IL6 tocilizumab je již delší dobu používána jako účinný lék revmatoidní artritidy. Tentýž tocilizumab se – v kombinaci s dexametazonem – uplatnil v terapeutickém ovlivnění cytokin-release syndromu („cytokinové bouře“) u COVID-19. Data o přímém vlivu infekce SARS-CoV-2 na kostní metabolismus nejsou k dispozici, nicméně jeden ze specifických proteinů příbuzného kmene SARS-CoV-1, původce SARS, přímo potencuje osteoklastogenezu [9]. Obraz dokresluje skutečnost, že u pacientů s revmatoidní artritidou tocilizumab snižuje úroveň kostní remodelace a zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) [10].

Osteoporóza jako rizikový faktor COVID-19

Z dat britské databáze praktických lékařů (QResearch Database) bylo možno odvodit, že anamnéza alespoň jedné osteoporotické zlomeniny (tělo obratle, proximální femur, kost pažní) představuje slabý, ale statisticky významný rizikový faktor úmrtí v souvislosti s COVID-19. Relativní riziko úmrtí u žen s prodělanou zlomeninou činilo 1,12 (95% CI 1,00–1,26), u mužů 1,36 (95% CI 1,22–1,50) [11]. Fakt relativně vyššího rizika úmrtí na COVID-19 po prodělané zlomenině v mužské populaci koreluje s dříve popsanou celkovou vyšší mortalitou po osteoporotické fraktuře u mužů [12]. U pacientů hospitalizovaných pro COVID-19 ukázala retrospektivní analýza vysokou prevalenci zlomenin obratlových těl. Prevalentní zlomenina obratle, častější u starších a polymorbidních pacientů, byla spojena s vyšším rizikem těžkého průběhu včetně nutnosti umělé plicní ventilace a u těch s těžkými zlomeninami obratlů i vyšší mortalitou [13].

Vitamin D a COVID-19

Vitamin D moderuje zánětlivou cytokinovou odpověď v makrofázích a epiteliálních buňkách dýchacích cest indukovanou infekcí respiračními viry. Dostatečné hladiny vitamínu D mění poměr mezi makrofágy typu 2 (produkujícími protizánětlivý IL10) a makrofágy typu 1 (produkujícími prozánětlivé cytokiny). Kalcitriol (aktivní hormonální forma vitamínu D) in vitro podporuje tvorbu protizánětlivých peptidů. V tomto smyslu vitamin D podporuje přirozenou imunitu a tlumí imunitu adaptivní [14]. Existuje řada nepřímých důkazů o prospěšnosti dostatečné saturace vitamínem D v prevenci respiračních onemocnění, včetně COVID-19, včetně zabránění těžšímu průběhu onemocnění.

Deficit vitamínu D koreluje s incidencí rizikových faktorů COVID-19 – arteriální hypertenzí [15], onemocněním diabetes mellitus [16], obezitou [17] a institucionalizací [18]. Deficit vitamínu D je spjat s incidencí respiračních infekcí [19]. Mezi pacienty s COVID-19 byl pozorován vysoký podíl deficitu vitamínu D u kriticky nemocných [20]. Defi-

cit vitamínu D je spjat s vyšším rizikem úmrtí a rozvojem pneumonitidy [21]. Studie naznačují pozitivní vliv dostatečné saturace vitamínem D v prevenci COVID-19 [22].

Vliv restrikcí na životní styl pacientů s osteoporózou

Restriktivní opatření směřující k omezení šíření COVID-19 zahrnují mimo jiné omezení sociálního kontaktu (social distancing), karanténou nebo i dobrovolnou izolaci a omezení cestování. Vynucená změna životního stylu znamená omezení fyzické aktivity, nepříznivou změnu stravovacích zvyklostí (instantní jídla s nižším podílem bílkovin, celkově vyšší kalorický příjem), zvýšenou stresovou nálož s případnými poruchami spánku. Uvedené vlivy mohou vest ke snížení syntézy a zvýšené degradaci svalových proteinů. Svalový úbytek s rozvojem sarkopenické obezity je spjat s nárůstem rizika komorbidit, jež samy o sobě mohou zvýšit riziko infekce COVID-19, resp. její tíže. Deficit vitamínu D zhoršuje stabilitu stoje a chůze a zvyšuje riziko pádu, resp. zlomeniny [23].

Péče o pacienty s osteoporózou

Provádění densitometrických (DXA) vyšetření není v období vysokého rizika přenosu infekčních onemocnění nezbytné a lze je o 3–6 měsíců odložit. Problematiku případně „uspáných“ densitometrických přístrojů a režim kalibrace řeší doporučení Mezinárodní společnosti pro klinickou densitometrii (ISCD) [24]. Provádění laboratorních vyšetření v tomto období též není nezbytné. Je-li místně obvyklé rutinní stanovení kalcemie před aplikací potentních antiresorpčních preparátů (denosumab, kyselina zoledronová), pak by toto mělo být omezeno na jedince ve vysokém riziku hypokalcemie (pacienti s malabsorpcí, hypoparatyreózou, chronickým onemocněním ledvin IV.–V. stupně) [25–26].

Často skloňovaný pojem „telemedicina“ je v osteologické péči v zásadě hypotetický a v podstatě je omezen na telefonický styk s pacientem. Tento druh vzdáleného přístupu je pro pacienty s osteoporózou akceptovatelný a na vrcholech pandemie byl hojně využíván. Otázkou je, zda není spjat se snížením adherence k perorální léčbě a do jaké míry je možné jej uplatnit u pacientů s poruchami sluchu, kognitivními deficity (porozumění instrukcí předávaných telefonicky) a u jedinců s nižší schopností využívat informační technologie (vzvedávání elektronických receptů) [27].

Terapie osteoporózy a COVID-19

Možný vliv konkomitantní medikace na incidenci COVID-19 zkoumala průřezová studie u 2 102 pacientů z 1. vlny onemocnění v Katalánsku. Výskyt COVID-19 byl hraničně nižší u těch, kteří byli léčeni denosumabem, kyselinou zoledronovou nebo vápníkem. Žádná terapie osteoporózy riziko onemocnění COVID-19 nezvyšovala [28].

Současné možnosti elektronické preskripce léků umožňují bez přerušení pokračovat v léčbě perorálními bisfosfonáty.

Účinnost bisfosfonátů, včetně parenterálně aplikovaných, perzistuje různě dlouho v závislosti na individuální citlivosti, typu preparátu i trvání předcházející léčby. Intravenózní aplikaci bisfosfonátů spojenou s nutností dostavit se do zdravotnického zařízení, možno oddálit. Je-li v období respiračních infekcí, tím spíše během pandemie COVID-19, aplikován intravenózně bisfosfonát (především kyselina zoledronová), je nezbytné pacienta nebo jeho doprovod upozornit na možnost flu-like-syndromu po aplikaci, aby nedošlo k záměně s příznaky první, viremické, fáze COVID-19.

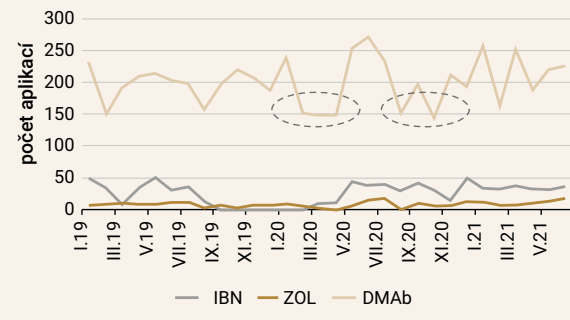
Přerušení aplikace denosumabu je spjato se vzestupem úrovně kostní remodelace a rychlým úbytkem BMD (rebound fenomén). U disponovaných pacientů (anamnéza zlomeniny obratlového těla, rychlé poklesy BMD po přerušení, delší trvání léčby denosumabem) se po přerušení zvyšuje riziko zlomenin obratlových těl, včetně vícečetných [29]. Přestože reakce na denosumab je individuální a například předchází aplikaci bisfosfonátů míru rebound fenoménu snižuje, doporučuje se denosumab aplikovat nejpozději po 7 měsících od poslední dávky. Není-li to možné zajistit ve zdravotnickém zařízení nebo prostřednictvím domácí péče, doporučuje se krátkodobé převedení na perorálně podávaný alendronát s předpokladem, že na přerušenu aplikaci denosumabu se naváže po normalizaci epidemiologické situace.

I po ukončení aplikace osteoanabolického teriparatidu dochází k postupnému úbytku kostní hmoty. Proto je všeobecně doporučováno po ukončení podávání teriparatidu bezprostředně navázat aplikací antiresorpčního preparátu, který zabráni úbytku objemu nově vytvořené kostní hmoty a postupně zvýší stupeň její mineralizace [30]. Nelze-li jinak, lze aplikaci teriparatidu přerušit na dobu 2–3 měsíců. Není-li ani poté možné navázat na přerušenu aplikaci teriparatidu, doporučuje se přejít na perorálně podávaný alendronát [26,31,32].

Otázkou zůstává, zda ženy, u nichž byla prokázána infekce SARS-CoV-2, by s ohledem na hyperkoagulační stav u některých pacientů s COVID-19 neměly dočasně přerušit aplikaci estrogenů nebo raloxifenu [33].

Informace pocházející z našeho, tj. střeoevropského prostoru, ukazují výrazné poklesy v počtu aplikací parenterálních antiresorpčních preparátů (denosumab, kyselina zoledronová, ibandronát i.v.) v průběhu jarní vlny epidemie COVID-19 [34]. Zkušenosti z našeho pracoviště naznačují určité snížení počtu aplikací denosumabu jak v průběhu jarní tak podzimní vlny onemocnění. Tyto poklesy však byly kompenzovány v následujících měsících a celkový počet aplikací denosumabu v delším časovém intervalu nebyl ovlivněn (graf).

Graf | Počty aplikací parenterálních léků na osteoporózu (ibandronát i.v., kyselina zoledronová, denosumab) v období leden 2019 – květen 2021.
Zdroj: Osteocentrum Affidea Praha



DMAb – denosumab IBN – ibandronát ZOL – zoledronát

Vakcinace proti SARS-CoV-2

Momentálně neexistuje žádný doporučený postup, který by omezoval vakcinaci proti SARS-CoV-2 u pacientů s osteoporózou a/nebo při užívání antiosteoporotické medikace. Četná doporučení k vakcinaci vydaly odborné společnosti pokrývající problematiku základního onemocnění, které může být příčinou sekundární osteoporózy [35–37]. Z výše uvedených důvodů není rozumné aplikovat intravenózně bisfosfonát v týdnu před a v týdnu po vakcinaci, aby případné nežádoucí účinky bylo možné spolehlivě přičíst konkrétnímu preparátu.

Shrnutí

U pacientů s osteoporózou, především seniorů, jejichž denní režim může být restriktivními opatřeními nejvíce narušen, je zásadní udržení fyzické aktivity a zdravých stravovacích návyků. Ty zahrnují i celkový denní příjem vápníku ≥ 1 g, korekci deficitu vitamínu D, resp. standardní suplementaci odpovídající 1 000–2 000 IU cholekalciferolu denně.

V rámci farmakoterapie osteoporózy je doporučeno nepřerušovat probíhající léčbu perorálně podávanými bisfosfonáty, nepřekračovat interval 7 měsíců mezi aplikacemi denosumabu. Intravenózní aplikaci antiresorptiv a teriparatidu je možno oddálit.

K vakcinaci proti SARS-CoV-2 u pacientů s osteoporózou přistupovat dle aktuálních doporučení.

Literatura

- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *NEJM* 2020; 383(25): 2451–2460. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp2009575A>>.
- Cantini F, Goletti D, Petrone L. Immune therapy, or antiviral therapy, or both for COVID-19: a systematic review. *Drugs* 2020; 80(18): 1929–1946. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s40265-020-01421-w>>.
- Formenti AM, Pedone E, di Filippo L et al. Are women with osteoporosis treated with denosumab at risk of severe COVID-19? *Endocrine*

2020; 70(2): 203–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-020-02500-4>>.

- Cleverley J, Piper J, Jones MM. The role of chest radiography in confirming COVID-19 pneumonia. *BMJ* 2020; 370:m2426. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2426>>.
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Dostupné z WWW: <<https://covid19.who.int/>>.
- Český statistický úřad. Počet zemřelých (aktualizace týdenních časových řad) – časové řady. Dostupné z WWW: <https://www.czso.cz/csu/czso/obypz_cr>.
- Yoneda T, Mundy GR. Monocytes regulate osteoclast-activating factor production by releasing prostaglandins. *J Exp Med* 1979; 150(2): 338–350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1084/jem.150.2.338>>.
- Salvio G, Gianfelice C, Firmani F et al. Bone metabolism in SARS-CoV-2 disease: possible osteoimmunology and gender implications. *Clin Rev Bone Mineral Metabol* 2020; 18(1–7): 51–57. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s12018-020-09274-3>>.
- Obitsu S, Ahmed N, Nishitsuji H et al. Potential enhancement of osteoclastogenesis by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 protein. *Arch Virol* 2009; 154: 1457–1464. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00705-009-0472-z>>.
- Garnero P, Thompson E, Woodworth T et al. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthr Rheum* 2010; 62(1): 33–43. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.25053>>.
- Clift AK, Coupland CA, Keogh RH et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ* 2020; 371: m3731. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3731>>.
- Center RC, Nguyen TV, Schneider D et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353(9156): 878–882. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09075-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09075-8)>.
- di Filippo L, Formenti AM, Doga M et al. Radiological Thoracic Vertebral Fractures are Highly Prevalent in COVID-19 and Predict Disease Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e602–e614. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1210/clinem/dgaa738>>.
- Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A et al. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>>.
- Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(3): 205–221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10654-013-9790-2>>.
- Mauss D, Jarczok MN, Hoffmann K et al. Associations of vitamin D levels with type 2 diabetes in older working adults. *Int J Med Sci* 2015; 12(5): 362–368. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7150/ijms.10540>>.
- Yao Y, Zhu L, He L et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(9): 14977–14984.
- Herrick KA, Storandt RJ, Afful J et al. Vitamin D status in the United States. *Am J Clin Nutr* 2019; 110(1): 150–157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqz037>>.
- Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun* 2017; 85: 78–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.007>>.
- Jain A, Chaurasia R, Sengar NS et al. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep* 2020; 10(1): 20191. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>>.
- Ben-Eltriki M, Hopefl R, Wright JM et al. Association between vitamin D status and risk of developing severe COVID-19 infection: a me-

- ta-analysis of observational studies. *J Am Coll Nutr* 2021; 1–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2021.1951891>>.
22. Vimalaswaran KS, Forouhi NG, Khunti K. Vitamin D and COVID-19. *BMJ* 2021; 372: n544. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n544>>.
23. Kirwan R, McCullough D, Butler T et al. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience* 2020; 42(6): 1547–1578. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11357-020-00272-3>>.
24. The International Society for Clinical Densitometry. COVID-19 Statements. Statement March 30, 2020. Dostupné z WWW: <<https://iscd.org/knowledge-base/march-30-2020-statement/>>.
25. The American Society for Bone and Mineral Research. Joint Guidance on Osteoporosis Management in the Era of COVID-19 from the ASBMR, AACE, Endocrine Society, ERCTS & NOF. Dostupné z WWW: <<https://www.asbmr.org/about/statement-detail/joint-guidance-on-osteoporosis-management-covid-19>>.
26. Yu W, Tsourdi E, Clarke BL et al. Osteoporosis management in the era of COVID-19. *J Bone Mineral Res* 2020; 35(6): 1009–1013. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4049>>.
27. Paskins Z, Crawford-Manning F, Bullock L et al. Identifying and managing osteoporosis before and after COVID-19: rise of the remote consultations? *Osteoporos Int* 2020; 31(9): 1629–1632. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-020-05465-2>>.
28. Blanch-Rubió J, Soldevila-Domenech N, Tío L et al. Influence of anti-osteoporosis treatments on the incidence of COVID-19 in patients with non-inflammatory rheumatic conditions. *Aging* 2020; 12(20): 19923–19937. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.18632/aging.104117>>.
29. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 264–281. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1210/clinem/dgaa756>>.
30. Hauser B, Alonso N, Riches PL. Review of current real-world experience with teriparatide as treatment of osteoporosis in different patient groups. *J Clin Med* 2021; 10(7): 1403. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3390/jcm10071403>>.
31. The American Society for Bone and Mineral Research. Joint Guidance on Osteoporosis Management in the Era of COVID-19 from the ASBMR, AACE, Endocrine Society, ERCTS & NOF. Dostupné z WWW: <<https://www.asbmr.org/about/statement-detail/joint-guidance-on-osteoporosis-management-covid-19>>.
32. Hamspon G, Stone M, Lindsay JR et al. Diagnosis and Management of Osteoporosis during COVID-19: Systematic Review and Practical Guidance. *Calcif Tissue Int* 2021; 109(4): 351–362. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00223-021-00858-9>>.
33. Ma Q, Hao ZW, Wang YF. The effect of estrogen in coronavirus disease 2019. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021; 321(1): L219–L227. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00332.2020>>.
34. Kocijan R, Behanova M, Reichardt B et al. Poor adherence to parenteral osteoporosis therapies during COVID-19 pandemic. *Arch Osteoporos* 2021; 16(1): 46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-021-00904-x>>.
35. European Alliance of Associations for Rheumatology. EULAR View-points on SARS-CoV-2 vaccination in patients with RMDs. Dostupné z WWW: <https://www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patients.cfm>.
36. Siegel CA, Melmed GY, McGovern DPB et al. SARS-Cov-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut* 2021; 70(4): 635–640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-324000>>.
37. Benucci M, Infantino M, Marotto D et al. Vaccination against SARS-CoV-2 in patients with rheumatic diseases: doubts and perspectives. *Clin Experimental Rheumatol* 2021; 39(1): 196–202.

Atypické fraktury femuru – co je nového?

Atypical femoral fractures – what's new?

Lenka Franeková

Interní klinika – revmatologická a osteologická ambulance 1. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice Praha

✉ **MUDr. Lenka Franeková, Ph.D.** | lenka.franekova@uvn.cz | www.uvn.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 6. 11. 2021

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 5. 12. 2021

Abstrakt

Atypická fraktura femuru (AFF) je definována jako atraumatická nebo nízkozátěžová, lokalizovaná mezi subtrochanterickou a suprakondylární oblastí femuru, s charakteristickými klinickými a radiologickými rysy. Nejčastěji jsou tyto zlomeniny považovány za komplikaci dlouhodobé léčby bisfosfonáty a denosumabem, častěji se vyskytují i při léčbě glukokortikoidy a inhibitory protonové pumpy. Určení atypické fraktury femuru se stále řídí revidovanými kritérii ASBMR (American Society of Bone and Mineral Research) publikovanými v roce 2014. Hodnocením specifity jednotlivých radiologických kritérií se ukázal klíčovým transverzální průběh zlomeniny laterálního kortexu. Další průběh lomné linie by měl být transverzální nebo šikmý. Zdokumentovali jsme na našem pracovišti i případ pacientky se spirální zlomeninou, která splnila kritéria ASBMR pro atypickou frakturu femuru. ASBMR-kritéria pro AFF vylučují periprotetické zlomeniny, přesto ortopedická pracoviště upozorňují na existenci periprotetických zlomenin, které mají charakteristiky a splňovaly by radiologická kritéria pro atypickou zlomeninu femuru a rovněž mají častější výskyt u pacientů užívajících bisfosfonáty. Prevalence těchto typů zlomenin se mezi všemi periprotetickými zlomeninami pohybuje mezi 8–10 %. S délkou užívání bisfosfonátů se riziko těchto atypických periprotetických zlomenin zvyšuje. Na možnost genetické dispozice pro vznik atypických fraktur femuru lze usuzovat u osob, které neužívaly žádnou rizikovou medikaci. Příčinou mohou být i geneticky podmíněná kostní onemocnění, která doprovázejí pseudofrakturny velmi podobné atypickým frakturám. Článek se zabývá i dalšími přídatnými rizikovými faktory vzniku AFF a doporučením pro terapii.

