

CLINICAL OSTEOLOGY

VOLUME / ROČNÍK 27 YEAR / ROK 2022

NUMBER / ČÍSLO

4

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

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

indexed in | indexováno v | indexované v

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



Hukyndra[®] adalimumab

Nový biosimilární adalimumab

ZKRÁCENÁ INFORMACE o přípravku: HUKYNDRA 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce 40 mg injekční roztok v předplněném peru 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Indikační skupina: imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) **Složení:** jedna předplněná injekční stříkačka/předplněné pero na jedno použití obsahuje adalimumabum 40 mg v 0,4 ml roztoku. Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití obsahuje adalimumabum 80 mg v 0,8 ml roztoku. **Indikace Hukyndra 40 mg:** revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, axiální spondylartritida, psoriatická artritida, psoriáza, ložisková psoriáza u pediatrických pacientů, hradenitis suppurativa (HS), Crohnova choroba, Crohnova choroba u pediatrických pacientů, ulcerózní kolitida, ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů, uveitida, uveitida u pediatrických pacientů. **Indikace Hukyndra 80 mg:** revmatoidní artritida, psoriáza hradenitis suppurativa (HS), Crohnova choroba, Crohnova choroba u pediatrických pacientů, ulcerózní kolitida, ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů, uveitida, uveitida u pediatrických pacientů. **Dávkování a způsob užívání: léčba má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těch typů onemocnění, pro něž je přípravek Hukyndra indikován. Pacienti musí být vybaveni speciální informační kartičkou. *Revmatoidní artritida:* doporučená dávka u dospělých pacientů je 40 mg adalimumabu podávaného jako jedna dávka subkutánně každý druhý týden. *Ankylozující spondylitida, axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS a psoriatická artritida:* doporučená dávka je 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týdny v jedné dávce subkutánně. Klinické odpovědi na léčbu je dosaženo obvykle během 12 týdnů léčby. *Psoriáza:* doporučená úvodní dávka pro dospělé pacienty je 80 mg podaných subkutánně, po níž následuje dávka 40 mg subkutánně každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po úvodní dávce. Pokračování v léčbě po dobu delší než 16 týdnů je nutno pečlivě zvážit u těch pacientů, u kterých nedošlo k během této doby k odpovědi. *Hradenitis suppurativa (HS):* doporučená dávka u dospělých pacientů s HS je 160 mg ve dne 1 (podaná jako čtyři injekce 40 mg ve dne 1 nebo jako dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě jdoucí dny), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dne 15 (podanou jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (podanou jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). Pokračování léčby nad 12 týdnů má být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení. *Crohnova choroba:* doporučená úvodní dávka u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou je 80 mg v týdně 0, dále pak 40 mg v týdně 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu je možno použít dávkovací schéma se 160 mg týdně 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou následujících dnech) a poté 80 mg v týdně 2 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny. *Ulcerozní kolitida:* doporučená úvodní dávka u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou je 160 mg v týdně 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo jako dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech), dále pak 80 mg v týdně 2 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny. Klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 2–8 týdnů léčby. *Uveitida:* doporučená úvodní dávka u dospělých pacientů s uveitidou je 80 mg, následovaná jeden týden po úvodní dávce dávkou 40 mg podávanou jednou za dva týdny. *Pediatrická populace:* přípravek Hukyndra je dostupný pouze ve formě 40 mg předplněné injekční stříkačky, 40 mg předplněného pera a 80 mg předplněné injekční stříkačky. Není tedy možné podávat přípravek Hukyndra pediatrickým pacientům, kteří potřebují menší než plnou 40 mg dávku. *Juvenilní idiopatická artritida: polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let* – doporučená dávka vychází z tělesné hmotnosti (SPC tabulka 1). Přípravek Hukyndra se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí. *Entezopatická artritida* – doporučená dávka ve věku od 6 let vychází z tělesné hmotnosti (SPC tabulka 2). Přípravek Hukyndra se podává jednou za dva týdny. *Psoriatická artritida a axiální spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy:* použití adalimumabu u pediatrické populace není v indikaci AS nebo psoriatické artritidy relevantní. *Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů:* doporučená dávka ve věku od 4 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (SPC tabulka 3). *Hradenitis suppurativa u dospívajících (od 12 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg)* – doporučená dávka je 80 mg v týdně 0 následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden od týdne 1 ve formě subkutánní injekce. U dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 40 mg podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. *Crohnova choroba u pediatrických pacientů* – doporučená dávka ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (SPC tabulka 4). *Ulcerozní kolitida u pediatrických pacientů* – doporučená dávka u pacientů ve věku 6 až 17 let s ulcerózní kolitidou vychází z tělesné hmotnosti (SPC tabulka 5). *Uveitida u pediatrických pacientů* – doporučená dávka u pediatrických pacientů s uveitidou z tělesné hmotnosti (SPC tabulka 6). **Způsob podání:** přípravek Hukyndra se podává subkutánní injekcí. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SPC bodě 6.1. Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepsa a oportunní infekce (viz bod 4.4). Středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III/IV) (viz bod 4.4). **Interakce:** podávání adalimumabu bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu (viz bod 5.1). Kombinovat adalimumab s anakinrou nebo s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4). „Současné podávání biologických DMARD nebo antagonistů TNF“). **Hlavní nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené jsou infekce (jako je nasofaryngitida, infekce horních dýchacích cest a sinusitida), reakce v místě injekčního vpichu (erytém, svědění, krvácení, bolest nebo otoky), bolest hlavy a muskuloskeletální bolest. Adalimumab ovlivňuje imunitní systém a jeho užití může ovlivňovat obranyschopnost organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (včetně sepse, oportunních infekcí TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukémie, lymfomů a HSTCL). **Upozornění: sledovatelnost-** aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Infekce-pacienti užívající TNF-antagonisty jsou více náchylní k závažným infekcím. Pacienti musí být pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekcí včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Hukyndra. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu. *Závažné infekce-* byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse způsobené bakteriemi, mykobakteriemi, invazivními plísněmi, parazity, viry či jiné oportunní infekce jako například listerióza, legionelóza a pneumocystóza. **Před zahájením léčby přípravkem Hukyndra musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní („latentní“) tuberkulózy. Doporučuje se, aby provedení těchto testů a jejich výsledky byly zaznamenány v informační kartičce pacienta. *Jiné oportunní infekce* – byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních fungálních infekcí. *Reaktivace hepatitidy B* – reaktivace hepatitidy B se objevila u těch pacientů, užívajících TNF-antagonisty včetně adalimumabu, kteří jsou chronicky nositeli tohoto viru (tedy surface antigen pozitivní). Někteří z případů byly fatální. Pacienti by měli být testováni na přítomnost možné nákazy H. *Neurologické příhody* – v souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně adalimumabu se vzácně vyskytl případ nového vzniku nebo exacerbace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy a periferního nervového systému, včetně Guillain-Baré syndromu. **Doporučuje se, aby pediatrickí pacienti absolvovali, pokud možno všechna doporučená očkování v souladu se současnými vakcinačními směrnicimi ještě před zahájením léčby přípravkem Hukyndra. Pacienti léčení přípravkem Hukyndra mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) dětem, které byly in utero adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, kterou matka v průběhu těhotenství dostala. *Těhotenství a kojení:* během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné. Přípravek Hukyndra lze podávat během kojení. **Balení na trhu:** 1, 2 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček/ předplněných per balených v blistru z PVC/PE, s 1, 2 nebo 6 tampóny napuštěnými alkoholem. **Hukyndra 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce:** 1 předplněná injekční stříkačka balená v blistru z PVC/PE s 1 tampónem napuštěným alkoholem. **Podmínky uchování:** uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chrňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Jednotlivá předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero může být uchováváno při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 14 dní. Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero musí být znehodnoceno, pokud není použito v průběhu těchto 14 dní. **Datum poslední revize textu:** 11/2021 **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo **Registrační číslo:** Hukyndra 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: EU/1/21/1589/001-003. Hukyndra 40 mg injekční roztok v předplněném peru: EU/1/21/1589/004-006. Hukyndra 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: EU/1/21/1589/007.********

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku.**

Zastoupení v ČR:
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5 – Stodůlky, +420 257 888 111, www.stada-pharma.cz

STADA

Milé kolegyně, vážení kolegové,



na přelomu roku je vhodné si připomenout, co se podařilo (případně nepodařilo) v roce končícím a čeho bychom chtěli dosáhnout v roce přicházejícím.

Při pohledu zpět na končící rok nemohu nepřipomenout, že proběhly volby výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP. Výsledek voleb potvrdil, že členové SMOS jsou zřejmě s dosavadním výborem spokojeni, protože až na malé změny zůstal téměř ve stejném složení. Bereme to jako velký závazek.

Z toho končícího období chci připomenout především dvě odborné akce, obě na vysoké úrovni odborné i společenské. Těmito akcemi byly Celostátní konference Sekundární osteoporóza, tradičně pořádaná v Plzni, která byla především akcí českou (i když s potěšující účastí i dalších milých kolegů), a 25. kongres slovenských a českých osteologů, který již samozřejmě a tradičně byl akcí mezinárodní.

Konference Sekundární osteoporóza byla již čtrnáctou, tedy tradiční a velmi oblíbenou akcí. 44 přednášek a „Kulatý stůl“ zaujaly všechny posluchače mimo jiné i proto, že její organizátor pan docent Václav Vyskočil jako vždy pořádal anketu „Co byste si přáli, aby na Konferenci zaznělo“.

Dvacátý pátý, dá se tedy říci „jubilejní“, kongres slovenských a českých osteologů na Štrbském Plese, byl akcí mimořádně vydařenou. Bohatá účast, tentokrát i z České republiky, četné a výborné přednášky zahraničních hostů, a dokonce samostatný blok Bone Research in Austria potvrzují, že slovenská i česká osteologie jsou na vysoké úrovni a že mají i velmi dobré renomé ve světě. O perfektní společenské části není třeba ani mluvit – je u slovenských kolegů tradiční.

Za českou společnost musím (a dělám to rád) vyjádřit obdiv tomu, že se našim slovenským kolegům podařilo vypracovat Štandardný diagnostický a terapeutický postup „Osteoporóza“. Je to velmi zdařilé dílo na vysoké odborné úrovni umožňující další rozvoj oboru. A navíc je tento postup petrifikován Ministerstvem zdravotnictví Slovenské republiky, což nesporně dramaticky zlepšuje jeho prosazení v praxi. Obdivuhodné!

Hlavním úkolem SMOS pro příští rok bude snaha o prosazení primárního screeningu osteoporózy u starší populace a aktivní zapojení ambulantních gynekologů a všeobecných praktických lékařů do diagnostiky i léčby. Vedení obou zmíněných odborností se nám podařilo přesvědčit a sami mají velký zájem.

Teď je ovšem potřeba udělat mnoho a mnoho dalších kroků – odborné specifikace k záchytu a diagnostice v terénu, proškolení v diagnostických metodách, uvolnění antiresorpční terapie pro všeobecné praktické lékaře a další a další. Výše zmíněný standardní postup připravený slovenskými kolegy nám může být příkladem. Doufejme, že překonáme i všechny byrokratické překážky.

Vážení přátelé,

využiji možnosti tohoto úvodníku, abych vám všem poděkoval za úsilí, které věnujete klinické osteologii, a především jejím pacientům. Přeji vám krásné, požehnané vánoční svátky, plné radosti a štěstí. Do počínajícího roku pak především pevné zdraví, sílu, optimismus a dobré přátele. Jistě tak činím za obě naše odborné společnosti.

S úctou,

prof. MUDr. Vladimír Palička CSc., dr. h. c.
předseda výboru SMOS

V Hradci Králové dne 19. prosince 2022

AMGEN[®]

STADA

Clinical Osteology

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

ročník 27, rok 2022, číslo 4

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



SOMOK



vydávaný vydavateľstvom Facta Medica, s.r.o.



Obsah | Content

opening words | slovo úvodom | slovo úvodem

Několik slov úvodem |

A few words for beginning |

V. Palička

115

reviews | přehledové články | prehľadové články

Cirkadiální rytmy a kostní metabolismus |

Circadian rhythms and bone metabolism |

V. Palička, L. Pavlíková, R. Hyšpler

119

Chondrogenic potential of intramembranous skeletal bones |

O. Korenkov, K. Larina

126

Má hormonální substituční terapie své místo v prevenci osteoporózy? |

Does hormone replacement therapy have a place in the prevention of osteoporosis? |

T. Fait

131

Osteoporóza u mladých dospělých osob |

Osteoporosis in young adults |

V. Zikán

135

case reports | kazuistiky

Use of PRP for treatment of tibia fracture with delayed consolidation: case report |

S. Maslennikov, M. Kozhemyaka

147

from international literature | ze zahraniční literatury | zo zahraničnej literatúry

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii |

Latest research and news in osteology |

E. Šteňová

151

CLINICAL OSTEOLOGY

is launching
a **discussion forum project**
on its pages called

OSTEOFORUM

with the aim of publishing and discussing
on the site the findings of a multidisciplinary approach
to solving broad problems in the field of osteology

Discussion format:

original and review articles, case reports (not only from osteologists)

Multidisciplinary discussion members:

osteologists, endocrinologists, orthopedists, physiotherapists, radiologists,
general internists, gynecologists and general practitioners

Discussion topics:

patient problems related to the field of osteology or osteoporosis management

Discussion medium (journal) profile:

journal Clinical Osteology is included in the Scopus database, 4 times per year.

Journal Clinical Osteology is a double-blind peer-reviewed, open access,
publication language is English, Czech and Slovak, the journal is also published
in an on-line version

Discussion (Publishing) conditions:

the articles are evaluated by the editorial board and reviewers within 60 days,
and if accepted for publication, are published within 90 days

See **www.clinicalosteology.org** for more details



Cirkadiální rytmy a kostní metabolismus

Circadian rhythms and bone metabolism

Vladimír Palička, Ladislava Pavlíková, Radomír Hyšpler

Osteocentrum, Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN Hradec Králové

✉ **prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.** | palicka@lfhk.cuni.cz | www.lfhk.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 2. 12. 2022

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 13. 12. 2022

Abstrakt

Cirkadiální rytmy jsou neoddelitelnou součástí života. Jejich rytmicitu je řízena zevními vlivy (cyklus světla a tmy), ale i vnitřními regulátory (hormonální změny, transkripce genových signálů). Každý metabolický proces včetně kostní tkáně má své vnitřní hodiny. Rytmičné změny a kolísání kostní resorpce a novotvorby se odráží v cyklických změnách sérových koncentrací CTx, parathormonu a dalších. Na rytmicitu procesů má vliv i délka a kvalita spánku, jeho případný posun (noční směny), ale i strava nebo hladovění. Především u krátkodobě působících léků hraje významnou roli i doba jejich aplikace a také chronobiologie má v klinické osteologii nezastupitelnou roli.

Klíčová slova: cirkadiální rytmy – kostní markery – kostní metabolismus – osteoporóza – terapie

Abstract

Circadian rhythms are extremely important regulators of the whole life. The main regulators are external (so called zeitgebers) deeply influenced by the changes in light and dark cycles. Internal regulators, represented by hormonal activities and gene expressions are part of bone metabolism too. Diurnal activities of bone resorption are easily documented by cyclic changes of CTx levels. Rhythmicity is regulated by food and fasting, sleep and its change by night shifts and physical activity. Chronotherapy is important in short-acting drugs, mostly.

Key words: bone metabolism – bone turnover markers – circadian rhythms – osteoporosis – therapy

Úvod

Osteoporóza jako nejčastější porucha metabolismu kostní tkáně postihuje celosvětově desítky milionů lidí, dle údajů WHO z roku 2011 to bylo 75 milionů [1], v roce 2019 to bylo „jen“ v zemích Evropské unie, včetně Spojeného království (UK) a Švýcarska, celkem 32 milionů osob [2]. Počty nemocných se stále zvyšují, ať již pro častější vznik onemocnění, tak i pro prodlužující se délku života, pro změny životního stylu, pro klesající pohybové aktivity lidí v mnoha zemích světa, nedostatek vitamínu D a jiné faktory. Alarmující jsou i počty komplikací, především zlomenin: ve zmíněných zemích Evropy – 27 EU + 2 (UK a Švýcarsko) to bylo 4,3 miliony osteoporotických fraktur za rok, z toho 827 000 fraktur proximálního femuru. Zdravotní, sociální i ekonomický dopad je obrovský. Jen v roce 2019 zemřelo v evropských zemích (27 + 2) téměř

čtvrt milionu lidí na následky osteoporózy a ekonomický dopad choroby je odhadován za uvedený rok na 57 miliard EUR, tedy téměř 1,5 bilionu Kč.

V České republice nejsou aktuální data přesně známa. Dle údajů IOF [2] bylo v roce 2019 postiženo osteoporózou 572 000 obyvatel a náklad na léčbu fraktur činil 260 milionů EUR, tedy asi 6,5 miliardy Kč. Připočteme-li k tomu náklady na nezbytnou péči o ty, kteří osteoporotickou frakturu prodělali v minulosti (a zůstali s tělesným handicapem) a náklady na léčbu osteoporózy, pak celkové roční náklady na tuto chorobu v České republice (ČR) činí přibližně 10 miliard Kč ročně – a to v této částce není zahrnuta cena za snížení kvality života, která se jinde do nákladů běžně započítává [2].

Diagnostika osteoporózy je přitom poměrně přesně definována. V současnosti je dána především stanove-

ním kostní minerální hustoty metodou dvouenergieové kostní denzitometrie (DXA). Velmi sofistikované, propracované a stále vylepšované jsou i možnosti predikce individuálního rizika fraktury v následujících letech (např. FRAX® – Fracture Risk Assessment Tool) [3] a mnohé země přijaly místně adaptované modely k včasnému zachytu, prevenci a léčbě osteoporózy [4]. Poměrně detailně známe i metabolické procesy v kostní tkáni a většinu jejich možných poruch, vliv hormonů, stravy, pohybu a životosprávy. Jsou známy i mnohé rytmické změny v kostním metabolismu, ať již krátkodobé, či dlouhodobé, existují doporučení v kterou denní dobu podávat terapii. Přesto je oblast chronobiologie kostní tkáně a různých metabolických cyklů stále málo prozkoumaná a respektovaná v praxi.

Chronobiologie

Úvahy a první obecné poznatky o cirkadiálním rytmu (prolínají se pojmy cirkadiální a cirkadiánní) lze najít od 20. let minulého století.

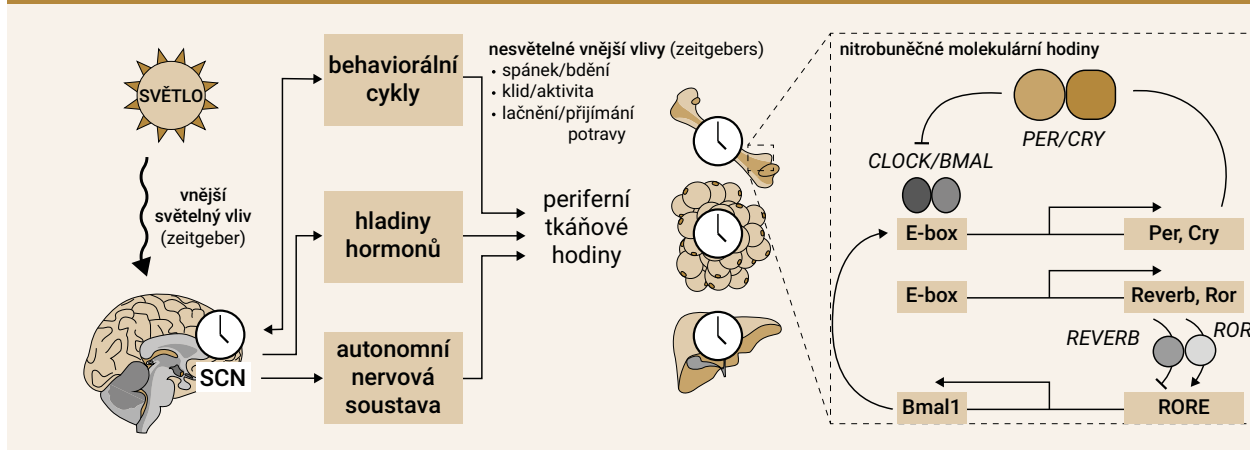
Cirkadiální rytmus má mnoho úrovní, z nichž dominantní jsou dvě: zevní, někdy uváděná jako biologická, která cestou suprachiasmatických jader synchronizuje tělesné aktivity a procesy s cyklem světla a tmy, a tzv. chemická, daná především kolísáním hladin hormonů v průběhu 24 hodin. Podstatnou informací však je, že v podstatě každý orgán těla (snad i každá buňka) má své vnitřní „hodiny“. Systém cyklických změn umožňuje organismu adaptovat svou fyziologii při změně dne a noci a zasahuje nejen do spánkových cyklů, ale i do pohybové aktivity, krevního tlaku, tělesné teploty a hladiny mnoha hormonů v krevním oběhu, kognitivních funkcí, transkriptomu a metabolomu [5] a genových expresí [6] – a pochopitelně i do metabolismu kostní tkáně. Cirkadiální rytmus je geneticky zakódován prakticky v každé buňce těla na přibližně 24hodinový cyklus. Hlavním řídicím sys-

témem („master clock“) jsou buňky suprachiasmatických jader hypotalamu, které jsou jediným systémem dostávajícím světelné podněty ze sítnice, synchronizující vnitřní hodiny se světelnými cykly dne a noci. Zevní vlivy, pro které se vžil název „zeitgebers“ (s méně často používaným anglickým transkriptem „time-givers“) jsou především světelné, ale mezi další zevní vlivy patří i cyklus spánku, nebo bdění, stravování, nebo hladovění a klid, nebo pohyb. Periferní tkáňové hodiny se synchronizují se světelnými cykly především hormonálními regulacemi, přesněji proteinovými a genovými expresemi. Buněčný, autonomní systém molekulárních hodin je řízen dvěma transkripčními a translačními zpětnovazebnými okruhy. Dva z nich jsou aktivátory (*CLOCK* a *BMAL1*), dva represory (*PER* a *CRY*) s následným zapojením kináz a fosfatáz (podrobněji v [7]), schéma 1. Tyto geny a produkty jejich exprese lze najít i v kultivovaných osteoblastech nebo osteoklastech. V kostní tkáni jsou zodpovědné za diurnální kolísání aktivity především geny ovlivňující aktivitu osteoklastů, například *RANKL* a *OPG*, zatímco osteoblastické markery typu *Runx2* a *Col1A1* tak výraznou rytmicitu nemají [8].