Klíčová slova: atypické fraktury femuru – bisfosfonáty – denosumab – periprotetické fraktury – teriparatid

Abstract

Atypical femoral fracture (AFF) is defined as an atraumatic or low stress fracture located between the subtrochanteric and supracondylar area of the femur, with typical clinical and radiological features. These fractures are most often considered a complication of long-term treatment using bisphosphonates and denosumab, also occurring more often during treatment using glucocorticoids and proton-pump inhibitors. Determination of an atypical femoral fracture continues to be governed by the revised criteria of the ASBMR (American Society of Bone and Mineral Research) published in 2014. Assessment of the specificity of individual radiological criteria has shown that the transversal orientation of the fracture of the lateral cortex is crucial. Subsequent progress of the fracture line should be transversal or oblique. At our facility we have also documented the case of a female patient with a spiral fracture, which met ASBMR criteria for an atypical femoral fracture. ASBMR criteria for AFF exclude periprosthetic fractures, despite orthopaedic facilities pointing out the existence of periprosthetic fractures, which have the characteristics of would meet radiological criteria for atypical femoral fracture and also occur more frequently in patients taking bisphosphonates. The prevalence of these types of fractures among periprosthetic fractures ranges between 8–10 %. The risk of these atypical periprosthetic fractures increases as the duration of use of bisphosphonates increases. The possibility of genetic predisposition for origin of atypical femoral fractures can be considered in persons who have not taken any risk medication of such fractures. The cause may also be genetically dependent

bone disorders, which are accompanied by pseudofractures very similar to atypical fractures. This article also discusses other accessory risk factors of AFF and recommendations for therapy.

Key words: atypical femoral fractures – bisphosphonates – denosumab – periprosthetic fractures – teriparatide

Úvod

Atypické fraktury femuru jsou považovány za vzácný nežádoucí účinek antiresorpční terapie a jejich rozpoznání by mělo vést k vysazení terapie. Je tedy velmi důležité odlišit atypickou frakturu femuru od typické osteoporotické zlomeniny. V obou případech se jedná o nízkozátěžovou zlomeninu. Zatímco pro osteoporotické zlomeniny je typickým místem zlomeniny krček a intertrochanterická oblast, atypické zlomeniny jsou subtrochanterické nebo diafyzární,

často bývá jejich výskyt současně oboustranný. Přestože na rentgenovém snímku má atypická zlomenina obraz únavové zlomeniny, pro špatnou kvalitu postižené kosti ji radiologové označují jako „insufficiency fracture“ [1]. Článek se podrobněji zabývá radiologickým obrazem atypické fraktury femuru včetně obrazové dokumentace, upozorňuje na existenci spirálních atypických zlomenin, periprotetických zlomenin s RTG-charakteristikami atypických zlomenin femuru a pseudofrakturn podobných atypickým zlomeninám u geneticky podmíněných kostních chorob. Budou uvedeny dosud známé rizikové faktory atypických zlomenin a doporučení pro terapii.

Obr. 1 | Inkompletní atypická subtrochanterická fraktura femuru vpravo postihující laterální kortex



Diagnóza atypické fraktury femuru

Atypické fraktury femuru postihují diafýzu femuru od malého trochanteru po úroveň nad kondyly. Mohou být inkompletní nebo kompletní. **Inkompletní fraktury** postihují laterální kortex (obr. 1). Průběh lomné linie laterálním kortexem je transverzální. Laterální kortex je obvykle v místě fraktury zesílený. Pacient si může stěžovat na bolesti při chůzi, v případě inkompletní subtrochanterické zlomeniny bolest lokalizuje do třísla. Distálněji lokalizované zlomeniny pacient vnímá jako bolest ve stehně. Abychom včas odhalili inkompletní frakturu, je třeba se aktivně vyptávat na bolest stehna a třísla a případně provést rentgenový snímek kyčle a celého femuru. Dle naší vlastní zkušenosti nelze spoléhat na fyzikální vy-

Obr. 2 | Kompletní atypická fraktura diafýzy femuru vpravo (2.1) a pooperační snímek (2.2). Je patrný horizontální průběh lomné linie v laterálním ztluštělém kortexu a dále šikmý průběh mediálním směrem. Šikmý typ zlomeniny je lépe vidět na pooperačním snímku

2.1



2.2



šetření kyčelního kloubu do flexe a rotačních pohybů, protože tyto pasivní pohyby nemusí vyvolat bolest.

Neodhalená inkompletní atypická fraktura může progredovat do **kompletní fraktury** [2], **obr. 2.1** a **obr. 2.2**. Lomná linie je pak směrem od laterálního k mediálnímu kortexu přímá (transverzální) nebo šikmá. Sklon šikmé zlomeniny není jednoznačně určen, měl by být do 30 stupňů, někteří autoři jej považují i do 60 stupňů. Zlomenina je netříštvá nebo jen minimálně tříštvá a na mediálním konci se může vytvořit hrot (spike).

Pro stanovení **diagnózy atypické zlomeniny** máme k dispozici revidovaná kritéria ASBMR (**tab. 1**) [3]. Kromě lokalizace fraktury je podmínkou splnění alespoň 4 z 5 velkých kritérií. Jsou vyloučeny fraktury periprotetické, patologické a spirální intertrochanterické, které zasahují subtrochantericky.

Transverzální průběh fraktury v laterálním kortexu se ukázal být klíčovým při rozpoznávání atypické fraktury od osteoporotické. Byla vyhodnocena vysoká senzitivita (93,6%) a specifická (95,5%) tohoto ukazatele při určování typu fraktury experty [4,5].

Spirální atypická fraktura femuru: kazuistika 1

72letá pacientka s postmenopauzální osteoporózou (s BMD obratlů L1–2 v T-skóre – 2,9, osteopenií v levém proximálním femuru – 1,7, v krčku s osteoporózou – 2,6) léčená 7 let bisfosfonáty (2 roky alendronátem, 5 let ibandronátem i.v.) byla odeslána v říjnu 2013 do Osteocentra

ÚVN – Vojenské fakultní nemocnice Praha k vyšetření. Po celou dobu léčby byla také suplementována kalcielem 1 000 mg denně a vitamínem D 800 IU denně. Pacientka v roce 2007 prodělala fraktury obou předloktí a recentně (v březnu 2013) frakturu chirurgického krčku levého humeru, tuto frakturu jsme tedy považovali za projev seřhlání dosavadní terapie. Pacientka neměla k osteoporóze žádnou genetickou dispoziční a nástup menopauzy byl u ní v obvyklém věku 54 let. Léčila se pro hypertenzi ramiprilem a hydrochlorothiazidem a pro hyperurikemii alopurinolem. Nekouřila a alkohol prakticky nekonzumovala.

Terapii jsme změnili a indikovali jsme stroncium ranelát, pacientka však léčbu netolerovala. Následně v únoru 2014 byla zahájena terapie denosumabem 60 mg s.c. v 6měsíčních intervalech. Po 1,5roční léčbě (v září 2015) u pacientky došlo k pádu a vzniku spirální zlomeniny diafýzy levého femuru (**obr. 3**). Po konzultaci s radiology, zda se nejedná o atypickou frakturu femuru, jsme dospěli k závěru, že se jedná spíše o frakturu osteoporotickou, jelikož nejde o typ zlomeniny transverzální a ani šikmý. Pokračovali jsme v terapii denosumabem. Po 2 letech (v září 2017) pacientka znovu upadla a způsobila si **šikmou zlomeninu diafýzy pravého femuru**, která byla nepochybně atypická, splňující všech 5 velkých ASBMR kritérií (**obr. 4**). Zlomenina byla ošetřena nitrodřeňovým hřebem. Léčbu denosumabem jsme ukončili. Vznik této zlomeniny nás vedl k přehodnocení předchozí **spirální zlomeniny levého femuru** (**obr. 3**). Zjištění, že i laterální kortex je v místě zlomeniny rozšířený, lomná linie je

Tab. 1 | Revidovaná kritéria pro atypické fraktury (ASBMR). Upraveno podle [3]

Zlomenina musí být lokalizovaná v diafýze femuru distálně od malého trochanteru a proximálně od kondylů femuru.

Současně musí být splněna alespoň 4 velká kritéria.

Malá kritéria se mohou u těchto zlomenin vyskytovat, žádné ale není vyžadováno pro splnění diagnózy atypické fraktury femuru.

velká kritéria*

1. Vznik zlomeniny při minimálním traumatu nebo bez traumatu.
2. Zlomenina začíná v laterálním kortexu, v němž má transverzální orientaci, s progresí zlomeniny mediálním směrem, může mít šikmý průběh.
3. Kompletní zlomenina zasahuje oba kortexy a na mediálním kortexu může mít hrot; inkompletní zlomenina postihuje laterální kortex.
4. Zlomenina je netříštvá nebo minimálně tříštvá.
5. Lokalizované periostální nebo endostální ztlustění laterálního kortexu v místě zlomeniny (znamení zobáku nebo záře).

malá kritéria

1. Generalizované ztlustění kortexu v diafýze femuru.
2. Jednostranná nebo oboustranná prodromální tupá bolest v třísele nebo ve stehně.
3. Oboustranná inkompletní nebo kompletní fraktura diafýzy femuru.
4. Opožděné hojení zlomeniny.

*Vyloučeny jsou fraktury krčku femuru, intertrochanterické zlomeniny se spirálním průběhem zasahující subtrochantericky, periprotetické a patologické zlomeniny (při primárních nebo metastatických kostních tumorech a různých kostních onemocněních jako Pagetova choroba a fibrózní dysplazie).

v laterálním kortexu horizontální a mediálně je vytvořený hrot, nás vedlo k závěru, že i spirální zlomenina může být atypická, pokud splní ostatní 4 kritéria ASBMR.

Rok po vysazení denosumabu jsme vzhledem k akcelerovanému poklesu BMD v bederní páteři, obavám ze vzniku kompresivní zlomeniny obratle při současném ošetření obou femurů nitroděřňovými hřeby léčbu denosumabem opět nasadili.

Periprotetické zlomeniny

Periprotetické zlomeniny jsou vyloučeny z ASBMR-kritérií pro atypické fraktury, přesto 8–10 % těchto zlomenin má radiologické charakteristiky atypických zlomenin (obr. 5) [6]. Vznikají i při správném postavení implantátu. Jsou nízkotraumatické a polovina pacientů má prodromální bolesti. Až 73 % pacientů s těmito atypickými periprotetickými zlomeninami užívá bisfosfonáty [7].

Přestože bisfosfonáty pravděpodobně snižují počet aseptických uvolnění endoprotéz a počet revizních operací, pacienti užívající bisfosfonáty prodělávají více periprotetických zlomenin. Jedná se o relativně mladší osoby

s mírně sníženou densitou kostního minerálu v proximálním femuru. S délkou užívání bisfosfonátu se riziko periprotetické zlomeniny zvyšuje [8,9]. Nejvíce publikovaných případů je zmiňováno v souvislosti s léčbou alendronátem. Byl publikován i případ současně oboustranných zlomenin – periprotetické zlomeniny a atypické zlomeniny druhostranného femuru u pacientky léčené 11 let alendronátem [10].

Pro podobné charakteristiky a rizikové faktory žádají odborníci z oboru ortopedie přehodnocení ASBMR vylučujících kritérií pro atypické fraktury femuru.

Epidemiologie a patogeneze atypických zlomenin femuru

Atypické fraktury femuru jsou považovány za raritní nežádoucí účinek léčby bisfosfonáty, denosumabu a i jiných léků jako romosozumab, který kromě osteoanabolického účinku vykazuje i účinky antiresorpční. Jejich počet narůstá s délkou užívání léčby. Relativní riziko atypických fraktur femuru při léčbě bisfosfonáty je relativně vysoké [1,7], ale absolutní riziko je extrémně nízké [11]. Při užívání delším než 8 let se jedná o 113 případů na 100 000 pacientů. Léčba alendronátem představuje vyšší riziko než risedronátem [3]. Riziko atypické fraktury femuru je i při léčbě denosumabem porovna-

Obr. 3 | Spirální zlomenina diafýzy levého femuru.

Dvojitá lomná linie odpovídá spirálnímu typu zlomeniny (malé šipky). Jelikož je zlomenina nízkotraumatická, netříštivá, mediálně s hrotem (velká šipka) a se ztluštěním laterálního kortexu v místě zlomeniny, v němž je průběh lomné linie horizontální, jde o atypickou zlomeninu femuru.



Obr. 4 | Atypická fraktura diafýzy pravého femuru u stejné pacientky jako na obr. 3 o 2 roky později



telně nízké. V případě bisfosfonátů je medián výskytu těchto fraktur po 7. roce užívání. To je důležitý argument pro doporučovaný postup po 5 letech užívání bisfosfonátů zvážit přínosy a rizika a zahájit „lékové prázdniny“ [12,13]. Denosumabu se toto doporučení netýká. Důvodem je nebezpečí rebound fenoménu a mnohočetných vertebrálních zlomenin [14].

Studie Allisona et al [15], v níž byly aktivně vyhledávány inkompletní atypické fraktury femuru na rentgenových snímcích u 110 asymptomatických (bez bolestí v tříslach a stehnech) pacientů léčených dlouhodobě bisfosfonáty, byly nalezeny 3 inkompletní zlomeniny u 2 pacientek léčených 8 let. To naznačuje, že skutečný počet inkompletních atypických fraktur femuru bude vyšší, než je diagnostikováno. V tomto případě činil výskyt 1,82 %.

Po vysazení bisfosfonátů riziko atypických fraktur pravděpodobně rychle klesá až o 70 % ročně [16,17]. K odlišným výsledkům dospěla studie z kalifornského registru, v níž v 1. roce po vysazení kleslo riziko atypických fraktur o 44 % a v dalších 4 a více letech po vysazení o 78 % oproti pacientům pokračujícím v terapii bisfosfonáty [18]. Přinášíme kazuistiku (viz níže) pacientky, u níž došlo k recidivě atypické fraktury femuru 7 let po vysazení bisfosfonátu. Pacientka ovšem užívala bisfosfonáty kontinuálně 14 let. V literatuře se již objevila kazuistika ženy, u níž se atypická zlomenina femuru objevila 10 let po vysazení alendronátu poté, co jí byl jednou aplikován denosumab [19]. Léčba alendronátem u ní trvala kontinuálně 10 let.

Patogenetický mechanismus vývoje atypické fraktury femuru není zcela jasný, ale předpokládá se kumulace mikropoškození následkem útlumu kostní remodelace anti-resorpční léčbou [20]. Vážne zejména intrakortikální

remodelace, která je za normálních okolností zodpovědná za hojení únavových zlomenin. Pokud kumulace mikropoškození dosáhne určité kritické meze, může dojít ke kompletní zlomenině. Primární poškození laterálního kortexu v místě maximální tahové zátěže, transverzální průběh a ztráta tříštivosti svědčí o špatné kvalitě kosti. Atypická fraktura femuru je proto považována za insuficientní frakturu. Skutečné únavové zlomeniny postihují naopak mediální kortex femuru. Při patogenezi atypických fraktur femuru se mohou uplatňovat i další účinky bisfosfonátů, jako je kumulace pentosidinu (konečný produkt pokročilé glykace), antiangiogenní efekt, vliv na maturaci kolagenu a homogennější mineralizaci kostní matrix. Tyto účinky se však v některých studiích nepotvrdily. Přestože na buněčných kulturách prokázaly bisfosfonáty přímý toxický vliv na osteoblasty a léčba bisfosfonáty je provázena poklesem kostních markerů kostní novotvorby, pokles kapacity osteoformace v místě zlomeniny se nepotvrdil [21]. K tomuto závěru se dospělo hodnocením radiologických známek hojení resekovaného kortikálního defektu v místě atypických inkompletních zlomenin ošetřených nitrodřeňovým hřebem. I genetická predispozice může být důvodem, proč někteří jedinci jsou ke vzniku atypických zlomenin náchylnější.

Recidiva atypické fraktury femuru s dlouhým odstupem od vysazení léčby ibandronátem: kazuistika 2

70letá pacientka byla vyšetřena v revmatologické ambulanci v únoru 2014 pro zátěžové bolesti v pravém

Obr. 5 | Periprotetická zlomenina s radiologickým obrazem atypické fraktury femuru.
Upraveno podle [6]



Obr. 6 | Recidiva atypické fraktury levého femuru u pacientky 7 let po vysazení bisfosfonátů



třísle trvající již 7 měsíců. Léčila se dosud pro hypertenzi, hyperlipidemii, hypotyreózu a postmenopauzální osteoporózu manifestovanou zlomeninou radia vpravo. Její chronickou medikací tvořil levotyroxin, telmisartan, bisoprolol, amlodipin, ibandronát a kalcium citrát. Fyzikální vyšetření nevykazovalo žádnou bolestivost nebo omezení pohybů v pravém kyčelním kloubu. Na rentgenovém snímku ze října 2013 byla popsána jen počínající oboustranná koxartróza. Závěr revmatologického vyšetření konstatoval, že příčina bolestí v třísle je pravděpodobně vertebrogenního původu, a proto byla doporučena rehabilitace. Při kontrole za 2 měsíce byla pacientka pro trvající bolesti odeslána ke kontrolnímu rentgenovému vyšetření 4. 4. 2014. Na RTG-snímku byla patrná inkompletní únavová zlomenina proximální diafýzy pravého femuru se ztluštěním kortikalis splňující kritéria pro atypickou frakturu femuru (obr. 1). Pacientka si nepamatovala, jak dlouho bisfosfonáty užívá, ale pátráním v dokumentaci bylo zjištěno, že užívala 10 let alendronát a 4 roky ibandronát, tedy celkově 14 let bisfosfonáty. Dle CT-vyšetření postihla atypická fraktura 2/3 obvodu femuru, tedy pro hrozcí kompletní frakturu byla indikována k operačnímu řešení. Byla použita osteosyntéza PFN (proximálním femorálním hřebem). Byl vysazen ibandronát a pacientka byla ponechána na suplementaci kalcie a vitamínem D. DEXA-nález v roce 2015 v oblasti bederní páteře byl v pásmu osteopenie (T-skóre – 2,2), v levém proximálním femuru rovněž v pásmu osteopenie (T-skóre – 2,3) a v krčku femuru již byla hraniční osteoporóza – 2,5), přesto pacientka nesplnila indikační kritéria k léčbě teriparatidem. Fraktura se kompletně zhojila. 11. 9. 2019 byla reoperována pro periprotetickou únavovou zlomeninu v oblasti distálního dřívku. Další operační zákrok pacientka absolvovala v oblasti bederní páteře se stabilizací L4/5 pro spondylolistézu L4/5 v únoru 2021, která pacientce působila klaudikační bolesti v bederní páteři a obou stehnech po 20 m chůze. Operací

zcela odezněly bolesti beder a pravého stehna. Pro trvající bolesti levého stehna bylo 19. 4. 2021 provedeno RTG-vyšetření a při něm byla zjištěna únavová zlomenina laterálního kortexu levého femuru, který byl v místě zlomeniny zesílený (obr. 6). Radiologický obraz odpovídal atypické fraktuře femuru při léčbě bisfosfonáty, přestože již byly 7 let vysazeny, ale laboratorně byl stále patrný útlum aktivity osteoblastů (nižší osteokalcin). Fraktura byla řešena konzervativně odlehčením při chůzi. Pacientka nadále nesplňovala indikační kritéria pro léčbu teriparatidem, ale léčba jí byla schválena revizním lékařem pojišťovny.