Chronobiologie a metabolismus kostní tkáně

Velmi četné studie potvrzují diurnální vlivy v kostní resorpci, snadno sledovatelné měřením 24hodinové rytmicity kostních resorpčních markerů, typicky CTx. Kostní resorpce je nejvyšší v klidové fázi, tedy především v nočních hodinách, což bylo přičítáno především poklesu zátěže kostní tkáně s následnou zvýšenou kostní resorpcí. Ukázalo se ale, že rytmické změny ukazatelů kostní resorpce nejsou ovlivněny tělesnou zátěží (nebo klidem) ani kolísáním hladin kortizolu ani světelným režimem. Dominantní je zřejmě příjem (či „nepříjem“) potravy a hladovění, ale i „normální“ lačnění zvyšují kostní resorpci. Podrobnější

Schéma 1 | Princip systému řízení cirkadiálního rytmu. Upraveno podle [8]



SCN – suprachiasmatic nuclei/suprachiasmatická jádra (hypotalamu) E-box – enhancer box (DNA cis-element) RORE – kyselina retinová

data o vlivu potravy na kostní resorpci jsou v dalších kapitolách tohoto článku. Dalším možným vlivem na cykličnost kostní resorpce je diurnální rytmus produkce PTH, s nejvyššími hladinami v nočních hodinách a nejnižšími ráno. Zůstává otázkou, jak výrazně do této diurnální rytmicity PTH zasahuje příjem potravy, včetně příjmu kalcia. Rytmicita PTH je také snižována dlouhodobým lačněním, které samo o sobě vede ke zvýšení kostní resorpce a zvýšení koncentrace kalcia v plazmě. Rovněž glukokortikoidy výrazně ovlivňují molekulární hodiny organismu, a rytmické změny kostní resorpce závisí na rytmické produkci glukokortikoidů. Porucha této rytmicity v produkci glukokortikoidů, vyvolaná externím podáním glukokortikoidů zásadním způsobem poruší cyklické změny kostní remodelace [9] (schéma 2).

Rytmicita kostní novotvorby je výrazně menší, a zachytitelná jen některými markery kostního obratu. Zdá se, že P1NP nemá žádný (nebo naprosto minimální) diurnální rytmus, navíc ovlivněný dalšími faktory, jako jsou inkretiny. Hygum, 2019 [10], popisuje utlumení variace kostní novotvorby u diabetiků v souvislosti se zvýšením hladiny sklerostinu. Přitom koncentrace sklerostinu v plazmě nevykazuje zřetelnou rytmicitu v průběhu dne a noci [11]. Výraznější kolísání má produkce a hladina osteokalcinu. Osteokalcin signalizuje zvýšenou produkci

– a tedy kostní novotvorbu – během nočních hodin, podobně jako ukazatele kostní resorpce, není ale ovlivňován příjmem potravy. Výrazný vliv má rovněž adrenergní signalizace, a to jak in vivo, tak i in vitro v experimentálně kultivovaných osteoblastech.

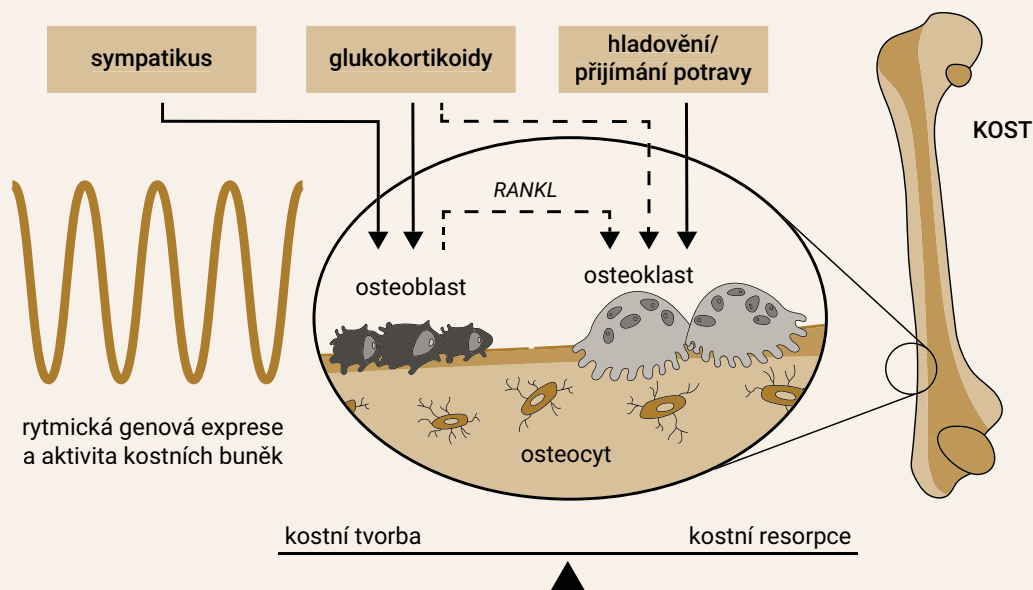
Nezanedbatelný vliv má epifyzární hormon melatonin. Jeho produkce je inhibována světlem a vrcholu dosahuje v nočních hodinách. Melatonin stimuluje diferenciaci a proliferaci osteoblastů in vitro a u zvířecích modelů i v pokusech in vivo. U člověka ale podání melatoninu neovlivní sérovou hladinu osteokalcinu ani kostní minerální hustotu a není asi výrazným determinátorem kostní remodelace [8].

Změna hladin kostních markerů a možnost sledování jejich reakce na léčbu u pacientů s recentní zlomeninou je samozřejmě výrazně odlišná [12].

Vliv spánku a jeho poruch na metabolismus kostní tkáně

Vliv zevních „zeitgebers“ anebo „time-givers“ na celkový metabolismus je naprosto zásadní a nepopiratelný. Logicky tedy musí vznikat otázka, zda případná změna, porucha nebo posun v těchto vlivech ovlivní kostní metabolismus a jakým způsobem. Je známo, že samotná osteoporóza, a zvláště její komplikace, ovlivňují kvalitu

Schéma 2 | Diurnální kolísání aktivity v kostní tkáni. Zdraví kosti závisí na rovnováze mezi resorpcí kostní hmoty osteoklasty a tvorbou kostní hmoty osteoblasty. Tyto procesy jsou regulovány cirkadiálním časovým systémem, což způsobuje denní variace v kostní remodelaci - cykly hladovění/příjmu potravy ovlivňují aktivitu osteoklastů, aktivita sympatického nervového systému může selektivně regulovat rytmickou aktivitu osteoblastů a glukokortikoidní signalizace je pravděpodobně důležitá jak pro rytmus kostní resorpce, tak kostní formace, protože glukokortikoidy mohou modulovat buněčné "hodiny" osteoklastů, respektive osteoblastů a mohly by ovlivňovat rytmus aktivity osteoklastů i nepřímo prostřednictvím osteoblastů, a to regulací exprese RANKL. Upraveno podle [8]



spánku. Bolesti, únava, deformity postavy, deformity hrudníku při kompresivních frakturách hrudních obratlů, ztráta energie a mnohé další vlivy zhoršují kvalitu spánku u pacientů s pokročilou osteoporózou, která ale zřetelně klesá i u pacientů s osteopenií a bez fraktur [1].

Daleko výraznější je ale vliv „opačný“. Narušení cirkadiálního rytmu nepravidelným spánkem nebo nočními směňami bývá popisováno jako příčina nízké kostní minerální hustoty a zvýšeného rizika fraktur. Výraznou roli hraje cyklicita produkce kortizolu, vyvolaná stimulací suprachiasmatických jader hypotalamu s následným ovlivněním hypotalamicko-pituitárně-adrenální osy [13]. Ve stáří často rytmicitu aktivity suprachiasmatických jader, která se přestávají synchronizovat s environmentálním rytmem klesá, což následně vede ke snížení amplitudy sekrece kortizolu, jehož hladina v krvi se i tak v závislosti na věku zvyšuje. Jedním z mnoha důvodů může být oslabení světelných stimulů snížením množství a citlivosti fotoreceptorů v sítnici, ale i katarakta. Zploštění cyklických amplitud se může podílet na vzniku involuční osteopenie a osteoporózy. Ne všechny studie ale prokazují výraznější vazbu mezi poruchami spánku a kostní minerální densitou [14]. Porušení rytmicity kortizolu a jeho negativní vliv na kostní metabolismus lze prokázat i experimentálně [9]. Fujihara, 2014 [15], v pokusech na myších prokázal, že geny, spojené s metabolismem osteoklastů (*NFATC1*), ale i katepsinem K mají svou aktivitu úzce propojenou s cyklem světla a tmy.