Přestože dosavadní studie považuje výskyt atypických fraktur femuru 7 let po vysazení bisfosfonátu za nepravděpodobný, lze nižší osteokalcin považovat za protražovaný nežádoucí efekt bisfosfonátu na osteoformační složku kostní remodelace. Prověřovali jsme geometrii levé dolní končetiny a konstatovali varózní krček levého femuru (kolodigrafický úhel 125 stupňů) a valgózní kolena, což jsou společně s vyšším BMI (31) další rizikové faktory, které se na vzniku zlomeniny mohly podílet.

Rizikové faktory vzniku atypických fraktur femuru

Hlavní příčinou vzniku atypických fraktur femuru je dlouhodobé užívání antiresorpční léčby, jako jsou bisfosfonáty a denosumab (tab. 2). Riziková je i další medikace např. inhibitory protonové pumpy, glukokortikoidy anebo jejich kombinace. Jedná se o osoby relativně mladší, ženy užívající bisfosfonáty jsou postiženy atypickou frakturou 3krát častěji než muži [17]. Rizikem je BMI >30 a asijská rasa. Častěji pacienti s atypickou frakturou femuru trpí kardiovaskulárními chorobami. Pacienti s diabetes mellitus 1. typu vykazují vyšší výskyt subtrochanterických fraktur a fraktur diafýzy femuru. Předpokládá se tedy i vyšší výskyt fraktur atypických, ale

Tab. 2 | Rizikové faktory vzniku atypických fraktur femuru

medikace	bisfosfonáty, denosumab, inhibitory protonové pumpy, glukokortikoidy
onemocnění	diabetes mellitus 1. typu, kardiovaskulární onemocnění
věk a pohlaví	< 70 let, ženské pohlaví
vyšší BMI	(> 30)
rasa	asijská rasa
saturace kalcia	nedostatečná saturace kalcia
životospráva	abúzus alkoholu, kouření
relativně vyšší BMD v proximální femuru	norma a osteopenie
geometrie končetiny:	varózní krček femuru, laterální vychýlení femuru, valgózní a varózní koleno
genetické faktory	COL1A1, COL1A2, ALPL

jejich podíl zkoumán zatím nebyl [22]. Ke vzniku atypické fraktury femuru přispívá nedostatečná saturace kalcia, abúzus alkoholu a kouření. Uplatňují se i další faktory týkající se geometrie končetin jako varózní krček femuru (kolodiafyzární úhel menší než 126°), valgozita i varozita kolene a laterální vychýlení femurů. Předmětem zájmu se stále více stávají genetické faktory, a to zejména u osob po atypické fraktuře femuru, které neužívaly žádnou rizikovou medikaci. U některých těchto osob byly nalezeny polymorfizmy genů, které jsou známy u monogenně podmíněných kostních chorob [23].

Tab. 3 | Pseudofraktrury podobné atypické fraktuře femuru

osteogenesis imperfecta
hypofosfatázie
X-vázaná hypofosfatázie
X- vázaná osteoporóza
pyknodysostóza
osteopetróza
osteoporosis pseudoglioma syndrome

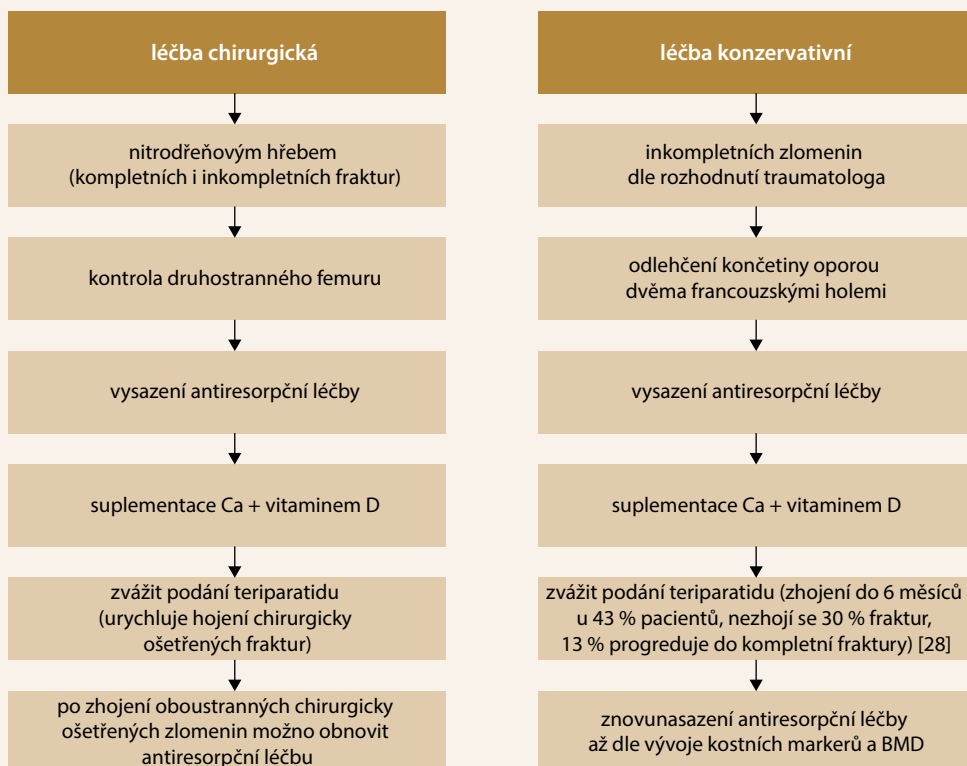
Pseudofraktrury podobné atypickým frakturám femuru

Pseudofraktrury velmi podobné atypickým frakturám femuru se vyskytují u některých vzácných geneticky podmíněných onemocnění skeletu (tab. 3) s poruchou v oblasti mineralizace, remodelace, syntézy a struktury kolagenu a nebo funkce osteocytů. Pečlivým vyšetřením pacienta s atypickou frakturou femuru, zejména toho, který neužíval antiresorpční léčbu, může dojít k odhalení těchto onemocnění [24]. Upozornit by nás měl výskyt těchto onemocnění v rodině pacienta. U pacienta s osteogenesis imperfecta můžeme vidět modré skléry a deformity femurů [25]. V anamnéze pacienta s hypofosfatázií budou těžké bolesti kolen, kalcifikující entezitidy, mnohočetné fraktury metatarzů a renální koliky, v laboratorních vyšetřeních výrazný pokles aktivity kostní, a tím i celkové alkalické fosfatázy. Redukce aktivity osteoklastů a vysoké hodnoty BMD (T-skóre > 4,0) doprovázejí pyknodysostózu a osteopetrózu [26,27].

Terapie atypických fraktur femuru

Řešení atypických zlomenin je buď chirurgické, nebo konzervativní (schéma). Zda bude pacient s inkompletní zlomeninou léčen konzervativně či chirurgicky, rozho-

Schéma | Terapie atypických fraktur femuru



duje traumatolog. V každém případě je nutné vyloučit inkompletní frakturu druhostranného femuru a antiresorpční léčbu okamžitě vysadit.

V případě konzervativního postupu traumatolog nebo ortoped nařídí odlehčování končetiny oporou dvěma francouzskými holemi. Měli bychom se postarat o dostatečný příjem kalcia a vitamínu D.

U atypických zlomenin je nutno počítat s prodlouženým hojením.

Ke zvážení je podávání teriparatidu, který dle observačních studií urychloval hojení chirurgicky ošetřených atypických zlomenin. U neoperovaných zlomenin se jich 43 % zhojilo, ale 30 % nikoliv a 13 % progredovalo do kompletní zlomeniny [28]. Teriparatid je doporučován zejména u pacientů s těžkou osteoporózou.

Znovunasazení antiresorpční léčby bychom měli odložit až dle vývoje kostních markerů a BMD, v případě chirurgicky ošetřených bilaterálních zlomenin je možné antiresorpční léčbu vrátit ihned po zhojení.

Závěr

Atypická fraktura femuru je vzácnou, ale velmi závažnou komplikací dlouhodobé antiresorpční léčby osteoporózy. Minimální trauma pak způsobí zlomeninu stehenní kosti, která je nejsilnější kostí v lidském těle. Osteolog se dozví o zlomenině dodatečně. Upozornit na atypickou frakturu by měla lokalizace zlomeniny pod úroveň trochanteru a prodromální bolesti. Po zajištění předoperační RTG-dokumentace je třeba poskytnout kritéria ASBMR radiologovi, informovat jej o mechanismu vzniku zlomeniny a požádat o zhodnocení, zda zlomenina splňuje kritéria pro atypickou frakturu femuru. Nejdůležitějším radiologickým obrazem je horizontální linie lomu laterálního kortexu. Po zjištění atypické fraktury musí následovat okamžitě vysazení antiresorpční léčby.

Vzniku zlomeniny předchází inkompletní zlomenina, na kterou by nás mohly upozornit prodromální bolesti třísla nebo stehna. Pacient s inkompletní atypickou frakturou může být zcela asymptomatický. Užitečným nástrojem k odhalení rozšíření laterální kortiky obklopující počínající frakturu může být scan femuru, který nabízí denzitometri značky Hologic i Lunar. Rozhodnout o terapii inkompletní atypické fraktury musí traumatolog. Osteolog kromě vysazení antiresorpční léčby zvaží možnost nasazení osteoanabolické léčby.

Pacienti s atypickou frakturou femuru, kteří neužívali rizikovou medikaci, by měli být podrobně vyšetřeni. Některá geneticky podmíněná onemocnění skeletu mohou být diagnostikována až v dospělosti.

Odůvodněný je požadavek na přehodnocení vylučujících ASBMR-kritérií, které se týká periprotetických zlomenin femuru. Až 10 % těchto zlomenin i přes správné uložení implantátu vykazuje radiologický obraz atypic-

kých fraktur a i asociaci s dlouhodobou léčbou bisfosfonáty. Uznání existence tohoto typu zlomenin by mohlo vést k častější monitoraci pacientů s kloubními implantáty, pokud užívají dlouhodobě antiresorpční léčbu. Je na dalším zkoumání, zda by se v případě okamžitého vysazení antiresorpční léčby zlepšily podmínky pro hojení těchto zlomenin.

Prevenční atypických fraktur femuru by měly být „lékové prázdniny“ v případě léčby bisfosfonáty. Pokračování léčby delší než 5 let by mělo být vyhrazeno pro pacienty s vysokým rizikem osteoporotické fraktury vertebrální nebo fraktury krčku femuru. Zvažujeme-li změnu několikaleté léčby bisfosfonáty na denosumab, je na zvážení provést RTG-vyšetření kyčlí a femurů k vyloučení asymptomatické inkompletní fraktury femuru nebo i vmezeření lékových prázdnin. Toto je názor autorky článku na základě její klinické zkušenosti. Žádné takové oficiální doporučení neexistuje.

Literatura

1. Marshall RA, Mandell JC, Weaver MJ et al. Imaging features and management of stress, atypical, and pathologic fractures. *RadioGraphics* 2018; 38(7): 2173–2192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1148/rg.2018180073>>.
2. Png MA, Mohan PC, Koh J et al. Natural history of incomplete atypical femoral fractures in patients after a prolonged and variable course of bisphosphonate therapy – a long-term radiological follow-up. *Osteoporos Int* 2019; 30(12): 2417–2428. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-05067-7>>.
3. Shane E, Burr D, Abrahamsen B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2014; 29(1): 1–23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1998>>.
4. Adams AL, Xue F, Chantra JQ et al. Sensitivity and specificity of radiographic characteristics in atypical femoral fractures. *Osteoporos Int* 2017; 28(1): 413–417. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3809-y>>.
5. LeBlanc ES, Rosales AG, Genant HK et al. Radiological criteria for atypical features of femur fractures: what we can learn when applied in a clinical study setting. *Osteoporos Int* 2019; 30(6): 1287–1295. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-04869-z>>.
6. Tomonori B, Masataka U, Hironori O et al. Atypical periprosthetic femoral fractures after arthroplasty for fracture are at high risk of complications. *Sci Rep* 2021; 11(1):14378. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1038/s41598-021-93574-1>>.
7. Leclerc JT, Michou L, Vaillancourt F et al. Prevalence and characteristics of atypical periprosthetic femoral fractures. *J Bone Miner Res* 2019; 34(1): 83–92. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3584>>.
8. MacKenzie SA, Ng RT, Snowden G et al. Periprosthetic atypical femoral fractures exist and are associated with duration of bisphosphonate therapy. *Bone Joint J* 2019; 101-B(10): 1285–1291. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.101B10.BJJ-2019-0599.R2>>.
9. Dózsai D, Ecseri T, Csonka I et al. Atypical periprosthetic femoral fracture associated with long-term bisphosphonate therapy. *J Orthop Surg Res* 2020; 15(1): 414–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13018-020-01941-x>>.
10. Simoes ND, Goncalves Z, Moreno J et al. Peri-implant atypical fractures associated with bisphosphonates: Should this clinical entity be included in the definition of atypical femoral fracture? Case report. *J Orthop Case Rep* 2018; 8(4): 66–69. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.13107/jocr.2250-0685.1164>>.

11. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2013; 28(8): 1729–1737. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1893>>.
12. Adler RA, Fuleihan GE, Bauer DC et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2016; 31(1): 16–35. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2708>>.
13. Dell R, Greene D. A proposal for an atypical femur fracture treatment and prevention clinical practice guideline. *Osteoporosis Int* 2018; 29(6):1277–1283. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4506-9>>.
14. Guanabens N, Moro-Álvarez MJ, Casado E et al. The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: an up-to-date review of sequential treatment. *Endocrine* 2019; 64(3): 441–455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-01919-8>>.
15. Allison MB, Markman L, Rosenberg Z et al. Atypical incomplete femoral fractures in asymptomatic patients on long term bisphosphonate therapy. *Bone* 2013; 55(1): 113–118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.03.018>>.
16. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P et al. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364(18): 1728–1737. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1010650>>.
17. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P et al. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop* 2015; 8(1): 100–107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/17453674.2015.1004149>>.
18. Dennison EM, Cooper C, Kanis JA et al. Fracture risk following interruption of osteoporosis therapy. *Osteoporosis Int* 2019; 30(9): 1733–1743. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-05002-w>>.
19. Smith MD, Haseman OJ, Garza JAV et al. Bilateral atypical fractures of the femur: ten years after ten years of bisphosphonate therapy. *Bone Rep* 2021; 15:101112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bonr.2021.101112>>.
20. Gun-Il I, Seung-Hyo J. Pathogenesis, management and prevention of atypical femoral fractures. *J Bone Metab* 2015; 22(1): 1–8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.11005/jbm.2015.22.1.1>>.
21. Bögl HP, Aspenberg P, Schilcher J. Undisturbed local bone formation capacity in patients with atypical femoral fractures: a case series. *Osteoporosis Int* 2017; 28(8): 2439–2444. *Osteoporosis Int* 2017; 28(8): 2439–2444. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4058-4>>.
22. Rasmussen NH, Dal J, Vries F et al. Diabetes and fractures? new evidence of atypical femoral fractures. *Osteoporosis Int* 2020; 31(3): 447–455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-05224-y>>.
23. Funck-Brentano T, Ostertag A, Debais F et al. Identification of a p.Arg708Gln variant in COL1A2 in atypical femoral fractures. *Joint Bone Spine* 2017; 84(6): 715–718. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.11.014>>.
24. Nguyen HH, Laarschot DM, Verkerk AJ. Genetic risk factors for atypical femoral fractures (AFFs): a systematic review. *JBMR Plus* 2018; 2(1): 1–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbm4.10024>>.
25. Andersen JD, Bünger MH, Rahbek O et al. Do femoral fractures in adult patients with osteogenesis imperfecta imitate atypical femoral fractures? A case series. *Osteoporosis Int* 2019; 30(2): 513–517. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4769-1>>.
26. Romans M, Sambandan B, Moses J et al. A rare case of pycnodystosis: technical difficulties in managing long bone fractures. *J Clin Orthop Trauma* 2020; 11(2): 332–338. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcot.2018.09.012>>.
27. Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: consensus guidelines from the osteopetrosis working group. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(9): 3111–3123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-01127>>.
28. Laarschot DM, McKenna MJ, Abrahamsen B et al. Medical management of patients after atypical femur fractures: a systematic review and recommendations from the European Calcified Tissue Society 2020. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(5): 1682–1699. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz295>>.

Vliv podkožního tuku, viscerálního tuku a objemu pánevní kosti na obsah kostních minerálů: pilotní studie na rutinních CT

Bone mineral content, subcutaneous and visceral adipose tissue volumetric measurements: A pilot study in routine computed tomography examinations

Michal Kuchař¹, Alexander Morávek¹, Pavel Rejtar², Petr Henyš³

¹Ústav anatomie LF UK v Hradci Králové

²Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³Ústav nových technologií a aplikované informatiky, Fakulta mechatroniky, informatiky a mezioborových studií, Technická univerzita v Liberci

✉ **Alexander Morávek** | moravekal@lfhk.cuni.cz | www.lfhk.cuni.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 30. 6. 2021

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 27. 7. 2021

Abstrakt

V současné době se zvyšuje množství studií zkoumajících vliv jak podkožního, tak viscerálního tuku na kvalitu lidského života. Kromě již prokázaného vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním je otevřena i otázka vzájemné souvislosti obsahu a kvality tukové tkáně na kost. Na souboru rutinních CT-vyšetření 55 pacientů Fakultní nemocnice Hradec Králové byl zkoumán minerální obsah pánevní kosti, atenuační koeficienty a volumetrické hodnoty podkožního a viscerálního tuku. Výsledky ukázaly kladnou souvislost mezi tukovými depozity a minerálním obsahem, zároveň naznačily zásadní vliv celkové velikosti kosti.

Klíčová slova: metoda konečných prvků – minerální obsah – pánevní kost – tuková tkáň

Abstract

Nowadays, an increasing number of studies examine the effect of both subcutaneous and visceral fat on the quality of human life. In addition to the already proven relationship to cardiovascular disease, the question of the interrelationship between the content and quality of fatty tissue on the bone is also open. The mineral content of the pelvic bone, attenuation coefficients and volumetric values of subcutaneous and visceral fat were examined on a set of routine CT examinations of 55 patients at the University Hospital Hradec Králové. The results showed a positive relationship between fat deposits and mineral content, as well as a significant effect of overall bone size.

Key words: adipose tissue – finite element method – mineral content – pelvic bone

Úvod

Zvýšená tělesná hmotnost člověka, případně vyšší hodnota celkového indexu tělesné hmotnosti (BMI – Body Mass Index) bývá často považována za ochranný faktor proti ztrátě kostní tkáně [1–4]. Zvyšující se mechanické

namáhání indukuje anabolický efekt aktivací osteocytů a následnou expresí c-fos, IGF1 a osteokalcinu [5]. Současná akcelerace estrogenního metabolismu ovlivňuje kostní přeměnu a výrazně zasahuje do dostupnosti vitamínu D. Přesto tuková tkáň nefunguje pouze jako prostá

tělesná výplň a úložiště energie, ale i jako metabolicky aktivní orgán. Tukové buňky produkují bioaktivní proteiny, adipocytokiny, regulující řadu fyziologických procesů přímo souvisejících s tukovým metabolismem i s onemocněními souvisejícími s obezitou, jako je diabetes 2. typu, metabolický syndrom nebo řada kardiovaskulárních onemocnění [6–15]. Leptin může svým vlivem na hypotalamus omezit novotvorbu kosti [16], v případě adiponektinu pozorujeme sníženou osteoklastogenezu [17]. Tyto negativní faktory jsou dále komplikovány jednak rozdílným zatížením různých částí těla, jednak rozdílnou kvalitou takto uložených tukových depotů. Největší z nich jsou, díky svému uložení, označovány jako podkožní tuk (SAT – Subcutaneous Adipose Tissue) a nitrobřišní tuk (VAT – Visceral Adipose Tissue). Existuje velké množství studií vycházejících z naměřených hodnot SAT a VAT, jednotlivé výsledky vlivu těchto depotů na kost, respektive kostní hustotu minerálů (BMD – Bone Mineral Density) jsou však v mnoha případech protichůdné [18–23]. V nedávno publikované metaanalýze poukázali Kaze et al na značnou heterogenitu mezi jednotlivými studiemi a doporučili další zkoumání distribuce tukových složek [24].

Chceme-li určit množství tukové tkáně v těle, můžeme využít různé antropometrické techniky (BMI, obvod pasu, poměr boků a pasu), bioelektrickou impedanční analýzu, ultrasonografii nebo data pocházející z duální rentgenové absorpciometrie/denzitometrie (DXA – Dual-energy X-ray Absorptiometry). Žádná z těchto metod ovšem není schopná určit přesný objem a poměrné rozložení podkožního a viscerálního tuku [25]. Standardem pro hodnocení distribuce abdominálního tuku se stává výpočetní tomografie (CT – Computed Tomography) a zobrazení magnetickou rezonancí (MRI – Magnetic Resonance Imaging) s použitím různých metod a softwarových prostředků [26–29]. CT-snímky jsou zobrazeny s použitím škály Hounsfieldových jednotek (HU – Hounsfield Unit), lineární transformací všech původních měřených atenuačních koeficientů do stupňů šedi vzniká škála intenzity typická pro různé typy tkání a ve voxelch měřený objem je následně převeden do jednotek cm^3 .

Pro kvantifikaci lokální kostní hustoty je referenční technologií DXA [30]. Její nevýhodou je již zmíněné obtížné hodnocení volumetrických dat. Další možností je využití kvantitativní výpočetní tomografie (QCT) schopné hodnotit i volumetrická data, a tím přispět ke zlepšení predikce rizika zlomenin v porovnání s DXA [31,32]. Nedávné studie dále prokázaly možnost využití rutinních CT-skenů prováděných pro jiné než osteodenzitometrické účely, které umožňuje dostatečné kostní vyšetření bez zvýšených finančních nákladů nebo radiačního zatížení pacienta [33,34].

V této práci byl jako závislá proměnná použit obsah minerálů v kosti (BMC – Bone Mineral Content) místo

BMD. Ačkoliv bývá BMD používána častěji a je obecně uznávána jako měřítko stupně osteopenie a osteoporózy, neodráží dostatečně vliv velikosti kosti [35]. Měření DXA ze svého principu mohou přecenit hodnotu kostní hustoty u pacientů s malými kostmi, nebo naopak podcenit tuto hodnotu u pacientů s kostmi absolutně většími. BMC je hmotnost minerální složky kosti a je počítána z celého objemu kosti na základě CT-snímku.

Cíl studie

Cílem studie bylo vyhodnotit vliv podkožního tuku, viscerálního tuku a nově i objemu kosti na množství minerálních látek za použití volumetrických dat z rutinních CT-vyšetření. Práce byla zaměřena na náhodně vybranou skupinu dospělých osob ve věku do 60 let.

Materiál a metodika

Soubor dat

Anonymizovaná retrospektivní data z CT-vyšetření 28 mužů a 27 žen byla náhodně vybrána ze souboru rutinních vyšetření provedených ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Rozlišení snímků bylo $1 \times 1 \times 1$ mm (Siemens Definition AS+ a Siemens Definition 128, Siemens AG, Erlangen, Germany; 120–130 kV; CareDose, reconstruction kernel 80–90, bone algorithm). Vstupní kritéria byla: abdominální CT, věk mezi 24–60 lety a pánevní kosti bez zjevného traumatu. Výběr pacientů proběhl s cílem doplnit současné studie o náhodný vzorek populace středního věku. Většina studií se zaměřuje na skupiny osob mladších, starších, prokazatelně obézních nebo na soubory s širokým věkovým rozptylem [36–41]. Přes pochopitelné důvody k výběru těchto skupin je v dostupné literatuře velmi málo informací o změnách minerálního obsahu u osob středního věku. Vybrané věkové rozmezí by mělo zároveň potlačit vliv hormonálních změn na kosti v období menopauzy u žen.

Obsah kostního minerálu

Geometrie pánevních kostí byla extrahována s použitím MITK-GEM interaktivního segmentačního software [42]. Nejdříve byly na několika snímcích manuálně naznačeny hrubé kontury kosti a pozadí, následně GraphCut algoritmus vysegmentoval zbytek řezů (obr. 1). Vzhledem k tomu, že se jedná o retrospektivní studii založenou na rutinních CT, nebyl k dispozici fantom pro kalibraci jednotek HU na jednotky minerální hustoty kosti. Proto byla v této studii aplikována metoda takzvané „interní kalibrace“ podle studie Michalskiho [43]. Tato metodika je založená na tom, že atenuační koeficienty vybraných typů tkání nejsou citlivé na konfiguraci CT-přístroje. Tyto koeficienty uvádějí Looker et al a Scott [44,45]. Autoři tento typ kalibrace ověřili a demonstrovali v předchozích pub-

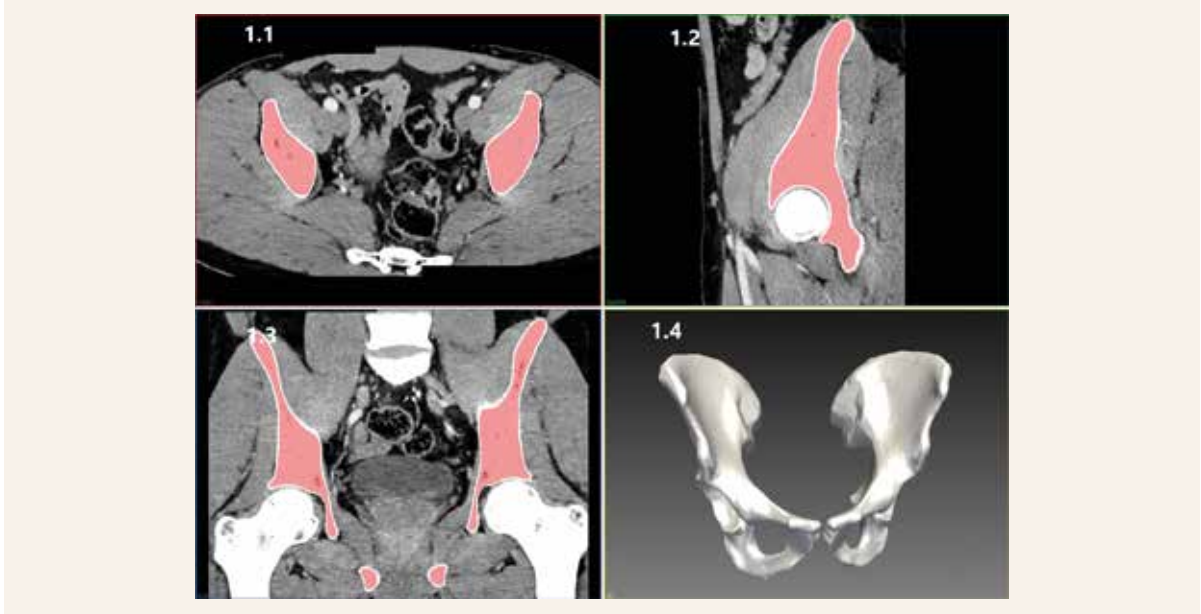
likacích [46,47]. Po kalibraci je výsledné pole hodnot HU převedeno na hustotu hydroxyapatitu HA v [g/cm³].

Minerální hmotnost kosti (BMC) byla spočítána následujícím způsobem. Nejdříve byla extrahována prostorová geometrie jako výsledek segmentace, tj. povrch ve formátu stl (viz výše) a minerální hustota kosti z CT-řezů. Hustota kosti je v každém místě kosti různá, a proto je hmotnost kosti dána jako integrál, který lze spočítat jenom numericky (viz předchozí práce autorů), obr. 2. Ve studii [47] počítali autoři BMC pomocí metody koneč-

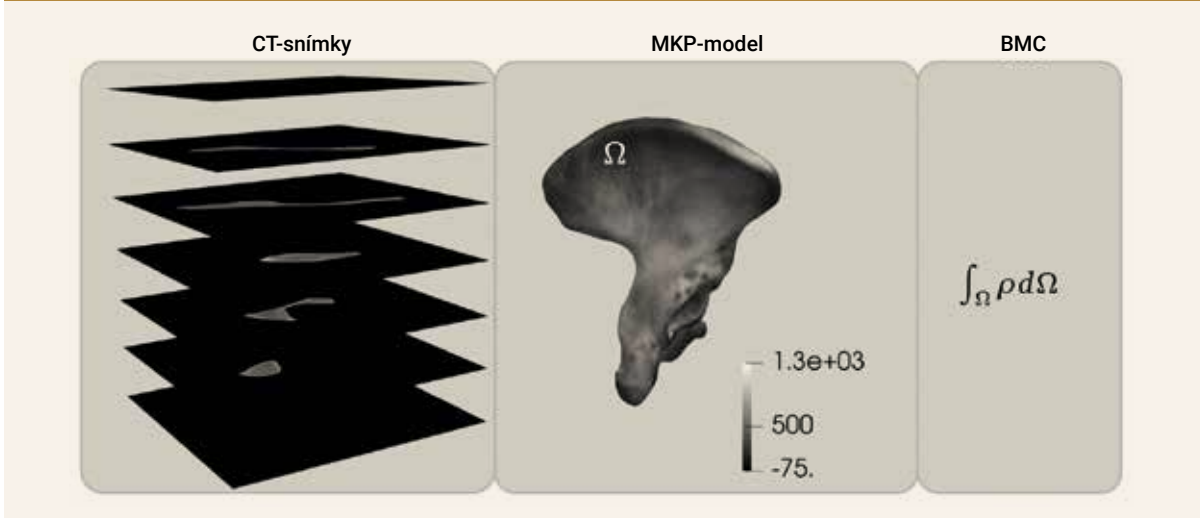
ných prvků (MKP), která se hojně používá v biomechanice [48].

Nicméně autoři této studie dále studovali hmotnost kosti tak, že je zájmal podíl vlivu objemu kosti a minerální hustoty na výslednou hmotnost kosti. Tato separace není triviální a autoři se inspirovali v předchozích studiích algoritmem, který se používá v analýze MRI mozku a k normalizaci tvaru mozku. Tato separace znamená, že se tvar kosti transformuje na jistý průměrný tvar (šablonu), ale hustota kosti zůstane zachována. Tato trans-

Obr. 1 | Segmentační proces – pánevní kost: vyznačení celého objemu kosti s využitím poloautomatického algoritmu v transverzální (1.1), sagitální (1.2) a frontální (1.3) rovině; vynesení povrchové mapy na vyznačený objem (1.4)



Obr. 2 | Tvorba konečně-prvkového modelu a výpočet BMC. BMC je spočítáno jako integrál přes objem kosti (Ω) a hustotu ρ



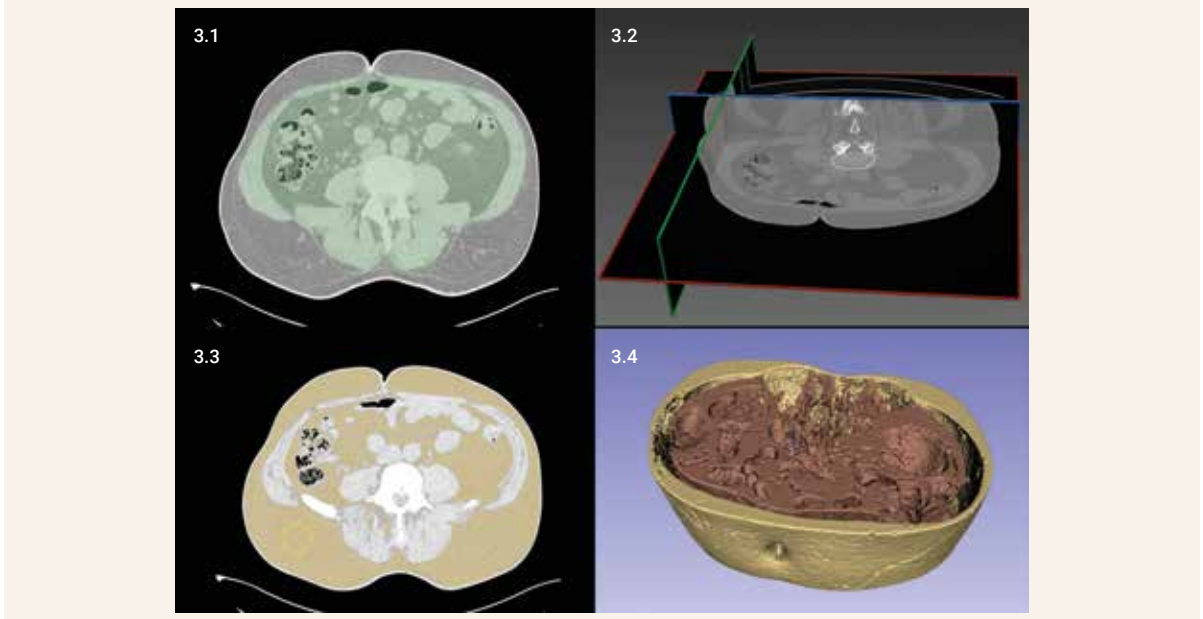
formace je počítána pomocí algoritmu SyN knihovny ANTs. Vhodné nastavení tohoto algoritmu pro kostní tkáň a jeho přesnost byla demonstrována v předchozí publikaci stejných autorů [49], stejně jako odhad průměrného tvaru kosti. Touto transformací je dosaženo toho, že všichni pacienti mají stejný tvar kosti (jak ženy, tak muži), a tudíž je vliv tvaru na výslednou minerální hmotnost potlačen. Ve studii je rozlišeno BMCa spočítané na průměrné kosti a BMCi individuálního pacienta.

Analýza tukové tkáně

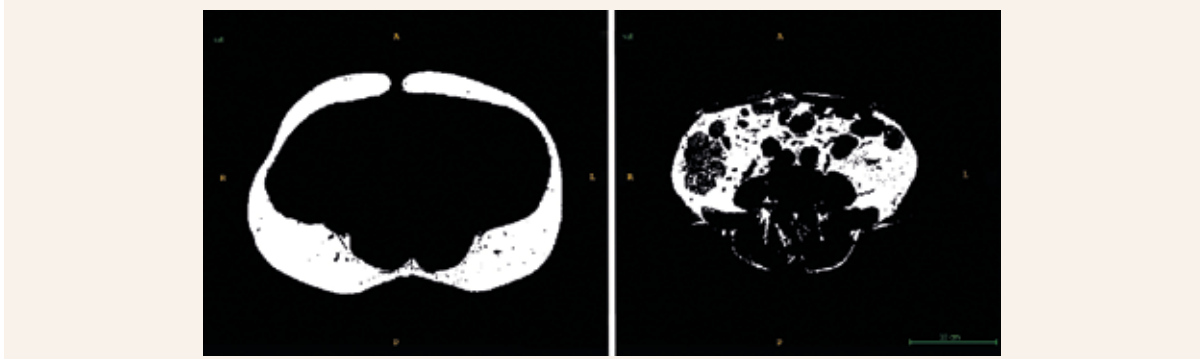
Pro výpočet celkového objemu VAT a SAT, z každého vyšetření byl ručně vybrán blok v oblasti břicha o délce

10 cm (100 řezů) s centrem v umbiliku. Tato úroveň by měla pokrývat jak nejčastěji používaný antropometrický rozměr (obvod břicha [50]), tak obratel L4, v literatuře opakovaně používaný pro kvantitativní hodnocení poměru VAT/SAT [21,51]. Snímky byly načteny a zpracovány v programu 3DSlicer [52] s ručním vyznačením pozice abdominální fascie na několika řezech a následným automatickým vyznačením v rámci celého bloku (obr. 3.1, obr. 3.2). Program dále umožňuje využít virtuální štětec a po zakreslení plochy do oblasti jednoho z tukových depotů změřit ve vybrané oblasti rozsah jednotek HU definujících tukovou tkáň (obr. 3.3). Tento individuální rozsah HU byl poté aplikován na všechny řezy

Obr. 3 | Segmentační proces – měkké tkáně: 3.1 – vymezení prostoru uvnitř abdominální a zádové fascie 3.2 – použitý blok břišní oblasti o výšce 10 cm 3.3 – individuální určení rozsahu jednotek HU pro tukovou tkáň 3.4 – výsledný volumetrický obraz podkožního a viscerálního tuku



Obr. 4 | Tuková tkáň na řezu oblasti břicha



*Obsah SAT (obr. vlevo) a VAT (obr. vpravo) na příkladu jednoho z řezů (54/100)

daného CT. Po automatické segmentaci peritoneální dutiny včetně okolních svalů (intraabdominální prostor – IA) a následné manuální korekci byla hodnota SAT definována jako celkový objem tukové tkáně mezi kůží břicha a vnějším okrajem břišních a paravertebrálních svalů. Objem VAT byl definován a kvantifikován podle Sheu et al [20] jako souhrn voxelů uvnitř výše zmíněné hranice, z nichž žádný nepatřil ke svalové tkáni nebo k vnitřním orgánům (obr. 3.4). Z tohoto objemu jsme zároveň odvodili průměrnou hodnotu HU pro VAT i SAT.