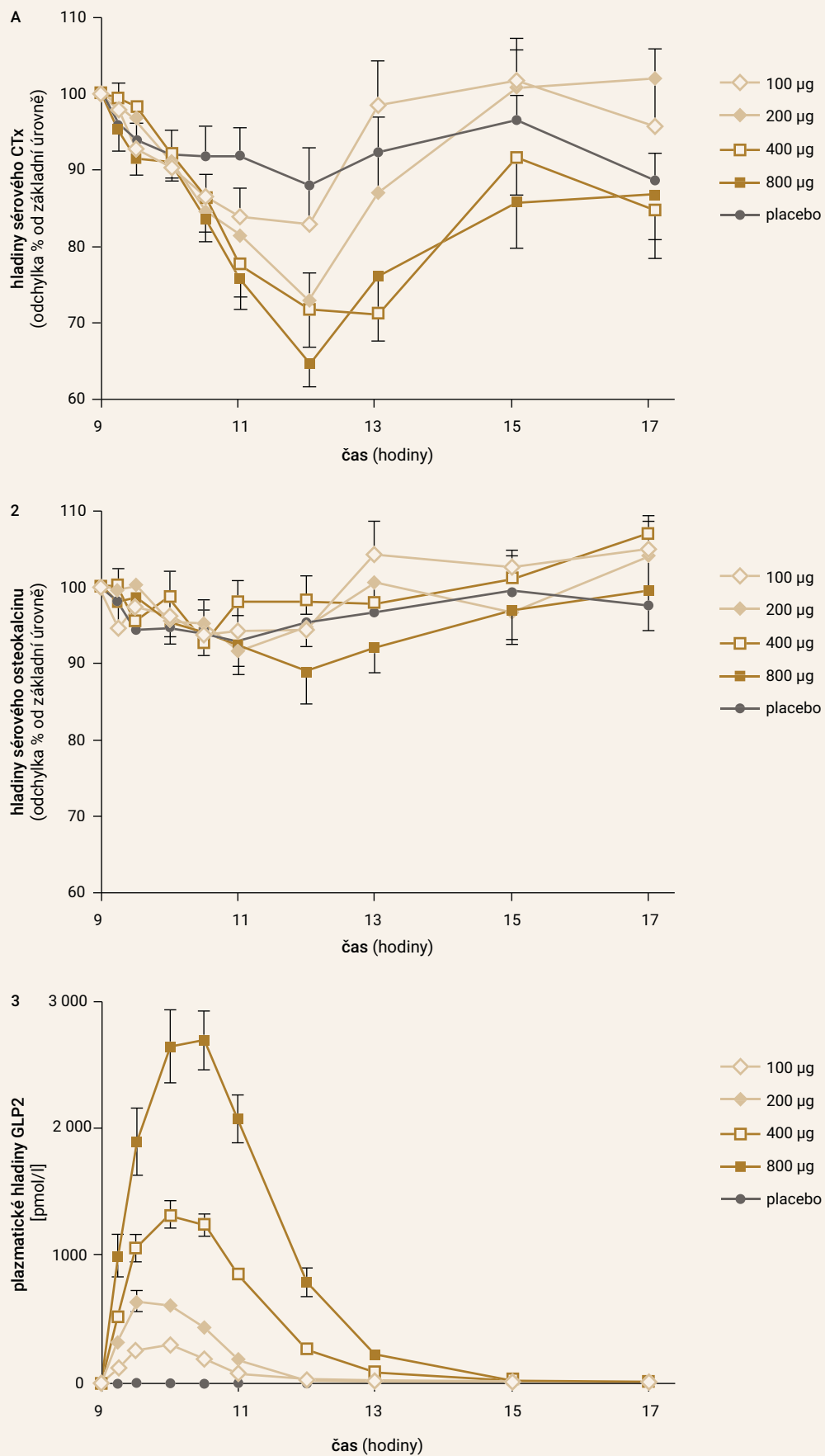
I vliv tělesné zátěže je vázán na „správné časování“. Experimentálně je prokázáno, že tělesná zátěž v počátku světelného cyklu vede u myší k vzestupu genu *SOST*, zatímco tělesná zátěž v konci světelného cyklu snižuje expresi *SOST* i *Dkk1* – a také endokortikální kostní formace je v této fázi výraznější [16]. Nedostatečný spánek a porucha jeho synchronizace s cyklem světla a tmy je ovšem velmi významná. Už samotná kratší doba spánku, zvláště u starších osob, je spojována s vyšším rizikem vzniku a rozvoje osteoporózy. Uvažovaným důvodem je zvýšená hladina kortizolu s následnou glukokortikoidy indukovanou poruchou kostního metabolismu, ale také zvýšená aktivita proinflammatorních mediátorů [17]. Negativní vliv nočních směn, který vede ke zvýšenému riziku pádů a fraktur, může být samozřejmě vysvětlován zvýšenou únavou, nepozorností a ospalostí, roli může sehrávat i nižší hladina vitamínu D [18].

Některé práce ale prokazují, že noční směny mohou vést k poklesu BMD v bederní páteři i krčku femuru a vyšší prevalenci osteopenie [19]. I když dosavadní data upozorňují na až 25% výskyt osteoporózy v bederní páteři (T-skóre nižší než -2,5) a zvýšené riziko fraktur předloktí i proximálního femuru [8], podklady nejsou stále dostatečné a další studie jsou nezbytné.

Vliv stravy a hladovění

Tak jako kostní tkáň, mají svůj cirkadiální rytmus i játra, gastrointestinální trakt, ledviny a další orgány. Během doby lačnění, zvláště v nočních hodinách, je kostní resorpce zvýšená, naopak příjem stravy (zvláště pak v průběhu dne) kostní resorpci tlumí. Hladiny CTx v séru jsou nejvyšší v časných ranních hodinách (mezi 5. až 8. hod) a nejnižší v odpoledních hodinách. Tyto výkyvy platí při normálním rytmu stravy, tedy snídani, obědu a večeři. Ovlivnění cyklu stravou je přitom nejvýraznější v případě snídane, ale už ne v případě oběda nebo večeře [20]. Jedním z možných vysvětlení této diskrepance je doba lačnění, která je mezi večeří a snídaní obvykle mnohem delší než mezi dalšími příjmy jídla. I omezení kalorického příjmu, například při intenzivním atletickém tréninku, je spojeno s vyššími hladinami osteoresorpčních markerů v séru. Významnou roli hraje i složení stravy. Krátkodobá restrikce uhlohydrátů vede ke snížení sérových ukazatelů kostní novotvorby jak v klidu, tak při cvičení. Zvýšení tělesné zátěže přitom ještě více zvýší markery kostní resorpce. Přiměřený kalorický a uhlohydrátový příjem ale dokáže nepříznivé vlivy vysoké tělesné zátěže na kostní metabolismus snížit [21]. Příjem stravy je dokonce nejvýznamnějším faktorem, narušujícím cirkadiální variaci CTx, významnější než tělesný pohyb, či nehybnost, kolísání produkce kortizolu nebo změna světelných podmínek [22]. Lze soudit, že vliv příjmu potravy je zprostředkován stimulací sekrece inzulínu, ale také gastrointestinálních inkretinů, včetně GIP (inzulinotropního polypeptidu), GLP1 (glucagon-like peptidu 1) a GLP2. Receptory pro GIP a GLP1 jsou exprimovány na osteoblastech a receptory pro GLP2 na osteoklastech [8]. Subkutánní podání GLP2 postmenopauzálním ženám utlumí kostní resorpci, jak je sledovatelné poklesem sérových hladin CTx [23] (graf 1–3). Proto také perorální příjem glukózy má rychlejší a výraznější vliv na kostní resorpci než intravenózní podání. Snížení amplitudy kolísání sérového CTx při lačnění je přitom signifikantní – zatímco při normální stravě dosahuje kolísání sérového CTx během 24 hodin až 40,5 %, při lačnění je toto kolísání statisticky významně nižší a pohybuje se kolem 16 %. Obdobné výsledky přináší vyšetření kostních markerů u anorektických žen, u kterých je cirkadiální variace osteokalcinu i CTx výrazně snížena proti kontrolám, a po zavedení výživy se vrací do kolísání běžného u zdravých kontrol [24]. Z hlediska zachování pravidelného cyklu kostní resorpce a novotvorby je velmi důležité zachovávat i pravidelnost v příjmu potravy. Dokonce při poruše rytmu kostní resorpce, způsobeném změnou celkového životního rytmu (například noční prací), může pravidelný příjem potravy negativní vliv změny cyklu světla a tmy zmírnit. Schilperoort [9] v pokusech na myších prokázala, že pokud je příjem po-

Graf 1–3 | Úloha gastrointestinálních hormonů v postprandiálním snížení kostní resorpce. Upraveno podle [23]



travy ve fázi omezeného světla limitován, je adaptace na změnu světelných podmínek rychlejší.

Vliv cirkadiálních rytmů na léčbu osteoporózy

Pojem **chronoterapie** sice není nijak nový, je ale stále málo akceptován, a ještě méně aplikován do praxe. Vhodnost večerní aplikace kalciových preparátů je obecně známá, u vlastních antiosteoporotických léků je však situace rozdílná.

Už v terapii kalcitoninem s intranazálním podáním byl diskutován jeho vliv na kostní markery při podání v ranních, nebo večerních hodinách. Vzhledem ke krátkodobému účinku kalcitoninu na osteoklasty a vyšší kostní resorpci v nočních hodinách se zdálo logičtější podávat kalcitonin večer – ale vliv na CTx byl nakonec při ranním i večerním podávání stejný [25]. I když už tato informace ztrácí v současné době klinické využití, podání kalcitoninu zdravým ženám ve večerních hodinách v jiné studii vyvolalo větší redukci CTx než podání v ranních hodinách [26].

Nejvíce prací o efektu léčby v závislosti na čase podání, je známo u léčby deriváty parathormonu. Už samo terapeutické podání teriparatidu (1–34 PTH) reguluje cirkadiální hodiny v kostní, a ještě více v chrupavčité tkáni. Japonští autoři v experimentu prokázali, že vliv PTH na resetování biologických hodin v kultivované kostní tkáni je závislý nejen na dávce, ale i na době podání [27]. Spekulací zůstává, zda by tento efekt podání PTH mohl být užitečný při hojení fraktur [28]. Rozdíl v efektu podání terapeutických dávek teriparatidu v ranních vs večerních hodinách u pacientek s postmenopauzální osteoporózou je markantní. I když průměrná 24hodinová koncentrace CTx nebyla mezi oběma režimy statisticky významně rozdílná, tak večerní podání teriparatidu prokázalo výrazně vyšší průměr hodnot CTx v nočních hodinách než podání ranní. Ranní terapeutická dávka také zřetelně oploštila cirkadiální rytmicitu sérového CTx [29]. Klinická studie pražských autorů potvrdila, že po 12měsíční terapii teriparatidem vedlo ranní podávání k většímu, téměř 2násobnému, nárůstu BMD v bederní páteři než aplikace večerní. Ranní dávkování také více zvýšilo sérové koncentrace P1NP [30].

U většiny dalších antiosteoporotických léků je vliv denního času, ve kterém jsou podávány, poměrně málo prozkoumán. Je zřejmé, že léčebný efekt podávání bisfosfonátů s velmi dlouhou retencí v kostní tkáni a dlouhodobým působením nebude zřetelně ovlivněn chronobiologickými rytmy – zmiňován je jen efekt diurnální variability vstřebávání v zažívacím ústrojí [8]. Ani u denosumabu není dostatek údajů o vlivu doby podání na výsledný terapeutický efekt. Inhibitor katepsinu K, zvláště pokud je podáván v každodenních dávkách, ovšem roz-

dílčný léčebný efekt v závislosti na cirkadiálním rytmu vykazuje – ranní dávkování je účinnější na dlouhodobější snížení markerů kostního obratu než dávkování večerní [31]. U odanakatibu (inhibitoru katepsinu K), s dávkováním 1krát týdně, ovšem pravděpodobně ranní či večerní aplikace nebude mít příliš rozdílný efekt. U jiných léků je pozornost zaměřena spíše na časovou závislost vzniku nežádoucích vedlejších účinků než na vlastní antiosteoporotický efekt – vzestup inhibitoru plazminogenového aktivátoru (PAI-1), rizikového faktoru pro vznik tromboembolické nemoci, je po ranní aplikaci raloxifenu výrazně vyšší než po aplikaci ve večerních hodinách [32]. Obecně je nutné konstatovat, že chronoterapie bude v indikovaných případech nedílnou součástí nejen „medicíny založené na důkazech“ (EBM), ale především moderního přístupu k léčbě [6].