Prostorová závislost SAT, VAT

U náhodně vybraných 13 pacientů byl s použitím předchozí segmentace v každém z jejich axiálních řezů nezávisle vyznačen prostor zaplněný podkožním a viscerálním tukem. Obsahy každého z řezů, stejně jako jejich vzájemné poměry, byly následně spočítány automaticky a jejich rozložení graficky zvyrazněno. Při daném rozlišení tedy vzniklo 100 snímků pro danou osobu, popisujících kranio-kaudální rozložení tukové tkáně v části břišní dutiny (obr. 4).

Statistické zhodnocení

Pro zhodnocení rozložení tukových složek jsme použili grafické hodnocení, pro porovnání množství BMC a jeho souvislosti s tukovými složkami byl využit Pearsonův korelační koeficient.

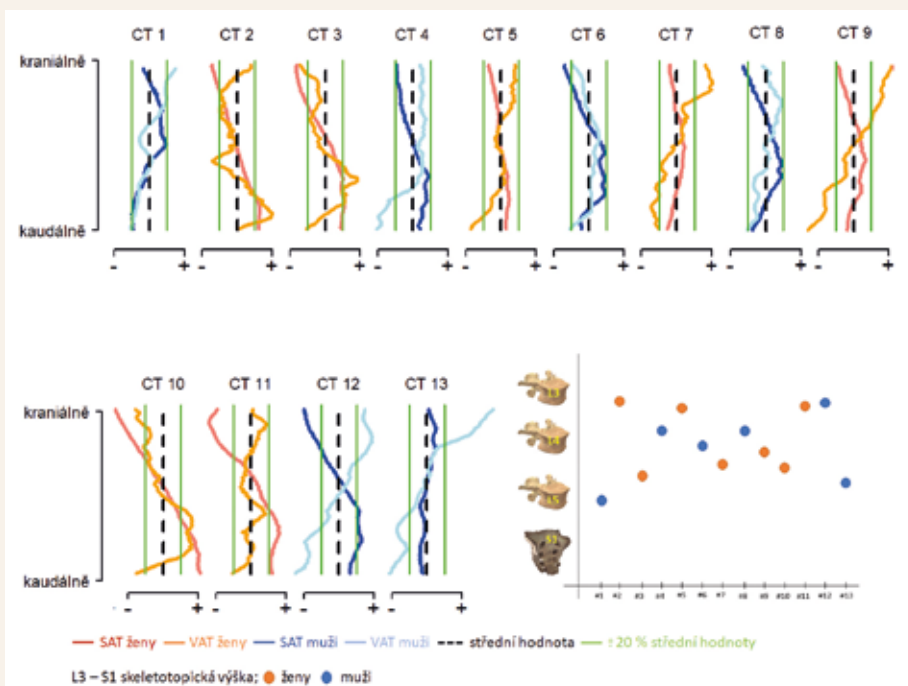
V případě grafického hodnocení byla každá z tukových složek na individuální úrovni normalizovaná na jednotkový průměr způsobem, při němž byly původní hodnoty děleny průměrem dané veličiny. Tím bylo dosaženo vzájemné grafické srovnatelnosti veličin s řádově rozdílným rozložením hodnot. Před provedením samotné korelace byla testována normalita rozložení hodnot pomocí jednovýběrového Kolmogorova-Smirnova testu, jenž porovnává rozložení naměřených hodnot vůči teoretickému rozložení. V našem případě bylo teoretické rozložení tvořeno nově vygenerovaným normálním rozdělením se střední hodnotou a rozptylem odpovídajícími původním datům, přičemž byl zachován počet prvků. Samotná síla vztahu mezi jednotlivými proměnnými byla zkoumána prostřednictvím Pearsonova korelačního koeficientu lineární závislosti.

Pro hodnocení obsahu minerálních látek v kosti byla korigována proměnná BMCa, ve které byl odstraněn klesající trend obsahu minerálních látek v kosti s narůstajícím věkem. Korekce byla získána zpětnou aplikací regresní rovnice BMCa na věk, přičemž k reziduí (rozdíl původních hodnot BMCa a nových odhadů této veličiny) byla připočtena průměrná hodnota těchto odhadů.

Výsledky a diskuse

Z důvodu časové a finanční náročnosti používá většina studií k hodnocení vlivu podkožního a viscerálního tuku

Obr. 5 | Obsah SAT a VAT v součtu všech CT-řezů (abdominální blok). Skeletotopické umístění řezu s hodnotou poměru VAT/SAT nejbližší střední hodnotě



hodnoty odvozené z jednoho nebo jen několika řezů. Ačkoliv můžeme v dostupné literatuře najít práce prokazující závislost mezi celkovým objemem tukové tkáně a jen několika snímků. Vzhledem k populační variabilitě pacientů musíme být v tomto případě velmi opatrní. Pozice, velikost i náplň okolních orgánů budou výrazně ovlivňovat celkové množství tuku v abdominální dutině. Oproti relevantním studiím jsme přes menší počet zahrnutých subjektů poprvé hodnotili oblast břicha v souvislé řadě 1 mm řezů. V našem případě ukázalo porovnání obsahu viscerálního a podkožního tuku na jejich nerovnoměrné rozložení (obr. 5). V centrální části vy-

tvořeného bloku je shoda s celkovou střední hodnotou největší, přesto se v porovnání s doporučovanou skeletotopickou výškou L4 (která nemusí souviset se středem výřezu) lišil absolutní průměr od průměrného obsahu v této rovině jak pro SAT (5–27 procent), VAT (4–56 procent) i VAT/SAT (0,5–110 procent).

Některé z námi naměřených hodnot potvrdily dosud publikované výsledky. Stejně jako ve studiích Baby a Hu [53,54] jsme našli silnou korelaci mezi množstvím SAT i VAT a jejich průměrnou hodnotou Hounsfieldových jednotek (tab. 1). V tomto případě se zdá, že i samotná kvalita tukové tkáně může být důležitým diagnostickým

Tab. 1 | Atenuační koeficient a jeho vztah k objemu SAT a VAT

	průměr	směrodatná odchylka	c (SAT, VAT)	p-hodnota
HU SAT	-98,266	10,999	-0,632	< 0,0001
HU VAT	-89,321	10,998	-0,584	< 0,0001

c – korelační koeficient HU SAT – atenuační koeficient podkožní tkáně HU VAT – atenuační koeficient viscerální tkáně

Tab. 2 | Celkové množství a rozložení tukových složek*

	SAT (cm ³)	VAT (cm ³)	VAT/SAT	VAT/ABD	SAT/ABD
ženy	2 385,1	878,9	0,350	0,128	0,368
muži	1 580,8	1 296,9	0,932	0,189	0,228

*v tabulce jsou uvedeny průměrné hodnoty

ABD – objem celého břišního bloku

Tab. 3 | Korelace sledovaných veličin s věkem a pohlavím

	SAT	VAT	VAT/SAT	BMCi	BMCa
pohlaví	0,454 p << p*	0,328 p < p*	0,664 p << p*	0,553 p << p*	0,0495 p > p*
věk	0,223 p > p*	0,492 p << p*	0,242 p > p*	0,08 p > p*	-0,268 p ≈ p*

c – korelační koeficient p-hodnota – (hladina významnosti p* = 0,05)

Tab. 4 | Korelace sledovaných veličin s obsahem kostních minerálů

		SAT	VAT	SAT+VAT	VAT/IA	VAT/ABD	SAT/IA	SAT/ABD	VAT/SAT	S+V/ABD
BMCi (muži)	c	-0,041	0,402	0,433	0,537	0,616	0,252	0,268	0,083	0,346
	p-hodnota	0,836	0,03	0,021	0,003	p < 0,001	0,195	0,167	0,675	0,071
BMCi (ženy)	c	0,403	0,038	0,297	0,224	0,252	0,322	0,27	0,223	0,202
	p-hodnota	0,037	0,85	0,132	0,261	0,204	0,101	0,174	0,263	0,312
BMCa	c	0,303	0,305	0,554	0,333	0,268	-0,232	0,228	0,049	0,297
	p-hodnota	0,024	0,024	p < 0,001	0,013	0,048	0,09	0,094	0,725	0,027

ABD – objem celého břišního bloku BMCa – minerální obsah na průměrné kosti (včetně korekce na věk) BMCi – minerální obsah kosti individuálního pacienta c – korelační koeficient IA – intraabdominální prostor SAT – podkožní tuk S + V – celkové množství tukové tkáně VAT – viscerální tuk

znakem – předpokládá se, že nižší hodnota HU je asociována s vyšším obsahem lipidů. Absolutně větší množství tukové tkáně jsme našli u žen, ovšem s jiným rozložením než u mužů. Zcela převládá složka SAT, stejně jako poměr SAT/VAT. U mužů převládá množství viscerálního tuku a poměr VAT/SAT (tab. 2). U obou pohlaví se s přibývajícím věkem zvyšuje množství viscerálního tuku, u podkožního tuku jsme tento trend v naší zkoumaném souboru nepozorovali (tab. 3).

Průměrný minerální obsah jsme měřili v rozsahu celých pánevních kostí. Ačkoliv se nejedná o cílenou strukturu pro běžná densitometrická vyšetření, díky svému velkému objemu, relativně snadné segmentaci a současné dostupnosti abdominálních CT se zdá vhodným cílem pro následné porovnání s dalšími veličinami. Absolutní hodnoty SAT a VAT byly použity jako vstupní data a jen nepřímo odkazují na robustnost postavy pacienta, kterou jsme díky nedostupnosti dalších vyšetření (tělesná hmotnost, BMI) nebyli schopni odfiltrovat. Následně vytvořené poměry tukových složek a částí břišní oblasti lépe odrážejí celkovou topografii a jsou nezávislé na tělesné stavbě.

Hodnota BMCi vykazovala středně silnou korelaci s příslušností k jednotlivému pohlaví a celkovým objemem břišního bloku ($p < 0,001$), s hodnotou VAT i SAT + VAT u mužů ($p = 0,03$; $0,021$) a SAT u žen ($p = 0,037$). Jednotlivé poměry tukových složek se u žen ukázaly jako méně významné, u mužů záviselo na poměru VAT k objemu břišní dutiny i k celému objemu břišní oblasti (tab. 4).

Zajímavá situace však nastala po převedení BMCi na BMCa, při kterém se namapováním celé kosti včetně minerálního obsahu na univerzální šablonu odfiltroval vliv její velikosti. Jinými slovy vidíme, jak by vypadala kost se stejným rozložením minerální složky po převedení na jednotný tvar. Po použití tohoto typu dat (BMCa) zcela vymizel vliv pohlaví na obsah kostních minerálů (tab. 3). Je tedy možné, že pozorované pohlavní rozdíly u řady densitometrických studií mohou být ovlivněné převážně rozdílnou velikostí jednotlivých kostí a až sekundárně jinými pohlavně specifickými vlivy. Tento přepočítání nám umožnil použít celý smíšený soubor pacientů. Zde jsme opět našli souvislost minerálního obsahu kosti s absolutním objemem měkkých tkání a s poměry VAT (tab. 4). V žádném z případů (BMCi, BMCa) se neprokázala souvislost s indexem podkožního a viscerálního tuku (VAT/SAT).

Úzký vztah BMC k měřeným objemům pravděpodobně z velké části souvisí s celkovou tělesnou konstitucí, a tím i tlakem na pánevní kosti. Vzhledem k potvrzené souvislosti BMCa k poměrům tukových složek však můžeme předpokládat i vliv dalších faktorů nezávislých na hmotnosti. U žen jsme našli větší význam podkožního tuku,

u mužů viscerálního, ve všech případech jeho zvýšenou hodnotu následovalo zvýšení BMC.

Jsmo si vědomi, že znalost minerálního obsahu je pouze jednou ze složek vyšetření a celková hodnota může být zkreslena lokální nižší metabolickou aktivitou nebo právě rozdílnou velikostí kosti a nemusí odpovídat její celkové kvalitě. Zároveň jsou tyto výsledky úzce svázány s vybranou věkovou skupinou osob mladších 60 let. Ačkoliv nepředpokládáme výrazné změny při působení tukových výplní na jiné části skeletu, vzhledem k rozdílným poměrům kortikální a trabekulární kosti je nezbytné budoucí porovnání s kostmi běžnými pro densitometrická vyšetření, jako jsou obratle či proximální část stehenní kosti.

Závěr

Na náhodně vybraném souboru osob středního věku jsme hledali souvislost mezi velikostí kosti, jejím minerálním obsahem a tukovými depozity ve vybrané části břišní oblasti. Našli jsme kladnou souvislost mezi objemem tuků a jejich průměrnými atenuačními koeficienty, dále mezi absolutním i relativním množstvím tukové tkáně a BMC. Poměr viscerálního k podkožnímu tuku se v našem souboru ukázal jako nevýznamný. Prokázali jsme silnější závislost BMC na objemu kosti, než na pohlavní specificitě. Přesnější interpretace výsledků, včetně začlenění dalších typů kostí, bude součástí dalšího výzkumu.

Literatura

1. Wardlaw GM. Putting body weight and osteoporosis into perspective. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(3 Suppl): 433S-436S. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/63.3.433>>.
2. Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between Body-Size and Bone-Mineral Density in Elderly Men and Women. *Am J Epidemiol* 1993; 138(3): 160-169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116842>>.
3. Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone* 2002; 31(5): 547-555. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00864-5](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00864-5)>.
4. Reid IR, Ames R, Evans MC et al. Determinants of Total-Body and Regional Bone-Mineral Density in Normal Postmenopausal Women – a Key Role for Fat Mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(1): 45-51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.75.1.1619030>>.
5. Zhao LJ, Jiang H, Papisian CJ et al. Correlation of obesity and osteoporosis: Effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23(1): 17-29. <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.070813>>.
6. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *Febs Letters* 2006; 580(12): 2917-2921. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2006.04.028>>.
7. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(1): 35-42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncpcardio0380>>.
8. Matsuzawa Y. Adiponectin: A Key Player in Obesity Related Disorders. *Curr Pharm Des* 2010; 16(17): 1896-1901. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/138161210791208893>>.
9. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor-Necrosis-Factor-Alpha – Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science* 1993; 259(5091): 87-91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.7678183>>.

10. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl* 2005; 6(2): 7–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.02.003>>.
11. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2(7): 800–803. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nm0796-800>>.
12. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409(6818): 307–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/35053000>>.
13. Hug C, Lodish HF. Visfatin: A new adipokine. *Science* 2005; 307(5708): 366–367. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1106933>>.
14. Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17(4): 319–326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2006.07.005>>.
15. Pinthus JH, Kleinmann N, Tisdale B et al. Lower Plasma Adiponectin Levels Are Associated with Larger Tumor Size and Metastasis in Clear-Cell Carcinoma of the Kidney. *Eur Urol* 2008; 54(4): 866–873. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2008.02.044>>.
16. Ducey P, Amling M, Takeda S et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass. *Cell* 2000; 100(2): 197–207. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81558-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81558-5)>.
17. Williams GA, Wang Y, Callon KE et al. In Vitro and in Vivo Effects of Adiponectin on Bone. *Endocrinology* 2009; 150(8): 3603–3610. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/en.2008-1639>>.
18. Cawthon PM, Shahnazari M, Orwoll ES et al. Osteoporosis in men: findings from the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016; 8(1): 15–27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1759720X15621227>>.
19. Nielson CM, Marshall LM, Adams AL et al. BMI and Fracture Risk in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *J Bone Miner Res* 2011; 26(3): 496–502. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.235>>.
20. Sheu Y, Marshall ML, Holton KF et al. Abdominal body composition measured by quantitative computed tomography and risk of non-spine fractures: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int* 2013; 24(8): 2231–2241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-013-2322-9>>.
21. Sollmann N, Franz D, Burian E et al. Assessment of paraspinal muscle characteristics, lumbar BMD, and their associations in routine multi-detector CT of patients with and without osteoporotic vertebral fractures. *Eur J Radiol* 2020; 125: 108867. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108867>>.
22. Russell B, Mendes N, Miller KK et al. Visceral Fat Is a Negative Predictor of Bone Density Measures in Obese Adolescent Girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(3): 1247–1255. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1475>>.
23. de Paula FJ, de Araújo IM, Carvalho AL et al. The Relationship of Fat Distribution and Insulin Resistance with Lumbar Spine Bone Mass in Women. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129764. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129764>>.
24. Kaze AD, Rosen HN, Paik JM. A meta-analysis of the association between body mass index and risk of vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2018; 29(1): 31–39. <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4294-7>>.
25. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH et al. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol* 2012; 85(1009): 1–10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1259/bjr/38447238>>.
26. Seidell JC, Bakker CJ, Vanderkooy K. Imaging Techniques for Measuring Adipose-Tissue Distribution – a Comparison between Computed-Tomography and 1.5-T Magnetic-Resonance. *Am J Clin Nutr* 1990; 51(6): 953–957. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/51.6.95>>.
27. Direk K, Cecelja M, Astle W et al. The relationship between DXA-based and anthropometric measures of visceral fat and morbidity in women. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13:25. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-13-25>>.
28. Jensen MD, Kanaley JA, Reed JE et al. Measurement of Abdominal and Visceral Fat with Computed-Tomography and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(2): 274–278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/61.2.274>>.
29. Jensen MD, Kanaley JA, Roust LR et al. Assessment of Body-Composition with Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry – Evaluation and Comparison with Other Methods. *Mayo Clin Proc* 1993; 68(9): 867–873. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60695-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60695-8)>.
30. Loffler MT, Sollmann N, Mei K et al. X-ray-based quantitative osteoporosis imaging at the spine. *Osteopor Int* 2020 31(2): 233–250. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-05212-2>>.
31. Engelke K. Quantitative Computed Tomography-Current Status and New Developments. *J Clin Densitom* 2017; 20(3): 309–321. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.017>>.
32. Loffler MT, Jacob A, Valentinič A et al. Improved prediction of incident vertebral fractures using opportunistic QCT compared to DXA. *Eur Radiol* 2019; 29(9): 4980–4989. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06018-w>>.
33. Winsor C, Qasim M, Henak CR et al. Evaluation of patient tissue selection methods for deriving equivalent density calibration for femoral bone quantitative CT analyses. *Bone* 2021; 143: 115759. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2020.115759>>.
34. Tse JJ, Smith AC, Kuczynski MT et al. Advancements in Osteoporosis Imaging, Screening, and Study of Disease Etiology. *Curr Osteoporos Rep* 2021; 19(5): 532–541. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11914-021-00699-3>>.
35. Prentice A, Parsons TJ, Cole TJ. Uncritical Use of Bone-Mineral Density in Absorptiometry May Lead to Size-Related Artifacts in the Identification of Bone-Mineral Determinants. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(6): 837–842. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/60.6.837>>.
36. Afghani A, Goran MI. Racial differences in the association of subcutaneous and visceral fat on bone mineral content in prepubertal children. *Calcif Tissue Int* 2006;79(6): 383–388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-006-0116-1>>.
37. Glass NA, Torner JC, Letuchy EM et al. Does Visceral or Subcutaneous Fat Influence Peripheral Cortical Bone Strength During Adolescence? A Longitudinal Study. *J Bone Miner Res* 2018; 33(4): 580–588. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3325>>.
38. Crivelli M, Chain A, da Silva IT et al. Association of Visceral and Subcutaneous Fat Mass With Bone Density and Vertebral Fractures in Women With Severe Obesity. *J Clin Densitom* 2021; 24(3): 397–405. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2020.10.005>>.
39. El Hage R, Jacob C, Moussa E et al. Relative importance of lean mass and fat mass on bone mineral density in a group of Lebanese postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2011; 14(3): 326–331. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2011.04.002>>.
40. Ryl A, Rotter I, Szylińska A et al. Complex interplay among fat, lean tissue, bone mineral density and bone turnover markers in older men. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(19): 19539–19545. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.18632/aging.103903>>.
41. Kim JH, Choi HJ, Kim MJ et al. Fat mass is negatively associated with bone mineral content in Koreans. *Osteoporos Int* 2012; 23(7): 2009–2016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1808-6>>.
42. Pauchard Y, Fitze T, Browarnik D et al. Interactive graph-cut segmentation for fast creation of finite element models from clinical ct data for hip fracture prediction. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2016; 19(16): 1693–1703. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/10255842.2016.1181173>>.
43. Michalski AS, Besler BA, Michalak GJ et al. CT-based internal density calibration for opportunistic skeletal assessment using abdominal CT scans. *Med Eng Phys* 2020; 78: 55–63. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.medengphy.2020.01.009>>.
44. Looker AC, Borrud LG, Hughes JH et al. Total body bone area, bone mineral content, and bone mineral density for individuals aged 8 years