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906, a programem Cooperatio, vědní oblast DIAG

Literatura

- Albayrak I, Aydogmus M, Ozerbil OM et al. The association between bone mineral density, quality of life, quality of sleep and fatigue. *Acta Clin Belg* 2016; 71(2): 92–98. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1179/2295333715Y.0000000061>>.
- Willers C, Norton N, Harvey NC et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2021; 17(1): 23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-021-00969-8>>.
- Vandenput L, Johansson H, McCloskey EV et al. Update of the fracture risk prediction tool FRAX: a systematic review of potential cohorts and analysis plan. *Osteoporos Int* 2022; 33(10): 2103–2136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-022-06435-6>>.
- LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022; 33(10): 2049–2102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y>>.
- Eckel-Mahan KL, Patel VR, Mohney RP et al. Coordination of the transcriptome and metabolome by the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(14): 5541–5546. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1118726109>>.
- Ruben MD, Smith DF, FitzGerald GA et al. Dosing time matters. *Science* 2019; 365(6453): 547–549. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.aax7621>>.
- Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol* 2014; 24(2): 90–99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.002>>.
- Winter EM, Kooijman S, Appelman-Dijkstra NM et al. Chronobiology and Chronotherapy of Osteoporosis *JBMR Plus* 2021; 5(10): e10504. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbm4.10504>>.
- Schilperoort M, van den Berg R, Dollé MET et al. Time-restricted feeding improves adaptation to chronically alternating light-dark cycles. *Sci Rep* 2019; 9(1):7874. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-44398-7>>.
- Hygum K, Starup-Linde J, Harslof T et al. The diurnal variation of bone formation is attenuated in adult patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2019; 181(3): 221–231. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-19-0309>>.
- Swanson C, Shea SA, Wolfe P et al. 24-hour profile of serum sclerostin and its association with bone biomarkers in men. *Osteoporos Int* 2017; 28(11): 3205–3213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4162-5>>.

12. Borgen TT, Solberg LB, Lauritzen T et al. Target Values and Day-time Variation of Bone Turnover Markers in Monitoring Osteoporosis Treatment After Fractures. *JBMR Plus* 2022; 6(6): e10633. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4.10633>>.
13. Smit AE, Schilperoort M, Winter EM. Restoring rhythm to prevent age-related fractures. *Aging (Albany NY)* 2022; 14(14): 5617–5619. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.18632/aging.204192>>.
14. Rogers TS, Harrison S, Swanson C et al. Rest-activity circadian rhythms and bone mineral density in elderly men. *Bone Rep* 2017; 7: 156–163. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bonr.2017.11.001>>.
15. Fujihara Y, Kondo H, Noguchi T, et al: Glucocorticoids mediate circadian timing in peripheral osteoclasts resulting in the circadian expression rhythm of osteoclast-related genes. *Bone* 2014; 61: 1–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.12.026>>.
16. Bouchard AL, Dsouza CH, Julien C et al. Bone adaptation to mechanical loading in mice is affected by circadian rhythms. *Bone* 2022; 154: 116218. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2021.116218>>.
17. Cunningham TD, Di Pace BS. Is Self-Reported Sleep Duration Associated with Osteoporosis? Data from a 4-Year Aggregated Analysis from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(7): 1401–1406. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jgs.13477>>.
18. Feskanich D, Hankinson SE, Schernhammer ES. Nightshift work and fracture risk: the Nurses' Health Study. *Osteoporos Int* 2009; 20(4): 537–542. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-008-0729-5>>.
19. Quevedo I, Zuniga AM. Low Bone Mineral Density in Rotating-Shift Workers. *J Clin Densitom* 2010; 13(4): 467–469. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2010.07.004>>.
20. Aoyama S, Shibata S. The Role of Circadian Rhythms in Muscular and Osseous Physiology and Their Regulation by Nutrition and Exercise. *Front Neurosci* 2017; 11: 63. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2017.00063>>.
21. Fensham NC, Heikura IA, McKay AKA et al. Short-Term Carbohydrate Restriction Impairs Bone Formation at Rest and During Prolonged Exercise to a Greater Degree than Low Energy Availability. *J Bone Miner Res* 2022; 37(10): 1915–1925. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4658>>.
22. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ et al. Circadian Variation in the Serum Concentration of C-terminal Telopeptide of Type I Collagen (Serum CTx): Effects of Gender, Age, Menopausal Status, Posture, Daylight, Serum Cortisol, and Fasting. *Bone* 2002; 31(1): 57–61. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00791-3](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00791-3)>.
23. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnarson NH et al. Role of Gastrointestinal Hormones in Postprandial Reduction of Bone Resorption. *J Bone Miner Res* 2003; 18(12): 2180–2189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.12.2180>>.
24. Caillot-Augusseau A, Lafage-Proust MH, Margaillan P et al. Weight gain reverses bone turnover and restores circadian variation of bone resorption in anorexic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52(1): 113–121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.00879.x>>.
25. Schlemmer A, Ravn P, Hassager C et al. Morning or Evening Administration of Nasal Calcitonin? Effects on Biochemical Markers of Bone Turnover. *Bone* 1997; 20(1): 63–67. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(96\)00307-9](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(96)00307-9)>.
26. Karsdal MA, Byrjalsen I, Riis BJ et al. Investigation of the diurnal variation in bone resorption for optimal drug delivery and efficacy in osteoporosis with oral calcitonin. *BMC Clin Pharmacol* 2008; 8:12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1472-6904-8-12>>.
27. Okubo N, Fujiwara H, Minami Y et al. Parathyroid hormone resets the cartilage circadian clock of the organ-cultured murine femur. *Acta Orthopaed* 2015; 86(5): 627–631. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/17453674.2015.1029393>>.
28. Kunimoto T, Okubo N, Minami Y et al. A PTH-responsive circadian clock operates in ex vivo mouse femur fracture healing site. *Sci Rep* 2016; 6:22409. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep22409>>.
29. Luchavova M, Zikan V, Michalska D et al. The effect of timing of teriparatide treatment on the circadian rhythm of bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(4): 643–648. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/1530/EJE-10-1108>>.
30. Michalska D, Luchavova M, Zikan V et al. Effects of morning vs. evening teriparatide injection on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23(12): 2885–2891. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-1955-4>>.
31. Eastell R, Dijk DJ, Small M et al Morning vs evening dosing of the cathepsin K inhibitor ONO-5334: effects on bone resorption in postmenopausal women in a randomized, phase 1 trial. *Osteoporos Int* 2016; 27(1): 309–318. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3342-4>>.
32. Ando H, Otsuda T, Ookami H et al Dosing time-dependent effect of raloxifene on plasma plasminogen activator inhibitor-1 concentrations in post-menopausal women with osteoporosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; 40(3): 227–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1440-1681.12055>>.

Chondrogenic potential of intramembranous skeletal bones

Oleksii Korenkov, Kateryna Larina

Sumy State University, Sumy, Ukraine

✉ **Oleksii Korenkov, MD** | o.koren'kov@med.sumdu.edu.ua | www.int.sumdu.edu.ua

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 22. 9. 2022

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 1. 11. 2022

Abstract

The analysis of scientific sources regarding the presence of chondrogenic potential in intramembranous bones was carried out. Detailed information is provided on the elements of the general conservative program of enchondral and intramembranous ossification, on the conditions for the formation of cartilage tissue in the cranial sutures and in the area of reparative regeneration of flat bones of the skull, as well as on the possibility of cartilage matrices to have an optimizing effect on reparative osteogenesis in the intramembranous bones of the skeleton.

Keywords: cartilage tissue – intramembranous ossification – reparative osteogenesis

Introduction

It is known that the formation, growth and regeneration of bones of the skeleton occurs by two types of ossification – enchondral and intramembranous [1]. In the embryonic period, as a result of chondroblastic differentiation of cells of mesenchymal condensates of paraxial mesoderm and lateral plate mesoderm, hyaline cartilage models of future bones of the trunk and limbs are formed, which are later replaced by vascular mesh and bone fabric. This type of ossification, which occurs in the middle of the temporary cartilage, is called enchondral [2]. Intramembranous ossification is characteristic of the jaws (viscerocranium), flat bones of the skull that originate from the neural crest (for example, the frontal bone) and partially from the paraxial mesoderm (for example, the parietal bone). However, in some parts of the skeleton and individual bones, both types of ossification occur. For example, the base of the neurocranium, the medial half of the clavicle, the glenoid cavity, the acromion, the coracoid process, the inferior angle, and the medial margin of the scapula are formed due to enchondral ossification, while other parts of the scapula, the vault of the skull and the lateral half of the clavicle exclusively due to intramembranous ossification [3,4]. The essence of intramembranous ossification is that initially the mesenchymal condensates, which are located on the sites of the future flat bones of the skull, mostly

take the form of two-layer membranes subcutaneously. Then the cells of mesenchymal condensates enter the path of osteoblastic differentiation and the membranous models (blanks) turn into bones [5]. The formation of the latter occurs in the middle of the membranes and subcutaneously, which explains the name of the process of intramembranous or dermal ossification. Thus, intramembranous ossification differs morphologically from enchondral ossification in that a bone or part of a bone is formed by direct transformation of embryonic mesenchyme condensates into bone tissue, bypassing the stage of chondrogenesis [5,6].

But is everything so clear? The fact is that despite all the expressiveness of the morphological differences between enchondral and intramembranous ossification, both of these processes are controlled by a general conservative program [7].

Elements of a general conservative program of skeletal development

The elements of this program include the absence of angiogenesis in all skeletogenic (prechondrogenic and preosteogenic) condensates at an early stage of their development. Although bone vascularization occurs in the future, and the majority of permanent cartilages remain without vessels [2]. The expression of the main transcription factors of osteoblastic (Runt related transcription

factor 2, Runx2, and Osterix, Osx) and chondroblastic (Sex-determining Region Y related high mobility group box 9, Sox9) differentiation is combined in the embryonic condensates from which the intramembranous bones of the skull vault are formed [2,8]. In addition, in the embryonic condensates from which the intramembranous bones of the skull are formed in the process of osteogenesis, there is a simultaneous expression of not only markers of osteoblasts (type I collagen) but also markers of chondroblasts (types IIA, IX, XI collagens and aggrecan) and chondrocytes (types IIB and X collagen), and cultured mouse calvarial mesenchyme could develop into cartilage [9,10]. Thus, the authors established that normal intramembranous ossification includes a previously unrecognized temporary chondrogenic phase, and cells in this phase retain chondrogenic potential and can undergo overt chondrogenesis in a certain microenvironment.

In addition, signaling molecules, transcription factors Indian hedgehog (Ihh) and Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) are expressed in the forming bones of the skull vault, which determine the course of enchondral ossification, longitudinal growth of the bones of the axial and appendicular skeleton. However, Ihh and PTHrP in the condensates from which the bones of the skull vault are formed regulate not the proliferation of chondroblasts, as in enchondral bones, but the differentiation of preosteoblasts into osteoblasts [2,8]. The joint action of BMP-2, BMP-4 and BMP-7 (bone morphogenetic protein) in the intramembranous bones of the skull leads to the fact that during the differentiation of mesenchymal progenitor cells into osteoblasts, part of the cells undergo a short-term state, which was named chondrocyte-like osteoblast (GLO, similar to a chondrocyte osteoblast). However, without the involvement of BMP-7, intramembranous bone progenitor cells differentiate directly into osteoblasts. GLO is able to simultaneously express a marker of osteoblasts (osteopontin) and cartilage cells (collagen II, IX types, PTHrP and Ihh). At the same time, GLO does not express such important markers of chondrogenesis as Sox9 and aggrecan. In the next phase, the cell stops expressing cartilaginous collagens and begins to express not only osteopontin, but also the marker of mature osteoblast – bone sialoprotein II (BspII) [8].