- and over: United States, 1999–2006. *Vital Health Stat* 2013; 11(253): 1–78.
45. Scott JA. Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues: ICRU Report 46. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda 1992. *Soc Nuclear Med/J Nuclear Med* 1993.
46. Henyš P, Vořechovský M, Kuchař M et al. Bone mineral density modeling via random field: normality, stationarity, sex and age dependence. *Comput Methods Programs Biomed* 2021; 210: 106353. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106353>>.
47. Henyš P, Kuchař M, Hájek P et al. Mechanical metric for skeletal biomechanics derived from spectral analysis of stiffness matrix. *Sci Rep* 2021; 11(1): 15690. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-94998-5>>.
48. Taylor M, Prendergast PJ. Four decades of finite element analysis of orthopaedic devices: where are we now and what are the opportunities? *J Biomech* 2015; 48(5): 767–778. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.12.019>>.
49. Kuchar M, Henyš P, Rejtar P et al. Shape morphing technique can accurately predict pelvic bone landmarks. *Int J Legal Med* 2021; 135(4): 1617–1626. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00414-021-02501-6>>.
50. Ball SD, Swan PD. Accuracy of estimating intra-abdominal fat in obese women. *JEPonline* 2003; 6(4):1–7.
51. Hassan EB, Demontiero O, Vogrin S et al. Marrow Adipose Tissue in Older Men: Association with Visceral and Subcutaneous Fat, Bone Volume, Metabolism, and Inflammation. *Calcif Tissue Int* 2018; 103(2): 164–174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-018-0412-6>>.
52. Pieper S, Halle M, Kikinis R. 3D Slicer. 2004 2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro (IEEE Cat No. 04EX821). VOLS 1 and 2, 2004: 632–635. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1109/isbi.2004.1398617>> Corpus ID: 228577>.
53. Baba S, Jacene HA, Engles JM et al. CT Hounsfield units of brown adipose tissue increase with activation: preclinical and clinical studies. *J Nucl Med* 2010; 51(2): 246–250. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.109.068775>>.
54. Houchun HH, Chung SA, Nayak KS et al. Differential computed tomographic attenuation of metabolically active and inactive adipose tissues: preliminary findings. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35(1): 65–71. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/RCT.0b013e3181fc2150>>.

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 | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 26. 11. 2021

Analýza vplyvu oneskorenej operácie pacientov so zlomeninou proximálneho femuru: dôsledky a príčiny

Lieten S, Herrtwich A, Bravenboer B et al. Analysis of the effects of a delay of surgery in patients with hip fractures: outcome and causes. *Osteoporos Int* 2021; 32(11): 2235–2245. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05990-8>>.

Fraktúra proximálneho femuru (HFx – Hip Fracture) je asociovaná s vysokou mortalitou a morbiditou so závažnými dôsledkami na kvalitu života. Očakávaný ročný výskyt tejto zlomeniny do roku 2050 sa odhaduje na 6,26 miliónov prípadov, a väčšina prípadov vyžaduje operačné riešenie. Intervencia oneskorená o 24–48 hod po prijatí je spojená so zvýšeným rizikom komplikácií a predĺžením doby hospitalizácie, ktoré sa vyskytujú približne u 20 % pacientov. Príčiny ťažkého pooperačného priebehu nesúvisia len so samotným výkonom, ale častokrát ide o geriatrický a holistický problém spojený s rehabilitáciou, psychiatrickými, sociálnymi a inými komplikáciami.

Cieľom metaanalýzy belgických autorov bolo porovnať dopady operácie u pacientov podstupujúcich zákrok pre HFx do 24 hod od úrazu (skupina A) a pacientov s oneskorenou intervenciou (skupina B). Do jednotlivých skupín bolo zaradených 536 (A), resp. 304 pacientov (B) retrospektívnou analýzou dokumentácie, s následným sledovaním stavu po dobu 5 rokov. Priemerný vek v oboch skupinách bol 80 rokov. Autori zisťovali aj príčinu oneskorenej operácie vo vzťahu k mortalite.

Najčastejšou príčinou oneskorenej operácie bol zdravotný stav pacienta, ktorý nedovoľoval skorú intervenciu (20,7 %). Príčinou odložených zákrokov boli kardiovaskulárne ($p = 0,010$), pneumologické ($p < 0,001$) a hematologické ($p = 0,037$) dôvody (napr. antikoagulačná liečba), ale aj nesúhlas pacienta, nutnosť hemodialýzy alebo trans-

portu pacienta na iné oddelenie. Hospitalizačná doba bola dlhšia u pacientov operovaných po 24 hod v porovnaní so skupinou so zákrokom do 24 hod. 30-dňová mortalita sa zvyšovala vekom ($p < 0,001$), hematologickými ($p < 0,001$) a endokrinnými komplikáciami ($p = 0,001$) a bola nižšia v prípade absencie komplikácií ($p = 0,004$). Po finálnom hodnotení dát mortalita bola vyššia u pacientov s oneskorenou operáciou (OR = 2,634; $p < 0,001$), vyššieho veku ($p = 0,006$), mužského pohlavia ($p < 0,001$), žijúcich v zariadeniach sociálnych služieb ($p = 0,009$), s pľúcnyimi komplikáciami ($p = 0,002$) a u tých, ktorí neboli liečení na endokrinné alebo metabolické ochorenia ($p = 0,003$). Priemerná doba hospitalizácie po operácii bola 9,8 dní v skupine A vs 11,4 dní v skupine B ($p = 0,001$). Najvyššia mortalita 1 rok po operácii bola v skupine pacientov, ktorí neboli dostatočne pripravení na zákrok pri prijatí. Prijatie pacienta do nemocnice počas víkendu a typ anestézie neboli asociované s posunutím termínu operácie.

Práca autorov potvrdzuje zvýšenú mortalitu a predĺženú dobu hospitalizácie v závislosti od oneskorenej operácie HFx. Stratégie zamerané na intervenciu do 24 hod musia byť implementované do algoritmu manažmentu pacienta. Možným riešením je zrýchlenie procesu predoperačnej prípravy spoluprácou ortopéda a geriatra s nepretržitou dostupnosťou na oddeleniach urgentného príjmu.

Glukokortikoidmi-indukovaná osteonekróza – rizikové faktory postihnutia viacerých kĺbov

Krez A, Lane J, Heilbronner A et al. Risk factors for multi-joint disease in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Osteoporos Int* 2021; 32(10): 2095–2103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05947-x>>.

Osteonekróza (ON) je závažné muskuloskeletálne ochorenie vyskytujúce sa hlavne v strednom veku. Patofy-

ziologickým podkladom komplikácií ON je nevitálne kostné tkanivo s následným mechanickým zlyhaním funkcie kĺbu. Liečba glukokortikoidmi (GK) je predisponujúcim faktorom ON, často s postihnutím viacerých kĺbov (MJON – Multiple Joints OsteoNecrosis).

Autori sa v práci zamerali na identifikáciu rizikových faktorov ON u 55 dospelých pacientov s priemerným vekom 44 ± 17 rokov (58 % žien) liečených GK. 20 pacientov (36 %) malo MJON (definované ako postihnutie > 3 kĺbov), u ostatných sa diagnostikovalo postihnutie < 3 kĺbov.

Polovica pacientov sa liečila na ochorenie asociované s vysokým rizikom ON: systémový lupus erythematosus, akútna lymfoblastová leukémia, HIV, abúzus alkoholu. Najčastejšie išlo o postihnutie bedrového kĺbu (66 %), kolena, ramena a členka. Vyskytovalo sa aj symetrické postihnutie rovnakých kĺbov. Priemerná denná dávka perorálneho GK bola 29 mg a priemerná kumulatívna dávka 30 g v rozpätí 5,4 rokov. Polovica pacientov mala v anamnéze aj intravenózne podávanie GK.

Vyššia kumulatívna dávka ($r = 0,38$; $p < 0,008$) a trvanie perorálnej liečby GK ($r = 0,28$; $p < 0,05$) boli asociované so zvýšeným rizikom MJON. Nedokázala sa závislosť medzi počtom postihnutých oblastí ON a parametrami podávania intravenózných injekcií. Užívanie inhalačných GK bolo vyššie v skupine s MJON ($p < 0,05$). Prítomnosť 2 rizikových faktorov znamenalo až 12-násobne vyššie riziko MJON (95% CI 3,2; 44,4). Vysoké iniciačné dávky intravenózne alebo perorálne podávaných GK indikované na rýchle potlačenie zápalovej aktivity základného ochorenia pravdepodobne nezvyšujú riziko MJON tak výrazne ako vysoká kumulatívna perorálna dávka. Štúdia nedokázala rozdiely v prevalencii MJON podľa pohlavia, avšak v skupine mužov bola kumulatívna dávka vedúca k ON len 1/6 dávky u žien ($p < 0,0001$) a priemerné trvanie liečby GK bolo taktiež kratšie (6 mesiacov u mužov vs 9 rokov u žien, $p < 0,0001$). Neboli prítomné významné rozdiely medzi pohlaviami vo veku, BMI, konzumácii alkoholu a fajčení. Hematologické malignity boli častejšie u mužov.

Patomechanizmus ON nie je zatiaľ úplne objasnený, pravdepodobne ide o multifaktoriálny proces. Riziko vzniku MJON u pacientov liečených GK môže byť znížené redukciami kumulatívnej dávky.

Prevalencia prehliadnutej závažnej osteoporózy u pacientov hospitalizovaných na internom oddelení

Casella M, Becciolini A, Di Donato E et al. Internal medicine inpatients' prevalence of misdiagnosed severe osteoporosis. *Osteoporos Int* 2021; 32(11): 2361–2364. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05976-6>>.

Osteoporotické zlomeniny stavcov (t. j. manifestná závažná osteoporóza) zvyšujú riziko invalidity a mortality, avšak sú často prehliadnuté. U žien vertebrálne fraktúry (VF) sú prediktorom ďalších zlomenín – vertebrálnych aj nevertebrálnych (okrem zlomeniny distálneho predlaktia). Vzhľadom na ich asymptomatickú povahu, sú často nerozpoznané, a osteoporóza preto nie je adekvátne liečená. Zlatým štandardom diagnostiky VF je röntgenologické (RTG) vyšetrenie chrbtice. Cieľom tejto práce bolo zistiť prevalenciu nerozpoznanej ťažkej osteoporózy u pacientov hospitalizovaných na internom oddelení.

Počas 12 mesiacov 793 pacientov prijatých na interné oddelenie (bez anamnézy známej VF asociovej s osteoporózou) bolo skrínovaných na vyhľadávanie VF na základe predchádzajúcich vyšetrení chrbtice pomocou zobrazovacích metód. 235 pacientov malo predchádzajúcu dokumentáciu – RTG, CT alebo MRI chrbtice. Priemerný vek participantov bol 76,0 [64,0–83,0] rokov, 135 žien a 100 mužov. alebo viac 1 VF bolo prítomných u 28,9 % , približne polovica mala > 2 VF. U 55 pacientov nebola známa diagnóza osteoporózy (OP), ostatní 13 pacienti so známou diagnózou OP nemali znalosť o VF. Výskyt VF sa zvyšoval s vekom: 12 % u pacientov < 70 rokov až po 39 % v skupine > 79 rokov ($p = 0,02$).

Skríning VF nie je bežnou súčasťou diagnosticko-liečebného procesu na internom oddelení, avšak vyšetrenia zamerané na zobrazenie chrbtice môžu byť nápomocné v diagnostike závažnej osteoporózy. Podľa tejto práce približne u štvrtiny pacientov s predchádzajúcim vyšetrením chrbtice sa prehliadla VF na podklade OP a absentovala adekvátne liečba. Diagnostika manifestnej osteoporózy je rozhodujúcim krokom k redukcii incidencie ďalších zlomenín a následných komplikácií. Poddiagnostikovanie osteoporotickej vertebrálnej zlomeniny je celosvetový problém, ktorý vyžaduje zvýšenú pozornosť a zavedenie nových algoritmov na efektívne vyhľadávanie pacientov s kompresívnymi zlomeninami stavcov.

Doplnění sborníku abstrakt | Doplnenie zborníku abstraktov: XXIV. mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů

9.–11. 9. 2021, Hradec Králové
(publikovaného v *Clinical Osteology* 2021, roč. 26, čís. 3, ss. 165–180)

Supplementing of the Abstract Book:

XXIVth Congress of Czech and Slovak Osteologists

September the 9th–11th 2021, Hradec Králové, Czech Republic
(published in *Clinical Osteology* 2021, vol. 26, n. 3, pp. 165–180)

Vážení čtenáři a přátelé časopisu *Clinical Osteology*,
technickým nedopatřením nebyla tiskem zveřejněna ve 3. čísle některá abstrakta přednášek a posterů.
Za toto nedopatření se jménem redakce omlouváme Vám i autorům ústních (A/S) i posterových (P) sdělení.
Na následujících stránkách publikujeme všechna dosud nezveřejněná abstrakta.

Předem děkujeme za laskavé pochopení.
Redakce časopisu

Přehled rozmístění abstrakt

Abstrakta publikovaná v *Clin Osteol* 2021; 26(3): 165–180

A1, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A11, A13, A14, A18, A19, A22, A23, A24, A26, A27, A28, A30, A31, A32, A33, A42, P2, P3

Abstrakta publikovaná dodatečně v *Clin Osteol* 2021; 26(4): 213–223

A2, A10, A12, A16, A17, A20, A21, A25, A29, A34, A35, A36, A38, A39, A40, A41, A43, S1, S2, P1

Abstrakta, která nejsou výše v přehledu uvedena, nebyla dodána.

SBORNÍK ABSTRAKT | ZBORNÍK ABSTRAKTOV

OBSAH

Lékařská sekce

Čestná Blahošova přednáška

Přednáška vyzvaného hosta

Vliv pandemie SARS-CoV-2 na diagnostiku a léčbu osteoporózy

Incidence a prevalence osteoporózy, sekundární prevence systémem FLS

Metabolické choroby skeletu v dětském věku

Vitamin D

Sekundární osteoporóza

Vedlejší a nežádoucí účinky při léčbě osteoporózy

Bolest a přístup k bolesti u metabolických chorob skeletu

Diferenciální diagnostika metabolických onemocnění skeletu

Sesterská sekce

Posterová sekce

LÉKAŘSKÁ SEKCE

PŘEDNÁŠKA VYZVANÉHO HOSTA

A2 Pokles sérového kalcitriolu po zlomenině kyčle je asociován se zvýšením syntézy FGF23 v osteocytech

Štěpán J¹, Vaculík J², Wenchich L², Bobelyak M², Pavelka K¹

¹Revmatologický ústav a 1. LF UK, Praha

²Ortopedická klinika 1. LF UK a IPVZ a FN Bulovka, Praha

Úvod: Biologický účinek 25-hydroxyvitaminu D je dán jeho dostupností pro tvorbu kalcitriolu. Sérové koncentrace kalcitriolu významně klesají po zlomenině kyčle. Tento pokles je vysvětlován deficiencí vitaminu D, protože syntéza kalcitriolu závisí na dostupnosti substrátu. Experimentální studie vysvětlují pokles kalcitriolu po zlomenině kyčle akumulací kalcitriolu ve svalku. Klinický význam nedostatečnosti kalcitriolu při hojení zlomenin byl prokázán v experimentálním modelu, kde podání kalcitriolu zlepšovalo histomorfometrické ukazatele kvality a mechanické pevnosti kosti. Cílem této studie bylo ověřit hypotézu asociace mezi tvorbou kalcitriolu a tvorbou fibroblastového růstového faktoru FGF23 při hojení kosti. FGF23 inhibuje 25(OH)D 1 α -hydroxylázu (CYP27B1) a stimuluje 1,25(OH)2D3 24-hydroxylázu (CYP24A1). **Metody:** U 41 pacientů byla odebrána krev při přijetí pro zlomeninou proximálního femuru a při kontrolním vyšetření po 7 týdnech. U 17 pacientů indikovaných k náhradě kyčle byla krev odebrána před operací, následující den po operaci a při kontrole po 7 týdnech. V séru byla stanovena koncentrace hsCRP, kalcia, fosfátů, kreatininu, albuminu, intaktního PTH, 25(OH)D, kalcitriolu a sklerostinu. V plazmě byla měřena koncentrace intaktního a C-terminálního FGF23. Vypočten byl stupeň konverze 25(OH)D na kalcitriol a poměr intaktního a C-terminálního FGF23. **Výsledky:** Po 7 týdnech byla významná negativní korelace mezi hodnotami sérového kalcitriolu a intaktního FGF23 zjištěna u pacientů po náhradě kyčle ($r = -0,740$, $p = 0,001$), i u pacientů po zlomenině kyčle ($r = -0,310$, $p = 0,049$), resp. mezi stupněm konverze 25(OH)D na kalcitriol ($r = -0,560$; $p = 0,024$ a $r = -0,501$; $p = 0,001$). U obou skupin pacientů byla zjištěna významná pozitivní korelace P-intaktního FGF23 s koncentrací sklerostinu ($r = 0,729$, $p = 0,002$, a $r = 0,499$, $p = 0,001$). **Závěr:** Pokles sérové koncentrace kalcitriolu při hojení kosti je asociován a se zvýšenou tvorbou FGF23 v osteocytech.

INCIDENCE A PREVALENCE OSTEOPORÓZY, SEKUNDÁRNÍ PREVENCE SYSTÉMEM FLS

A10 Kost v gynekologické ambulanci

Klimovičová E

Lednická Gynekologie s.r.o., Lednice

Více než 50 % žen absolvuje každoročně preventivní vyšetření u svého registrujícího gynekologa. Perimenopauzální ženy při těchto vyšetřeních akcentují svoje obtíže související s nadcházející menopauzou, vyslovují svoje obavy ze stárnutí organismu. Bohužel značné množství žen tohoto věku není obeznámeno se změnami kostní hmoty, rizikem osteoporózy a z ní plynoucích vážných zdravotních obtíží ve vyšším věku. Registrující gynekolog má možnost nejen účinně pacientku edukovat a diagnostikovat, ale ve spolupráci s osteologem i účinně léčit.