It should also be noted that after birth, the bones of the skull vault are separated and at the same time connected to each other with the help of sutures. The latter originate from mesoderm or neural crest cells and are niches for stem cells that support bone growth and regeneration after birth [3,11]. However, in bone seams there are also islands of cartilage tissue or islands of secondary cartilage, which was named so because its

formation occurs not before, but after the formation of bone tissue [12]. In addition, Sahar DE and co-authors established the presence of cartilaginous tissue in the posterior frontal suture in mice. The authors noted that the posterior frontal suture (analogous to metopic suture in humans) is the only suture that closes in mice in the first month after birth, and all other sutures (coronal, sagittal, lambdoid sutures) remain open throughout life. The frontal suture is the only suture in the skull, which originates from the cells of the neural crest (neural crest cells) and is surrounded on both sides by the plates of the frontal bones, which are also formed from neural crest cells. At the same time, the gene that expresses the transcription factor Sox9, a regulator of chondrogenesis, is a determinant for neural crest cells and contributes to the unique fate of the posterior frontal suture through the implementation of a separate morphogenetic program. The latter manifests itself in the closure of the posterior frontal suture due to enchondral ossification, which is evidenced by a number of consecutive changes. Thus, initially the authors established increased expression of the chondrogenesis regulator Sox9, specific cartilage markers of type II and X collagens, the formation of cartilage tissue, and then the replacement of cartilage by bone tissue with the expression of such bone markers as type I collagen and osteocalcin. At the same time, the deficiency of the Sox9 gene disrupts the formation of cartilage and leads to a delay in the closure of the posterior frontal suture [13]. In turn, He F and co-authors established the presence of cartilage rudiments in the coronal suture in mice. The latter originate from the cells of the neural crest and paraxial mesoderm, express collagen IIa1, Sox9, collagen Xa1 and subsequently, under the partial regulation of the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFR α), can transdifferentiate into osteoblasts of the bones of the skull vault and coronary suture [3]. However, increased signaling activity of PDGFR α causes abnormal expansion and premature differentiation of the cartilage bud in the coronal suture and its pathological closure (craniosynostosis) by enchondral ossification [14]. Other authors established that the mutation of the fibroblast growth factor receptor 2 (Fgfr2) [15] and zinc finger protein Gli3 with ectopic expression of Patched1 (Hedgehog receptor) and with reduced expression of the transcription factor Twist1 [16] leads in the first case to the formation of cartilage in the sagittal suture, and in the second – in the lambdoid suture, as well as to their pathological closure (craniosynostosis).

And finally, in our opinion, the most impressive example of the chondrogenic potential of the bones of the skull is the determining by Govindarajan V and Overbeek PA of the conditions under which the parietal bone cell differ-

entiation program switches from intramembranous to enchondral ossification. This is observed in transgenic mice, with the expression of fibroblast growth factor 9 (Fibroblast growth factor – FGF-9) acting through the Fgfr2 receptor by cells of the cranial mesenchyme. The effect of only these factor (FGF-9) is sufficient to induce enchondral ossification in intramembranous bones. These changes are accompanied by the activation of the expression of Sox9, Ihh, collagen 2a1, collagen Xa1 types, as well as the suppression of the expression of Core-binding factor alpha 1(Cbfa1) and osteocalcin [5].

Cartilage tissue in the healing area of intramembranous bone defect

The above types of ossification, due to which bones are formed in the embryonic period, are also repeated during their reparative regeneration [17–19]. However, is it possible to form cartilage tissue in the area of healing of the intramembranous bone defect?

For example, Hermann CD and co-authors in the area of trepanation of the posterior frontal suture in mice (C57Bl/6J, Jackson Labs, Bar Harbor, Maine, USA) aged 21 days established increased expression of genes associated not only with osteoblastic (transforming growth factor, beta-2, dentin matrix acidic phosphoprotein 1, TGFb2, Dmp1) but also chondroblastic (Sox9, Col2, ColX, cartilage oligomeric matrix protein, Comp) differentiation. At the same time, in the area of the defect, cartilage tissue was detected on the 5th day, and the peak expression of the specified genes – on the 4th and 5th day after the injury. In addition, the authors established the acceleration of the formation of bone tissue in the area of the posterior frontal suture after the impact of a traumatic factor on it with the formation of a 1.5/2.5 mm defect. This was evidenced by the filling of the entire defect cavity within 14 days with mature, mineralized, trabeculated bone tissue in animals whose age at that time was 35 days (animal age 21 days + 14 days after injury). However, in uninjured mice, a similar pattern is observed in the developed suture only on the 50th day after birth. In this study, the authors also found that a frontal bone defect of identical size (1.5/2.5 mm) that was placed 1 mm lateral to the posterior frontal suture, centered between the interfrontal ridge and the coronal suture at 14th day after the injury in mice of both age groups (21 and 50 days) does not heal and cartilage tissue does not form in it. A delay in the formation of regenerated bone tissue was also observed in the defect of the posterior frontal suture in mice aged 50 days after birth. Thus, the formation of cartilage tissue occurred only in the defect of the posterior frontal suture, which was completely healed in 14 days in 21-day-old

mice, and the closure of the defect of the frontal bone with bone tissue and the formation of cartilage tissue in it did not occur, despite the fact that the frontal bone and the posterior frontal suture have the same embryonic origin [20].

In turn, Inoue S and co-authors established the absence of increased mRNA expression of markers of chondrogenesis (Sox 9, type 2 collagen) and the formation of cartilage tissue in an artificially created defect of the scapula and parietal bone with a diameter of 0.8 mm in 8-week-old mice. At the same time, the authors reported the restoration of the thickness of the cortical layer of the scapula in 21 days and the lack of complete healing of the parietal bone defect on the 49th day after injury [21]. Lim J et al, comparing the healing of an experimental defect of 3 mm in the tibial and parietal bones of 6-week-old rats, also reported the absence of cartilage tissue in the defect of the skull vault and its presence in the defect of the long bone of the skeleton. In addition, the authors found that the healing of the tibial bone defect is approximately twice as fast (in 80 % in 3 weeks) as in the parietal bone (in 60 % in 6 weeks) [22].

Thus, the above-mentioned researchers, whose works were published in 2013 and 2020, reported the absence of cartilage tissue in the healing area of the parietal bone defect. However, in the scientific work, which was published at the beginning of the second half of the 20th century, facts are given about the possibility of cartilage tissue formation in the area of the parietal bone injury in conditions of significant hypoxia. The authors of this article, Girgis FG and Pritchard JJ, proposed several types of defects of the parietal bone in rats aged from 3 to 34 days, which led to varying degrees of impaired blood supply to the trauma site. The most serious limitations of blood supply occurred in those animals that were first scraping the periosteum, and then making bone incisions to the dura mater: two longitudinal incisions in the left parietal bone, one longitudinal incision in the right parietal bone and a transverse incision that connected three longitudinal. With such an injury, cartilage tissue was found 7–12 days after the operation in the area of the second (central) longitudinal incision, where the greatest disruption of the blood supply was observed. At the same time, the authors noted that cartilage tissue was not present in every histological section and in most cases the cartilage was in the form of isolated nodules between which bone tissue was found. Accordingly, the hypothesis that ischemia in the area of the bone defect induces the formation of cartilage tissue was experimentally confirmed on parietal bones as early as 1958 [23]. In turn, Schmitz JP and co-authors in a work published in 1990 also de-

scribed the presence of cartilage cells in the central area of a round defect with a diameter of 8 mm in the parietal bone of adult rats [24].

Cartilage matrices have an optimizing effect on reparative osteogenesis in intramembranous bones of the skeleton

Analyzing the above data on the possibility of cartilage tissue formation in the intramembranous bones of the skull vault during their reparative regeneration, we also drew attention in the scientific literature to information on the use of tissue engineered constructs with chondroblasts and chondrocytes for the treatment of skull bone defects. Thus, in 1994, Kim WS and co-authors first demonstrated the effectiveness of cartilage cells as part of a biodegradable polymer template in optimizing the healing of large defects of the skull vault that affected the frontal, parietal, and temporal bones [25]. Doan L et al also confirmed the ability of cartilage to optimize reparative osteogenesis in a 2 mm diameter mouse skull defect, which healed in 6 weeks [26]. But Freeman FE and co-authors conducted a comparative analysis of the influence of intramembranous and endochondral primed scaffolds on the healing of a critical 4 mm diameter skull vault defect in one-month-old female mice over the course of 8 weeks. Both scaffolds were constructed from polycaprolactone and stem mesenchymal cells, which were exposed to osteogenic growth factors in the intramembranous construct, and chondrogenic growth factors in the endochondral constructs. 8 weeks after the implantation of these structures into the skull vault defect, the authors established that the cartilage template provided the conditions for the formation of regenerated bone tissue and was subject to rapid integration with it. At the same time, the amount of regenerated bone tissue slightly prevailed in the group of animals with an intramembranous structure, but on the contrary, there were more vessels in the area of cartilage matrix implantation [27]. In turn, the work of Fu R and co-authors explained the very idea of using chondrogenic cells for optimization of reparative osteogenesis. Thus, at the expense of the latter, a solution to the problems associated with poor vascularization of tissue-engineered structures after implantation into a bone defect is proposed, since chondroblasts and chondrocytes are born and live in avascular environment, so they are adapted to hypoxia conditions. Unlike chondroblasts, stem cells and osteoblasts are less resistant to a hypoxic environment [28]. Also, due to the expression of vascular endothelial growth factors (VEGF), bone morphogenetic proteins and the formation of hydroxylapatite, hypertrophied chondrocytes are able to induce neovascularization and ossification [29,30]. In

addition, until recently, the scientific literature claimed that chondrocytes are terminally differentiated cells doomed to apoptosis, and osteoblasts, together with vessels from the periosteum or endosteum, penetrate the acellular cartilage matrix and replace it with bone tissue [31,32]. However, despite this statement, some scientists, for example, Girgis FG and Pritchard JJ in 1958 [23], Kahn AJ and Simmons DJ in 1977 [33], and Scammell BE and Roach HI in 1992 and 1996 [34,35] assumed the transformation of chondrocytes into osteoblasts. In 2014, Zhou X and Yang L et al presented evidence that chondrocytes are capable of transdifferentiation and are one of the sources of osteoblasts during endochondral bone formation, growth, and reparative regeneration [19,36]. Scientists also noted that osteoblasts, which are formed from chondrocytes, make up about 60 % of all mature osteoblasts in the endochondral bones of mice [19].

Conclusion

In the process of intramembranous ossification, there is a combination of molecular mechanisms of chondrogenesis and osteogenesis, in the embryonic period, the intramembranous formation of flat bones passes through a hidden temporary chondrogenic phase, the closure of the posterior frontal suture in the postnatal period occurs due to endochondral ossification, cartilage cells in tissue engineering structures are able to exert an optimizing effect on reparative osteogenesis in the flat bones of the skull, and the manifestation of their chondrogenic potential during reparative regeneration depends on the age, shape, size, localization of the defect, the level of its blood supply and the integrity of the periosteum.

References

1. Inoue S, Takito J, Nakamura M. Site-Specific Fracture Healing: Comparison between Diaphysis and Metaphysis in the Mouse Long Bone. *Int J Mol Sci* 2021; 22(17): 9299. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms22179299>>.
2. Eames BF, Helms JA. Conserved molecular program regulating cranial and appendicular skeletogenesis. *Dev Dyn* 2004; 231(1): 4–13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dvdy.20134>>.
3. He F, Soriano P. Dysregulated PDGFR α signaling alters coronal suture morphogenesis and leads to craniosynostosis through endochondral ossification. *Development* 2017; 144(21): 4026–4036. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1242/dev.151068>>.
4. McBratney-Owen B, Iseki S, Bamforth SD et al. Development and tissue origins of the mammalian cranial base. *Dev Biol* 2008; 322(1): 121–132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2008.07.016>>.
5. Govindarajan V, Overbeek PA. FGF9 can induce endochondral ossification in cranial mesenchyme. *BMC Dev Biol* 2006; 6: 7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-213X-6-7>>.
6. Omelyanenko NP, Slutsky LI, Mironov SP (eds). *Histophysiology, Biochemistry, Molecular Biology* Boca Raton: CRC Press: 2013. ISBN 978-1482203585.

7. Eames BF, de la Fuente L, Helms JA. Molecular ontogeny of the skeleton. *Birth Defects Research Part C* 2003; 69(2): 93–101. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bdrc.10016>>.
8. Abzhanov A, Rodda SJ, McMahon AP et al. Regulation of skeletogenic differentiation in cranial dermal bone. *Development* 2007; 134(17): 3133–3144. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1242/dev.002709>>.
9. Nah HD, Pacifici M, Gerstenfeld LC et al. Transient chondrogenic phase in the intramembranous pathway during normal skeletal development. *J Bone Miner Res* 2000; 15(3): 522–533. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.3.522>>.
10. Aberg T, Rice R, Rice D et al. Chondrogenic potential of mouse calvarial mesenchyme. *J Histochem Cytochem* 2005; 53(5): 653–663. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1369/jhc.4A6518.2005>>.
11. Zhao H, Feng J, Ho TV et al. The suture provides a niche for mesenchymal stem cells of craniofacial bones. *Nat Cell Biol* 2015; 17(4): 386–396. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncb3139>>.
12. Cohen MM. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A* 2006; 140(23): 2646–2706. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.31368>>.
13. Sahar DE, Longaker MT, Quarto N. Sox9 neural crest determinant gene controls patterning and closure of the posterior frontal cranial suture. *Dev Biol* 2005; 280(2): 344–361. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.01.022>>.
14. Moenning A, Jäger R, Egert A et al. Sustained platelet-derived growth factor receptor alpha signaling in osteoblasts results in craniosynostosis by overactivating the phospholipase C-gamma pathway. *Mol Cell Biol* 2009; 29(3): 881–891. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1128/MCB.00885-08>>.
15. Holmes G, Basilico C. Mesodermal expression of Fgfr2S252W is necessary and sufficient to induce craniosynostosis in a mouse model of Apert syndrome. *Dev Biol* 2012; 368(2): 283–293. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2012.05.026>>.
16. Rice DPC, Connor EC, Veltmaat JM et al. Gli3Xt-J/Xt-J mice exhibit lambdoid suture craniosynostosis which results from altered osteoprogenitor proliferation and differentiation. *Hum Mol Genet* 2010; 19(17): 3457–3467. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq258>>.
17. Zhang H, Shi X, Wang L et al. Intramembranous ossification and endochondral ossification are impaired differently between glucocorticoid-induced osteoporosis and estrogen deficiency-induced osteoporosis. *Sci Rep* 2018; 8(1): 3867. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22095-1>>.
18. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(1): 45–54. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.164>>.
19. Zhou X, von der Mark K, Henry S et al. Chondrocytes Transdifferentiate into Osteoblasts in Endochondral Bone during Development, Postnatal Growth and Fracture Healing in Mice. *PLoS Genet* 2014; 10(12): e1004820. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1004820>>.
20. Hermann CD, Lawrence KA, Olivares-Navarrete R et al. Rapid Re-synostosis Following Suturectomy in Pediatric Mice is Age and Location Dependent. *Bone* 2013; 53(1): 284–293. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2012.11.019>>.
21. Inoue S, Fujikawa K, Matsuki-Fukushima M et al. Repair processes of flat bones formed via intramembranous versus endochondral ossification. *J Oral Biosci* 2020; 62(1): 52–57. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.job.2020.01.007>>.
22. Lim J, Lee J, Yun HS et al. Comparison of bone regeneration rate in flat and long bone defects: Calvarial and tibial bone. *Tissue Eng Regen Med* 2013; 10(6): 336–340. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s13770-013-1094-9>>.
23. Giris FG, Pritchard JJ. Experimental production of cartilage during the repair of fractures of the skull vault in rats. *J Bone Joint Surg Br* 1958; 40-B(2): 274–281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.40B2.274>>.
24. Schmitz JP, Schwartz Z, Hollinger JO et al. Characterization of rat calvarial nonunion defects. *Acta Anat (Basel)* 1990; 138(3): 185–192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000146937>>.
25. Kim WS, Vacanti CA, Upton J et al. Bone defect repair with tissue-engineered cartilage. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94(5): 580–584. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00006534-199410000-00002>>.
26. Doan L, Kelley C, Luong H et al. Duke Engineered cartilage heals skull defects. *Am J Ortho Dentofacial Orthop* 2010; 137(2): 162.E1–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2009.06.018>>.
27. Freeman FE, Brennan MÁ, Browe DC et al. A Developmental Engineering-Based Approach to Bone Repair: Endochondral Priming Enhances Vascularization and New Bone Formation in a Critical Size Defect. *Front Bioeng Biotechnol* 2020; 8: 230. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fbioe.2020.00230>>.
28. Fu R, Liu C, Li J et al. Bone defect reconstruction via endochondral ossification: A developmental engineering strategy. *J Tissue Eng* 2021; 12: 20417314211004211. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1177/20417314211004211>>.
29. Matsiko A, Thompson EM, Lloyd-Griffith C et al. An endochondral ossification approach to early stage bone repair: Use of tissue-engineered hypertrophic cartilage constructs as primordial templates for weight-bearing bone repair. *J Tissue Eng Regen Med* 2018; 12(4): e2147-e2150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/term.2638>>.
30. Sun MM, Beier F. Chondrocyte hypertrophy in skeletal development, growth, and disease. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2014; 102(1): 74–82. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bdrc.21062>>.
31. Bahney CS, Zondervan RL, Allison P et al. Cellular Biology of Fracture Healing. *J Orthop Res* 2019; 37(1): 35–50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jor.24170>>.
32. Maes C, Kobayashi T, Selig MK et al. Osteoblast precursors, but not mature osteoblasts, move into developing and fractured bones along with invading blood vessels. *Dev Cell* 2010; 19(2): 329–344. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2010.07.010>>.
33. Kahn AJ, Simmons DJ. Chondrocyte-to-osteocyte transformation in grafts of perichondrium-free epiphyseal cartilage. *Clin Orthop Relat Res* 1977; (129): 299–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00003086-197711000-00042>>.
34. Scammell BE, Roach HI. A new role for the chondrocyte in fracture repair: endochondral ossification includes direct bone formation by former chondrocytes. *J Bone Miner Res* 1996; 11(6): 737–745. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650110604>>.
35. Roach HI. Trans-differentiation of hypertrophic chondrocytes into cells capable of producing a mineralized bone matrix. *Bone Miner* 1992; 19(1): 1–20. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0169-6009\(92\)90840-a](http://dx.doi.org/10.1016/0169-6009(92)90840-a)>.
36. Yang L, Tsang KY, Tang HC et al. Hypertrophic chondrocytes can become osteoblasts and osteocytes in endochondral bone formation. *Proc Natl Acad Sci* 2014; 111(33): 12097–12102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1302703111>>.

Má hormonální substituční terapie své místo v prevenci osteoporózy?

Does hormone replacement therapy have a place in the prevention of osteoporosis?

Tomáš Fait^{1,2}

¹Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Katedra zdravotních studií VŠP Jihlava

✉ **doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.** | tomas.fait@lfmotol.cuni.cz | www.lf2.cuni.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 17. 8. 2022

Accepted | Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii 20. 9. 2022

Souhrn

Hormonální terapie je stále lékem volby pro vazomotorické příznaky akutního klimakterického syndromu, léčbu urogenitální atrofie i prevenci osteoporózy. Při časném startu převyšují její přínosy rizika. Vždy začínáme s nízkodávkovou terapií. Individuálně volíme dávku, složení, aplikační cestu i celkovou dobu podávání.

Klíčová slova: hormonální terapie – menopauza – návaly horka – osteoporóza – urogenitální atrofie

Abstract

Hormone therapy remains the most effective treatment for vasomotor symptoms and the genitourinary syndrome of menopause and has been shown to prevent bone loss and fracture. In case of the early start of it benefits outweigh risks. We do individual tailoring of therapy by doses, components, application way and total period of use.

Key words: genitourinary syndrome of menopause – hormone therapy – hot flushes – menopause – osteoporosis

Úvod

Po 5 letech bylo publikováno nové doporučení Severoamerické menopauzální společnosti The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society (NAMS). Toto doporučení na základě nových publikací s přihlédnutím k jejich relevanci v podstatě potvrzuje doporučení z roku 2017 [1]. Hormonální terapie (HT) zůstává nejúčinnější léčbou vazomotorických potíží akutního klimakterického syndromu, genitourinálního syndromu a prokazatelně brání ztrátám kostní hmoty a frakturám. Rizika hormonální léčby se liší dle typu, dávky, délky užívání, aplikační cesty, času zahájení a užitého progestinu. Léčba by měla být individualizována s pravidelným přehodnocováním přínosů a rizik (tab. 1). U žen mladších 60 let, resp. do 10 let od nástupu menopauzy bez známých kontraindikací HT (tab. 2) je

její přínos větší než rizika jak v léčbě vazomotorických příznaků, tak v prevenci ztráty kostní hmoty. Pozdější zahájení léčby již není tak výhodné vzhledem k vyššímu riziku ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tromboembolické nemoci a demence. Dlouhodobé užívání je vyhrazeno pro ženy s perzistentním vazomotorickým syndromem. U žen s genitourinálním syndromem bez indikace k systémové HT, kterým nepomáhají volně prodejné přípravky, je doporučována nízkodávkovaná vaginální estrogenní léčba případně vaginální dehydroepiandrosteron nebo perorálně podávaný ospemifen [2].

Jde jen o kvalitu života?

Symptomatologii akutního klimakterického syndromu dominují návaly horka následované pocením. Podle studie

SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) se jedná o dva syndromy – vazomotorický a psychosomatický. Organické/subakutní symptomy (změny kožní, urogenitální a změny tělesné hmotnosti) a metabolické/chronické symptomy (lipidové spektrum, osteoporóza) mohou již vést k poškození zdraví. Označují se též jako estrogen-deficitní metabolický syndrom [3].