METABOLICKÉ CHOROBY SKELETU V DĚTSKÉM VĚKU

A12 Chyby, omyly a mýty při diagnostice metabolických onemocnění skeletu v dětském věku

Kutílek Š^{1,2}

¹Dětské oddělení Klatovské nemocnice

²Dětské oddělení Pardubické nemocnice

Ke správné diagnostice metabolických onemocnění skeletu v dětském a dorostovém věku pomáhá komplexní zhodnocení anamnézy, fyzikálního nálezu, zobrazovacích metod a (správně indikovaných) laboratorních vyšetření. Mezi nejčastější omyly a mýty patří tvrzení, že osteoporóza je „odvápnění kostí“ u postmenopauzálních žen, že osteoporóza je bolestivé onemocnění (bolestivé jsou ovšem fraktury, nikoliv úbytek kostní hmoty), dále pak zaměňování osteoporózy, osteoartrózy a osteomalacie. Mezi nejčastější chyby patří izolované zhodnocení anamnestického údaje (hyperhidrosis) či fyzikálního nálezu (genua vara, genua valgus, craniotabes) či laboratorního nálezu, jako jsou vyšší aktivita S-ALP, vyšší hodnota kostní izoformy S-ALP, nižší hodnota S-25(OH)D-vitaminu, jako jednoznačného projevu křivice; přítomnost modrých sklér u kojenců či batolat jako jednoznačného důkazu osteogenesis imperfecta (OI); diagnóza osteoporózy na základě rentgenového snímku. Mezi časté chyby rovněž patří izolované vyšetření S-25(OH)D-vitaminu, kostní izoformy S-ALP, vyšetřování zbytečně velkého množství osteomarkerů (navíc při použití referenčních hodnot platných pro dospělé); nesprávná interpretace densitometrického vyšetření (DXA) skeletu v dětském věku bez ohledu na tělesnou výšku a za pomoci referenčních hodnot a odborné nomenklatury platné pouze pro postmenopauzální pacientky. Často je též opomíjeno vyšetření kalcémie, fosfatémie, parathormonu, kalciurie, fosfaturie. **Závěr:** Je nutné hodnotit pacienta komplexně. Nezbytné je vyšetření mineralogramu – včetně kalcémie, fosfatémie, magnezemie. Nesmíme opomenout ani vyšetření celkové S-ALP a eventuálně též parathormonu. Osteomarkery ani DXA nejsou všespasitelné, je nutné výsledky hodnotit v kontextu a s rozvahou. Není vhodné vyšetřovat izolovaně hladinu D-vitaminu (25-OH-D)! Není vhodné vyšetřovat izolovaně aktivitu kostní izoformy ALP a obdržený výsledek porovnávat s referenčními hodnotami pro dospělou populaci.

A15 Kostní projevy Gaucherovy nemoci

Přednáška s laskavou podporou společnosti Takeda Pharmaceuticals Czech Republic

Magner M

Pediatriká klinika 1. LF UK a FTN, Praha

abstrakt nedodán

VITAMIN D

A16 Jak šel čas s vitamínem D

Kutílek Š^{1,2,3}

¹Dětské oddělení Klatovské nemocnice

²Dětské oddělení Pardubické nemocnice

Přehledná, retrospektivně pojatá přednáška týkající se vývoje našich poznatků o vitamínu D a jeho fyziologických funkcích od v podstatě náhodných pozorování až po medicínu založenou na důkazech a z nich vyplývajících doporučených postupů. Věnováno zejména přínosu významných vědců a lékařů na tomto poli (E. Mellanby, K. Huld-schinsky, F. Albright, A. Norman, H. deLuca, M. Holick).

A17 Vitamin D a jeho stanovení v praxi osteocentra využívající různé laboratoře – porovnáváme porovnatelné a stačí suplementace 1 500 UI vitamínu D denně?

Kasalický P

Osteocentrum Affidea, Praha s.r.o.

V praxi velké osteocentrum s rozsáhlým spádem (Praha + Středočeský kraj) při existenci velkého množství soukromých laboratoří, kdy pacient často vybírá jemu nejbližší odběrové místo (na rozdíl od pracovišť využívající jednu laboratoř), musí řešit nehomogenitu stanovení vitamínu D. Ve výsledkových listech většiny laboratoří je standardně označena hodnota < 75 nmol/l pod hranicí červeně a pacienti, i když standardně substituovaní vitamínem D, často řeší svou hodnotu vitamínu D a jak ji zvýšit. Otázkou nadále zůstává, co by mělo být cílovou hodnotou vitamínu D. Obvyklou základní medikací v našem osteocentru je jeden z kombinovaných preparátů vápníku + vitamínu D doprovázený Viganolem, obvyklá denní dávka vitamínu D tak je obvykle je > 1 500 UI/den. Standardní praxí nestátních laboratoří je export laboratorních výsledků do ambulantních systémů lékařů, proto tak máme výsledky od naprosté většiny laboratoří s odběrovými místy v Praze a Středočeském kraji (Aeskulab, EUC Laboratoř, Synlab, Citylab, SPADIA, VIDIA, Agilab, Česká laboratorní s.r.o.). Byl vybrán soubor pacientů našeho osteocentra, u kterých byl v lednu-březnu 2021 vyšetřen vitamin D a výsledek vyšetření byl exportován do našeho ambulantního systému k našemu zpracování. Soubor obsahoval 1 024 pacientů se stanoveným vitamínem D 25(OH)D3. U 2 největších laboratoří s odběrovými místy v blízkosti našeho osteocentra – EUC a Aeskulab (a tedy s unifikovanou metodikou a jednotkami) – jsme se zaměřili na rozložení pacientů ve skupině < 50 nmol/l, 50–75 nmol/l a > 75 nmol/l (označena na výsledkových listech jako hodnota v normě). U zbylých laboratoří, kde bylo hodnoceno 11 % vzorků, jsme vzhledem k nehomogenitě metodiky stanovení i jednotek toto hodnocení neprovedli. Ve skupině pacientů vyšetřených v laboratoři Aeskulab (metoda Siemens, analyzátor Attelica) bylo pod hodnotou 50 nmol/l 18,4 % pacientů, ve skupině 50–75 nmol/l to bylo 39,4 % pacientů a > 75 nmol/l, tedy cílovou hodnotou, dosáhlo pouze 42,2 % pacientů. Ve skupině pacientů vyšetřených v EUC laboratoři (metoda Abbot, kit Allinity) bylo 10,1 % pacientů pod hodnotou 50 nmol/l, v rozmezí 50–75 nmol/l to bylo 37,9 % pacientů a cílové hodnoty dosáhlo 51 % pacientů. Tato sonda z běžné klinické praxe potvrdila naši zkušenost, že i při dostatečné dávce suplementace vitamínu D, rozhodně vyšší než doporučených 800 UI/den, jen cca 50 % pacientů dosahuje cílových hodnot hladiny vitamínu D. Dále potvrdila naši zkušenost z ambulancí, že přes tuto suplementaci vitamínem D při používání výsledků z různých laboratoří se častěji setkáváme s nižšími hladinami vitamínu D u pacientů vyšetřených v laboratoři Aeskulab než v laboratoři EUC, a proto se v praxi k těmto výsledkům stavíme odlišně.

SEKUNDÁRNÍ OSTEOPORÓZA

A20 Sekundární osteoporóza, časté příčiny, diagnostika a léčba

Horák P

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

Osteoporóza je definována jako onemocnění skeletu charakterizované sníženou pevností kostí, jež člověka predisponuje ke zvýšenému riziku zlomeniny. Pevnost kosti odráží především spojení kostní denzity a kvality kosti. Kostní minerál i organické části kosti jsou strukturálně normální a jsou přítomny ve fyziologickém poměru. Primárním defektem je snížení kvantity kosti, trabekulární i kortikální části kosti vykazují sníženou tloušťku. Je identifikována řada rizikových faktorů pro rozvoj osteoporózy (viz tabulka). Mezi nejvýznamnější patří ženské pohlaví, věk, hypogonadizmy (včetně menopauzy), nízká kostní denzita či dlouhodobé užívání glukokortikoidů. K primárním osteoporózám se řadí idiopatická a involuční osteoporóza, jež se zase dělí na typ postmenopauzální (osteoporóza I. typu) a senilní (II. typu). Sekundární osteoporózy mají příčinu v primární chorobě, poruše či medikaci. Sekundární osteoporózy jsou méně časté, je na ně potřeba pomyslet zejména u nemocných s velmi nízkou kostní hmotou a nízkoprahovou zlomeninou při absenci běžných rizikových faktorů. Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza je nejčastějším typem léky vyvolané osteopatie. Až u 50 % nemocných bez rozdílu věku a pohlaví léčených dlouhodobě glukokortikoidy se objeví osteoporotická zlomenina či aseptická nekróza kosti. Velmi závažnými, často však přehlíženými faktory rozvoje osteoporózy je přítomnost chronických zánětlivých chorob, dlouhodobý deficit vitamínu D

spojený se sekundární hyperparathyreózou či sarkopenií. Tabulka sumarizuje nejčastější příčiny rozvoje osteoporózy. Sdělení diskutuje problematiku včasné diagnostiky a léčebné intervence, která je v případě sekundární osteoporózy často velmi efektivní.

Tab. Faktory a stavy spojené s rizikem rozvoje primární a sekundární osteoporózy

věk	s každou další dekadou života se riziko zlomeniny zvyšuje 1,4 až 1,8krát
genetické faktory	etnické pozadí pohlaví: ženy mají vyšší riziko zlomenin než muži rodinná anamnéza s přítomností osteoporotických zlomenin
faktory zevního prostředí	výživa (nedostatek vápníku či vitamínu D) fyzická aktivita (zatěžování kostí je podmínkou jejího zdravého vývoje) kouření alkohol nadměrné pití kávy sklon k pádům
léky	glukokortikoidy hormony štítné žlázy léky navozující hypogonadismus (androgen deprivační terapie, inhibitory aromatáz) inhibitory protonové pumpy antikoagulancia kličková diuretika antidepresiva, antiepileptika inhibitory kalcineurinových receptorů antiretrovirová terapie
endokrinní poruchy	deficit sexagenů hypopituitarismus hypertyreóza hyperparatyreóza primární i sekundární Cushingův syndrom diabetes mellitus (1. i 2. typu) hyperprolaktinémie anorexia nervosa
chronické choroby	malabsorpční syndromy (primární i sekundární) ciróza jater chronická renální insuficience Crohnova choroba, ulcerózní kolitida chronické zánětlivé choroby (revmatické chorob, IBD, CHOPN) některé hematologické a maligní choroby (mnohočetný myelom, karcinom prsu, mastocytóza, chronické anémie) roztřoušená choroba
různé	stav po transplantaci ledvin gastrektomie bariatrické operace

Podpořeno MZ ČR RVO FNOL-0098892 a grantem IGA_LF_2021_04

A21 Hormonální léčba endometriózy a její vliv na kostní metabolismus

Skácelová M¹, Horák P¹, Pilka R², Malchar O²

¹III. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

²Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc

Endometrióza je estrogen-dependentní onemocnění charakterizované přítomností endometriálních žlázek a stromatu mimo děložní dutinu v ektopických místech, především v oblasti pánevní pobřišnice, vaječníků a rektovaginálního septa, vzácně i v extragenitální oblasti. Její prevalence v populaci se odhaduje okolo 6–10 % žen ve fertilním věku. Vyskytuje u 50–60 % žen s chronickou pánevní bolestí a až u 50 % pacientek léčených pro neplodnost.

Nedílnou součástí komplexní léčby endometriózy je i farmakoterapie, jejímž cílem je potlačení cyklické ovariální produkce estrogenů. Léčba bývá často dlouhodobá, jedním z možných nežádoucích účinků může být i negativní ovlivnění kostního metabolismu. Mezi léky první volby řadíme kombinovanou hormonální antikoncepci (estrogen-progestin), nejčastěji jsou využívána kontraceptiva s nízkou dávkou etinylestradiolu (15–35 µg). Dlouhodobé užívání kombinované hormonální antikoncepce má pozitivní vliv na zpomalení úbytku kostní hmoty po 30. roce věku, její užívání u adolescentů a mladých dospělých však může vést k nižšímu nárůstu peak BMD v oblasti bederní páteře i krčku femuru. V určitých případech jsou lékem první volby gestageny v monoterapii, a to buď depotní medroxyprogesteron acetát nebo derivát 19-nortestosteronu noretisteron acetát a dienogest. Podávání medroxyprogesteron acetátu je spojeno se zvýšenou kostní ztrátou, při dlouhodobém sledování byl pozorován pokles BMD o 0,5–3,5 % v oblasti krčku femuru a bederní páteře po roce užívání léčby, 5,5–7,5 % po dvou letech užívání; po pěti letech léčby byl úbytek kostní hmoty 5,2–5,4 %. Kostní ztráty jsou tedy největší v prvních dvou letech podávání, po vysazení léku lze pozorovat opětovný nárůst BMD. Naproti tomu dvouletá terapie norethisteron acetátem nevedla k signifikantní změně BMD v oblasti bederní páteře. U dienogestu byl v jedné studii popisován výskyt osteopenie po 18 měsících léčby u 20 % pacientek, vzhledem k absenci vstupních hodnot však není tento údaj příliš relevantní. Další práce popisuje v oblasti bederní páteře statisticky významný pokles BMD o $-1,6 \pm 2,4 \%$ a $-1,7 \pm 2,2 \%$ (průměr \pm standardní odchylka) po 24 a 52 týdnech léčby. Vliv na kost byl sledován i u adolescentů, u kterých byl po 52 týdnech sledování potvrzen pokles BMD o 1,2 % oproti vstupním hodnotám. Po šesti měsících od vysazení léku bylo pozorováno částečné zlepšení nálezu. Další využívanou možností léčby je podávání agonistů/antagonistů gonadotropin-releasing hormonu (GnRH). GnRH agonisté (leuprolid, nafarelin, triptorelin) mají delší poločas než nativní GnRH, váží na receptory v hypofýze a down-regulací hypofýzo-ovariální osy vedou k hypoestrinismu. Při jejich podávání byl pozorován pokles BMD v bederní oblasti, který byl po vysazení léčby reverzibilní. GnRH antagonisté (elagolix) jsou kompetitivní inhibitory receptoru pro GnRH, které suprimují produkci FSH a LH hypofýzou, důsledkem čehož dochází ke vzniku hypoestrogenního stavu. Jejich užívání rovněž vede k částečně reverzibilnímu úbytku kostní hmoty, má však pouze minimální vliv na dlouhodobé riziko zlomeniny. U refrakterních stavů je indikována chirurgická léčba, zcela vzácně se používají inhibitory aromatáz – letrozol nebo anastrozol. U pacientek léčených těmito preparáty pro karcinom prsu, vede dlouhodobá léčba k poklesu BMD v oblasti bederní páteře a kyčle a zvyšuje riziko zlomeniny, analogicky lze tedy očekávat podobná rizika i u žen léčených pro endometriózu.

Podpořeno grantem IGA_LF_2021_04 a MZ ČR RVO FNOL-0098892.

METABOLICKÉ ONEMOCNĚNÍ KOSTNÍ TKÁŇE U PACIENTŮ S CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN

A25 Nefrologický pacient v osteologické ambulanci

Dusilová Sulková S¹, Pavlíková L², Pokorná A¹, Palička V²

¹Hemodialyzační středisko, Katedra interních oborů LF UK a FN Hradec Králové

²Osteocentrum, Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

Nové poznatky v oblasti metabolického onemocnění skeletu u pacientů s onemocněním ledvin (CKD), selháním ledvin (ESRD-dialyzovaní) a pacientů po transplantaci ledviny (TxL) přesvědčivě doložily, že tato problematika významně překračuje rámec samotné renální osteopatie, řešené nefrology. Kostní denzitometrické nálezy (DXA) sice neodliší sekundární hyperparatyreózu od jiných forem renální osteopatie, avšak upozorní na jinou patologii. I pacienti s nemocemi ledvin mohou a také mají i non-renální příčiny kostních změn. Specifickým okruhem se pak stává osteoporóza. Samotná osteoporóza definovaná podle DXA nálezu u nefrologických pacientů však není úplně totožná s osteoporózou běžné populace. Již při mírně snížené funkci ledvin se kombinuje s renálními kostními změnami. Roli v patogeneze osteoporózy hraje věk i hormonální změny, ale i nutriční stav a záněť. Dlouhodobá léčba kortikoidy je v nefrologii častá. V diagnostice a léčbě je potom důležitá mezioborová spolupráce. Anti-osteoreorpční terapie (bisfosfonáty i denosumab) indikuje a sleduje osteolog po předchozím vyloučení dominujících renálních příčin (v gesci nefrologa). Terapie bisfosfonáty je s rizikem nefrotoxicity i rozvoje adynamické osteopa-

tie, ale při osteoporóze je jistě indikovaná. Volba přípravku, dávkování a délka terapie je stále předmětem diskusí, určitá klinická doporučení lze přesto odvodit. Denosumab má shodnou farmakokinetiku a dávky není třeba upravovat, riziko rozvoje a akcentace hyperparatyreózy je však velmi vysoké. K laboratornímu monitorování účinku je vhodné doplnit PTH. Denosumab podáváme až po korekci případného deficitu vitamínu D. Upozorňujeme, že deficit vitamínu D je u nefrologických pacientů významně častější než v běžné populaci. Podmínkou účinnosti všech léčebných postupů je zabránit retenci fosforu v organizmu, resp. zabránit pozitivní fosfátové bilanci. Organismus se s fosforem vyrovnává zprvu adaptivní, později vysloveně maladaptivní cestou zvýšení FGF-23 a o něco později i zvýšenou aktivitou příštítných tělísek. Pokud tato situace není řešena včas, vzniká renální metabolická osteopatie významně komplikuje možnosti léčby. Uvedená problematika patří do gesce nefrologa, ale je důležité, aby o terapeutické roli omezení fosforu již v časných stádiích nemocí ledvin věděly i další obory (základem je vynechání potravinových „éček“). V přednášce zmíníme konkrétní postupy pro jednotlivé situace a nálezy, se kterými odesílá nefrolog pacienta k osteologovi. Současně zmíníme i situace kdy se pacient ocitne nejprve v osteologické ambulanci a kdy je vhodné ho následně odeslat do ambulance nefrologa.

Podpořeno programy MZ-ČR – RVO (FNHK 00179906) a PROGRES Q40/14

VEDLEJŠÍ A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PŘI LÉČBĚ OSTEOPORÓZY

A29 **Primární, sekundární a terciární prevence osteonekrózy čelistí způsobené léčivými u osteologických pacientů**

Hauer L¹, Hrušák D¹, Micopulos C¹, Vyskočil V²

¹Stomatologická klinika, odd. ÚČOCH, LF UK a FN Plzeň

²Osteocentrum, II. Interní klinika, KOTPÚ, LF UK a FN Plzeň

Osteonekróza čelistí způsobená léčivými (MRONJ – Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw) je relativně vzácná a závažná komplikace antiresorpční terapie i cílené léčby, která ovlivňuje kostní metabolismus. U pacientů s metabolickým onemocněním skeletu se jedná o raritní léze postihující jen 0,001–0,01 % nemocných užívajících tyto léky. Přesto až 10 % všech čelistních osteonekróz vzniká právě u pacientů s osteoporózou, což je vysvětlitelné vysokou prevalencí této choroby v populaci. Vzhledem k obtížné terapii MRONJ, snížení kvality života pacientů, k riziku trvalých následků i život ohrožujících komplikací a negativnímu ovlivnění léčby základního onemocnění je primární, sekundární a terciární prevence nejdůležitější strategií v přístupu k tomuto onemocnění. Autoři v přednášce prezentují současná doporučení pro prevenci MRONJ u pacientů s osteoporózou, která jsou dokumentována na souboru 50 pacientů.

VARIA

A34 **Kazuistika pacienta s hypokalcemií a sekundární relativní hypoPTH při hypomagnezemii**

Kasalický P

Osteocentrum Affidea, Praha s.r.o.

Prezentována kazuistika pacienta odeslaného do osteologické ambulance pro manifestní hypokalcemii (S-Ca 1,78; ioniz. Ca 0,71). Po verifikaci výrazné hypokalcemie i z jiné laboratoře pátráno po příčině. 75letý muž s anamnézou metabolického syndromu, BMI 35, dlouhodobě užívající omeprazol pro GERD. Kromě toho z další medikace: Triplixam, Tenaxum, Verospiron, Rosumop, Gliclada, Siofor, Pioglitazone). Pacient v anamnéze při kardiologickém sledování s obvyklou kalcemií před 5 lety. Nyní při vstupním vyšetření zjištěno S-Mg 0,23 (norma 0,33–0,66), PTH při dolní hranici normy (1,6–6,0), nízká kostní remodelace (CTX 0,065, P1NP 14). Pátráno po příčině výrazné hy-

hypokalcemie a nízké hodnoty PTH, nenalezena jiná příčina než výrazný deficit hořčíku. Pacient po TEP kyčle I. dx. pro koxartrózu, kostní denzitometrie s nadprůměrnými hodnotami v oblasti páteře a kyčle I. sin. Podávány vysoké dávky hořčíku, 1 g denně, 1 g Ca denně, vysazen omeprazol. Při této terapii během měsíce ústup symptomatologie (křeč), normalizace hladiny S-Mg, S-Ca a ioniz. Ca, vzestup hodnoty PTH do středu normy. Kontrola po 4 měsících, kdy byla snížena dávka Mg, navrátit se k užívání k omeprazolu pro zhoršení GERD, při tom opět zhoršení křečí v chladu, pokles PTH ke spodní hranici normy a pokles S-Mg pod dolní hranici normy. Uzavřeno, že pravděpodobně je hypokalcemie důsledkem velmi snížených hladin hořčíku, se snížením sekrece PTH a navozením rezistence tkání k PTH, se sníženou schopností PTH zvýšit tvorbu kalcitriolu. Nejasná zůstává příčina hypomagnezemie, lze spekulovat o podílu dlouho užívaného omeprazolu na tomto stavu či podávání perorálních antidiabetik.

A35 Hypokalcemie: kazuistika-

Hrbek M¹, Beníšková M²

¹Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

²Oddělení následné péče II a ambulance osteologie Nemocnice České Budějovice, a.s.

Kazuistika popisuje pátrání po příčině hypokalcemie u muže mladšího věku. Zjistili jsme u nemocného vzácnější etiologii hypokalcemie, součástí prezentace je popis diagnostických metod a léčba nemocného.

A36 Naše zkušenosti s osteoanabolickou léčbou glukokortikoidmi indukovanéj osteoporózy u reumatických pacientov

Masaryk P, Letkovská A

Národní ústav reumatických chorób Piešťany

Glukokortikoidy predstavujú dôležitú liečebnú modalitu u zápalových reumatických chorôb a u systémových ochorení spojiva sú bazálnou liečbou. Výskyt glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy (GIOP) je teda vysoký a závisí od dávky, dĺžky podávania, typu reumatického ochorenia a hormonálneho statusu pacienta. V liečbe GIOP sa uplatňuje popri vápniku, vitamínu D antiresorpčná a tiež osteoanabolická liečba (pulzná liečba teriparatidom, ev. parathormónom). Na Slovensku je osteoanabolická liečba preskripčne obmedzená na 5 osteocentier s indikačným obmedzením (aspoň 1 osteoporotická zlomenina, alebo T-skóre < -2,9 na chrbtici, alebo krčku femoru) a do 31. 5. 2021 podliehala schváleniu zdravotnou poisťovňou. Trvanie liečby je maximálne 18 mesiacov a v 6-mesačných intervaloch sa vykonávajú kontrolné vyšetrenia na vylúčenie včasných nonrespondérov. V našej štúdii sme sa zamerali na analýzu pacientov s GIOP liečených v našom centre v rokoch 2009–2019. V tomto období bolo na túto liečbu indikovaných a schválených 234 pacientov (190 žien a 44 mužov) vo veku $48,0 \pm 25,5$ (26–85) rokov, medián 61 rokov. Z nich bolo 178 pacientov s reumatickými chorobami. Z nereumatických chorôb prevládali ochorenia pľúc, choroby GIT a neurologické ochorenia. Pacienti s reumatickými chorobami boli prevažne ženy (154), mužov bolo 24. Vekové rozloženie bolo nasledovné: 42 ± 17 (30–80), medián 61 rokov. Najčastejšou základnou diagnózou bola reumatoidná artritída (58), nasledovali systémový lupus erythematosus (28), systémová sklerodermia (22), polymyozitída (16), polymyalgia rheumatica a obrovskobunečná artritída (16) a rôzne vaskulitídy (10). Kompletnú 18-mesačnú liečbu ukončilo 118 pacientov, t. j. 66,2 %. Jedna tretina pacientov liečbu neukončila z nasledovných dôvodov: zomrelí (8), včasní nonrespondéri po 6 a 12 mesiacoch (20), rôzne formy intolerancie (8) a iné (odmietnutie pokračovať, ukončenie zo strany ZP). Autori budú prezentovať účinnosť a bezpečnosť osteoanabolickej liečby pri jednotlivých reumatických chorobách.

BOLEST A PŘÍSTUP K BOLESTI U METABOLICKÝCH CHOROB SKELETU

A37 Možnosti léčby bolesti u pacientů s osteoporózou

Hrubešová J

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UK a FN Hradec Králové

Abstrakt nedodán

A38 CT-navigované intervenční zákroky u nemocných s osteoporózou

Ryška P, Jandura J, Vajda M

Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Jednu z možností léčby bolesti představují i minimální invazivní techniky. Mezi tyto zákroky řadíme perkutánní augmentace skeletu, kyslíko-ozonovou terapii, radiofrekvenční ablací či jiné techniky. Autoři ve své prezentaci seznámují s hlavními indikacemi pro jednotlivé typy zákroků. Mezi augmentační techniky řadíme perkutánní vertebroplastiku a sakroplastiku. Při těchto zákrocích dochází k aplikaci PMMA-cementu do postiženého skeletu s následným výrazným zpevněním ošetřené oblasti. Efekt na bolest bývá okamžitý zejména u pacientů s insuficientní frakturou křížové kosti. Ostatní uvedené techniky mohou pomoci nemocným s akutními bolestmi zad při osteoporotických zlomeninách páteře. Nízká míra komplikací a rychlá účinnost vede k prosazování těchto zákroků do základních léčebných postupů.

A39 Využití medicínálního konopí v léčbě bolesti při osteoporóze

Hrubešová J

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UK a FN Hradec Králové

Konopí je pro své léčebné účinky využíváno již téměř 5 tisíc let. První zmínka pochází z Číny z roku 2737 př. n. l. Do Evropy se rozšířilo po Napoleonově invazi do Egypta. I v západní medicíně se jednalo dlouhou dobu o běžně používané analgetikum. V ČR Zákon o legalizaci užívání léčebného konopí pro léčbu a výzkum vstoupil v platnost 1. 4. 2013, legislativu bohužel stále provází řada problémů, nedostatků a nekompetentních rozhodnutí. Konopí je jednoletá bylina, která obsahuje více než 1 400 přírodních látek. Největší pozornost je věnována tetrahydrokanabinolu (THC) a kanabidiolu (CBD), což jsou nejvíce prozkoumané substance s mnoha prokázanými léčebnými účinky. THC má navíc účinky psychoaktivní, které vedou k používání konopí k rekreačním účelům. Nicméně v medicíně je zásadní účinek analgetický, dále antiemetický, antispastický a účinek na zlepšení chuti k jídlu. Tyto účinky se hojně využívají v léčbě onkologických pacientů, ale i pacientů s nenádorovou bolestí. CBD má vliv na psychiatrické, neurologické a jiné poruchy nebo symptomy, snižuje také nežádoucí psychotické účinky THC. Má účinek anxiolytický, panikolytický, antiepileptický a protizánětlivý a celou řadu dalších léčebných účinků. Konopí je v ČR předepisováno registrovanými lékaři ve formě tobolek nebo substance k inhalačnímu podání a je z 90 % hrazeno pojišťovnou do dávky 30 g za měsíc. Při rozvaze o použití konopí je třeba racionální přístup. Konopí není univerzální lék na vše, ale při správně zvolené indikaci, poměru léčebných látek a dávce může přinést spolupracujícím pacientům výraznou úlevu a zlepšení kvality jejich života.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA METABOLICKÝCH ONEMOCNĚNÍ SKELETU

A40 Diferenciální diagnostika metabolických onemocnění skeletu v klinické praxi

Zikán V

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

Cílem sdělení je přiblížit diferenciálně diagnostické postupy u metabolických osteopatií na příkladech vybraných kauzistik z klinické praxe. Osteoporóza je nejčastější příčinou zlomenin u dospělých osob, avšak při diferenciální diagnostice zlomenin nebo nízké kostní denzity (BMD) je nezbytné zvažovat i další příčiny. Nízká BMD provází nejen osteoporózu, ale i osteogenesis imperfecta, osteomalacii, minerálovou a kostní nemoc u chronického onemocnění ledvin a další vzácnější metabolické osteopatie. Také vysoká BMD (T/Z-skóre > +2,5 SD) nemusí souviset pouze degenerativními procesy, ale také s lokalizovaným nebo systémovým onemocněním skeletu, buď získaným (např. akromegalie a renální osteodystrofie) nebo vzácně geneticky podmíněným (hypofosfatazie, sklerotizující kostní dysplazie – osteopetróza, van Buchem's disease atd). Pečlivé provedení diferenciálně diagnostického vyšetření umožní kauzální léčbu a zamezí nesprávné indikaci farmakologické léčby osteoporózy a případným komplikacím této léčby.

A41 Kostní nemoc při primární hyperparatyreóze

Raška I

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

Primární hyperparatyreóza (PHPT) je onemocnění charakterizované vysokou kostní remodelací, sníženou kostní denzitou (BMD) a zvýšeným rizikem zlomeniny ve všech oblastech. Při měření dvouenergiíovou kostní absorpciometrií (DXA) pozorujeme pokles BMD zejména v oblasti kortikální kosti. V určitých lokalitách skeletu se mohou zobrazit subperiostální změny i na běžném rentgenovém snímku. Tato vystupňovaná subperiostální resorpce někdy vede i k tvorbě cystických změn. Při využití některých novějších denzitometrických metod můžeme pozorovat u pacientů s PHPT nepřímo i mikrostrukturální změny v trabekulárním kostním skóre (TBS), které je stále více dostupné v běžné praxi ČR. Na druhou stranu v běžné klinické praxi již nedostupným periferním vysoce-rozlišujícím kvantitativním CT (HRpQCT) je při PHPT pozorováno snížení kortikálních, ale i trabekulárních indexů korespondující i zvýšenému riziku zlomeniny. Úspěšná operační léčba PHPT vede k opětovnému nárůstu BMD (DXA), zlepšení volumetrických indexů (HRpQCT), pevnosti kosti a tím i snížení rizika zlomeniny. V případě nemožnosti operačního řešení jsou k dispozici antiresorpční léky, z nichž některé, jako je např. alendronát, mají prokázaný pozitivní efekt na BMD. Stále však klinická data na snížení rizika zlomeniny u pacientů PHPT při antiresorpční terapii v dostatečné míře chybí.

A43 Fibrózní dysplazie

Raška I

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

Fibrózní dysplazie (FD) je vrozené onemocnění skeletu charakterizované přítomností kostních lézí obsahujících fibrózní pojivovou tkáň. FD se vyskytuje v monoostotické nebo polyostotické formě. Vzácněji je fibrózní dysplazie součástí McCune-Albrightova syndromu společně s kožními hyperpigmentacemi charakteru „café au lait“ a endokrinními abnormitami ve smyslu jejich hyperfunkce (zejména pubertas praecox, tyreotoxikóza, Cushingův syndrom, hypofosfatemii atd). Klinická symptomatologie závisí od rozsahu kostního onemocnění. Většina kostních lézí při

FD je asymptomatická, menší část kostních lézí se projevuje bolestí, deformitou kosti nebo patologickou frakturou. Následující přednáška podává stručný přehled současných vědomostí o fibrózní dysplazii.

SESTERSKÁ SEKCE

S1 **Nízká denzita kostního minerálu při rutinním měření není vždy v důsledku osteoporózy**

Lukášková O, Křenková J, Urbánková M

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

Osteoporóza je nejčastější příčinou nízké denzity kostního minerálu (BMD) u dospělých osob. V diferenciální diagnostice pacientů s nízkou BMD je však třeba brát v úvahu i další „neosteoporotické“ příčiny nízké BMD. Metabolické kostní onemocnění jako je osteogenesis imperfecta nebo osteomalacie, jakož i několik dalších vzácných metabolických onemocnění lze charakterizovat nízkou BMD. Nízká BMD se může vyskytovat i v případě nádorového postižení skeletu např. u mnohočetného myelomu. Uvádíme přehled možných příčin nízké BMD, které je vhodné znát v klinické praxi. Správné provedení DXA vyšetření včetně zaznamenání klinicky významných údajů (např. formou dotazníku) usnadní správnou klinickou interpretaci výsledků denzitometrického vyšetření lékařem.

S2 **Vysoká denzita kostního minerálu v klinické praxi: přehled příčin**

Urbánková M, Křenková J, Lukášková O

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

Nález vysoké denzity kostního minerálu (BMD) při rutinním DXA-skenování není neobvyklý a nejčastěji odráží degenerativní změny. Ve více než polovině případů pečlivá interpretace DXA-nálezu identifikuje příčinu jako artefakt (např. degenerativní onemocnění páteře, vaskulární kalcifikace nebo syndesmofyty) nebo fokální léze (např. sklerotické kostní metastázy nebo Pagetova choroba). Vysoká BMD ale může být i charakteristickým nálezem u řady metabolických osteopatií a nemusí vždy znamenat snížené riziko zlomenin. Zvláště zlomeniny obratlů mohou zůstat nepoznané, a je proto důležité zhodnotit i další rizikové faktory včetně snížení tělesné výšky a v případě klinického podezření indikovat provedení morfometrie obratlů pomocí RTG nebo VFA (Vertebral Fracture Assessment) při denzitometrii. V přehledu uvádíme příčiny zvýšené BMD a diskutujeme přístupy k vyšetřování včetně doplňujícího vyšetření VFA.

S3 **Co ukázaly denzitometrické nálezy pacientů Hemodialyzačního střediska FN Hradec Králové?**

Holková V

Osteocentrum, Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

abstrakt nedodán

S4 Výskyt a lokalizace fraktur u pacientů sledovaných po transplantaci ledviny ve FN Hradec Králové

Kmentová Z

abstrakt nedodán

S5 Vitamin D a jeho hladiny u dialyzovaných a transplantovaných pacientů sledovaných ve FN Hradec Králové

Vágnerová M

Osteocentrum, Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

abstrakt nedodán

POSTEROVÁ SEKCE

P1 Polymorfizmus Cdx2 (rs11568820) VDR génu v patogeneze postmenopauzálnej osteoporózy

Mydlárová Blaščáková M¹, Poráčová J¹, Hricová K^{1,2}, Tomková Z³, Tomková S², Lörinczová Z², Nagy M⁴

¹Katedra biológie, Fakulta humanitných a prírodných vied, Prešovská univerzita v Prešove

²Nemocnica AGEL Košice-Šaca

³Osteocentrum, s.r.o., Prešov, Slovensko

⁴Katedra biológie, Pedagogická fakulta, Univerzita J. Selyeho v Komárne, Slovensko

Vitamín D a jeho aktívne metabolity sú dôležitými zložkami imunitného a hormonálneho systému, ktoré nielen riadia homeostázu vápnika a fosforu, ale plnia dôležitú úlohu pri zabezpečovaní mnohých biologických účinkov, ktoré sa podieľajú na regulácii procesov bunkovej diferenciácie a proliferácie. Vedecké výskumy poukazujú na pleiotropné účinky vitamínu D, ktorých genetická determinácia je asociovaná so širokou škálou ochorení, medzi ktoré patrí aj osteoporóza. VDR gén plní významnú úlohu pri regulácii hustoty kostnej hmoty, patogeneze zlomenín, ovplyvňuje hladiny kostných biomarkerov a pod. V našej vedeckej štúdii sme sa zamerali na sledovanie distribúcie genotypov a alel polymorfizmu Cdx2 (rs11568820) VDR génu u postmenopauzálnych žien východného Slovenska. Výskumný súbor tvorilo 209 postmenopauzálnych žien, ktoré boli rozdelené do 2 skupín: skupina žien s diagnostikovanou osteoporózou (n = 105) a kontrolná skupina (n = 104). Denzitometrické meranie bolo uskutočnené prostredníctvom denzitometra (DXA Hologic Discovery, Hologic Inc., Waltham, USA). Genotypová analýza polymorfizmu Cdx2 (rs11568820) VDR génu bola uskutočnená metódou Real-Time PCR. Na základe genotypovej analýzy polymorfizmu Cdx2 (rs11568820) VDR génu sme nezistili štatisticky významné rozdiely v distribúcii alel ($p < 0,17$) a genotypov ($p < 0,25$) medzi skupinou žien s osteoporózou a kontrolným súborom. Pri viacnásobnom porovnávaní hodnôt, prostredníctvom Kruskal-Wallisovej neparametrickej analýzy rozptylu, sme v kontrolnej skupine postmenopauzálnych žien zistili štatisticky významné rozdiely ($p < 0,05$) medzi genotypmi GG a AA v parametri BMI a obvod pásu. Genotyp GA sa v skupine žien s diagnostikovanou osteoporózou spájal neskorším vekom nástupu menopauzy a s vyššími hodnotami BMD, BMI, telesnej hmotnosti, obvodu pásu a WHR indexu.

Podakovanie: Práca bola finančne podporená projektom VEGA č. 1/0461/19 a realizovaná aj v rámci projektu KEGA č. 002PU-4/2021.