Obecně se uvádí, že vegetativní symptomy snižují kvalitu života, ale neohrožují zdraví ženy. Recentní studie ale ukazují, že tyto příznaky jsou významným rizikovým faktorem pro kardiovaskulární systém (peri)menopauzálních žen [4].

Návaly horka, které průměrně trvají 7,4 roku, pozoruje 70 % žen v perimenopauze, kolem 60. roku již jen 30 % žen a po 70. roku jen 9 %. Začínají pocitem horka či pálení a šíří se z oblasti hlavy kaudálně, následuje záchvat pocení, někdy se přidávají bolesti hlavy či palpitace. Průměrně trvají 3–4 minuty s rozmezím od několika sekund do 60 minut. Existují výrazně mezikulturální a interindividuální rozdíly v míře návalů ovlivněné pravděpodobně stylem života, genetickou výbavou, nadváhou či kouřením. Neléčené návaly ovlivňují kvalitu života, narušují spánek a negativně ovlivňují náladu, jsou ale současně rizikovými faktory pro hypertenzi a endotelální dysfunkci [5].

V souboru více než 11 000 žen sledovaných po dobu 14 let bylo u žen s návaly horka prokázáno dvojnásobné riziko ischemické choroby srdeční. Jako příčinný mechanismus se jeví spojení návalů s vyšším krevním tlakem, změnou lipidového spektra, zvýšením inzulínové rezistence

a zánětlivých markerů [6]. Na MRI mozku bylo u žen s návaly horka zjištěno větší množství hyperdenzních ložisek v bílé hmotě, což je spojeno s 3násobným rizikem cévní mozkové příhody a 2násobným rizikem demence [7].

Hormonální terapie

Stávající doporučení pro užívání HT doporučují zahájit léčbu nejnižší účinnou dávkou [8]. V současnosti je tak preferována před standardní dávkou (2 mg estradiolu perorálně, 2 mg estradiolvalerátu perorálně, 0,05 mg estradiolu transdermálně nebo 1,25 mg konjugovaných ekvinních estrogenů) dávka poloviční označovaná jako nízká.

Preparáty obsahující nízkou dávkou jsou léky volby pro:

- akutní klimakterický syndrom u postmenopauzálních žen [9–11]
- prevenci postmenopauzální osteoporózy [12]
- převod z perorální kombinované antikoncepce
- znovu nasazení HT po pokusu o přerušení léčby
- převod ze sekvenční estrogengestagení HT

Nízké dávky jsou neutrálnější k rizikům HT:

- zvyšování mamografické denzity [13]
- nepravidelné krvácení [14,15]

Teprve při neúčinnosti léčby trvající alespoň 1 měsíc na akutní klimakterický syndrom dávku zvyšujeme.

HT zlepšuje náladu a příznivě působí na deprese spojené s menopauzou. Kognitivní funkce zlepšuje HT jen

Tab. 1 | Indikace k hormonální substituční terapii

| | | |
|------------------------------|----------------------|--|
| akutní klimakterický syndrom | vazomotorické potíže | |
| | psychické potíže | |
| estrogen-deficitní syndrom | organický | urogenitální atrofie |
| | metabolický | osteoporóza |
| | | primární prevence ischemické choroby srdeční |

Tab. 2 | Kontraindikace pro systémové podání HT

| |
|--|
| karcinom prsu – v současnosti, v osobní anamnéze, podezření na něj, premaligní změny prsu (atypická duktální hyperplazie, lobulární neoplazie) a duktální karcinom in situ (intraduktální karcinom) |
| estrogen dependentní maligní nádor známý nebo podezření na něj (například nejasné krvácení z rodidel jako známka karcinomu endometria) |
| neléčené estrogen-dependentní nádory (karcinom endometria, meningeom, estrogen-pozitivní karcinom žaludku a močového měchýře, stromální sarkom endometria) |
| aktivní hepatopatie |
| anamnestická nebo současná tromboembolická nemoc (plicní embolie, flebotrombóza) |
| aktivní nebo nedávná arteriální tromboembolie (např. infarkt myokardu, angina pectoris) |
| známá přecitlivělost na některou složku léčiva |

při časném startu (critical window hypothesis, healthy cell bias hypothesis), ale ve věku nad 65 let naopak zvyšuje riziko demence. Stejná závislost platí i pro Alzheimerovu nemoc [16] a ischemickou chorobu srdeční [17].

Riziko karcinomu prsu závisí na dávce estrogeneru, užitém progestinu i délce užívání HT. Ani zde však nenacházíme důvod k atributivnímu ukončení podávání HT u žen v 65 letech života [2]. Zvýšené riziko karcinomu prsu při dlouhodobém užívání kombinované hormonální substituční terapie je velmi malé. Přesto je stále jednou z nejvýznamnějších příčin odmítání HT ze strany lékařů i laiků, které prokazatelně poškozují zdraví ženy [18].

Postavení HT v managementu osteoporózy

Preventivní i terapeutický efekt HT je znám již z četných studií z minulého století, kdy byl považován za jeden z nejdůležitějších účinků vedle léčby akutního klimakterického syndromu a byl považován i za samostatnou indikaci k jejímu podávání. Paradoxně právě studie Women's Health Initiative, která vedla k výraznému odklonu od HT, byla nejrozsáhlejší studií potvrzující její příznivé účinky na kostní zdraví. Pro kombinaci konjugované ekvinní estrogenu (CEE – Conjugated Equine Estrogen) + medroxyprogesteronacetát (MPA) prokázala 24% snížení osteoporotických zlomenin (HR 0,76; 95% CI 0,69–0,83), které je významné i při přihlednutí k věku, body mass indexu (BMI), historii pádů či kostní minerální denzitě (BMD) [19], stejně jako synergický účinek HT a příjmu vitamínu D s kalciumem, při němž dochází k snížení rizika zlomenin na HR 0,59 (95% CI 0,38–0,93) [20]. Metaanalýza 22 placebem kontrolovaných studií z roku 2001 prokázala snížení nonvertebrálních zlomenin s RR 0,73 (95% CI 0,56–0,94) po minimálně 12měsíčním užívání HT s vyšší signifikancí u žen, které začaly užívat před 60. rokem věku bez ohledu na počáteční BMD [21]. Také metaanalýza 28 randomizovaných placebem kontrolovaných studií z roku 2016 potvrdila tato data s RR pro všechny zlomeniny 0,74 (95% CI 0,69–0,80), zlomeniny krčku kosti stehenní s RR 0,72 (95% CI 0,53–0,98) a zlomeniny obratlů s RR 0,63 (95% CI 0,44–0,91) [22].

Standardní i nízká dávka estrogenerů brání ztrátě kostní hmoty inhibicí aktivity osteoklastů a snížením kostního obratu, snižuje počet osteoporotických fraktur ve všech lokalizacích dokonce i u žen bez osteoporózy. Management vedle vhodné HT zahrnuje i suplementaci kalciumem, vitamínem D a cvičení. Nicméně pokračování či ukončení HT se řídí jejími extraskeletárními účinky [23].

Závěr

Současný trend a doporučení všech menopauzálních společností je užívat nejnižší účinné dávky estrogeneru i progestinu. Dostáváme se zpět ke kořenům klimakte-

rické medicíny, organizmus ženy si sám svými klinickými projevy říká o léčbu a upozorňuje nás na možná dlouhodobá rizika estrogenního deficitu.

Literatura

1. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2018; 25(11): 1362–1387. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001241>>.
2. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022; 29(7): 767–794. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>>.
3. Thurston R, Chang Y, Barinas-Mitchel E et al. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause* 2017; 24(8): 886–893. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000857>>.
4. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric* 2017; 20(4): 306–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>>.
5. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44(3): 497–515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>>.
6. Herber-Gast B, Brown WJ, Mishra GD. Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *BJOG* 2015; 122(11): 1560–1567. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13163>>.
7. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA et al. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. *Menopause* 2016; 23(1): 27–32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000481>>.
8. Fait T, Donát J, Jeníček J et al. Doporučení pro hormonální substituční terapii v postmenopauze. *Čes Gynek* 2010; 75(2): 109–110.
9. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermont M et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95(5): 726–731. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(99\)00643-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00643-2)>.
10. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisteron acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10(2): 120–131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697130701298107>>.
11. Stevenson JC, Durand G, Kahler E et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-estradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas* 2010; 67(3): 227–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.07.002>>.
12. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 59(1): 2–6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.10.007>>.
13. Lundström F, Bydgeson M, Svane G et al. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. *Climacteric* 2007; 10(3): 249–225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697130701385805>>.
14. Sturdee DW, Archer DF, Rakov V et al. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2008; 11(1): 63–73. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697130701852390>>.
15. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17beta-estradiol and 2.5mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas* 2010; 66(2): 201–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.03.007>>.
16. Koire A, Joffe H, Buckley R. Menopausal Hormone Therapy and the Mind: The Role of Hormone Replacement in the Prevention and Treatment of Cognitive Decline, Dementia, and Cognitive Dysfunction of Depression. *Harv Rev Psychiatry* 2022; 30(4): 215–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HRP.0000000000000339>>.

17. Kim J, Chang JH, Jeong MJ et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopause hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep* 2020; 10(1): 20631. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-77534-9>>.
18. Tan DA, Dayu AR. Menopausal hormone therapy: why we should no longer be afraid of the breast cancer risk. *Climacteric* 2022; 25(4): 362–368. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2022.2035711>>.
19. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290(13): 1729–1738. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.13.1729>>.
20. Robbins JA, Argaki A, Crandall CJ et al. WHI trials: interaction of calcium and vitamin D with hormone therapy. *Menopause* 2014; 21(2): 116–123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0b013e3182963901>>.
21. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fracture: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285(22): 2891–2897. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.22.2891>>.
22. Zhu L, Jiang X, Sun Y et al. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2016; 23(4): 461–470. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000519>>.
23. Jiang X, Kagan R. Hormone therapy for osteoporosis management. *Climacteric* 2022; 25(1): 50–55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2021.1957818>>.

Osteoporóza u mladých dospělých osob

Osteoporosis in young adults

Vít Zikán

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

✉ **doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D.** | vit.zikan@vfn.cz | www.vfn.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 7. 9. 2022

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 30. 10. 2022

Abstrakt

Nízkotraumatické zlomeniny u mladých dospělých osob jsou nejčastěji důsledkem sekundární osteoporózy. Méně často je příčinou zlomenin nebo nízké denzity kostního minerálu (BMD) monogenní onemocnění s opožděnou manifestací v dospělosti (např. osteogenesis imperfecta) nebo idiopatická osteoporóza. Samotná nízká BMD může souviset také s nedosažením vrcholové kostní hmoty u jinak zdravých osob a neznamená vždy zvýšené riziko zlomenin. Pro klinickou praxi je důležité vyloučit sekundární etiologii osteoporózy a jiná metabolická nebo nádorová onemocnění skeletu. Léčba má být kauzální. Antiosteoporotická léčba je indikována, pokud nejsou dostačující kauzální opatření nebo je nelze zajistit, např. při osteoporóze navozené chemoterapií nebo dlouhodobou léčbou glukokortikoidy.

Klíčová slova: mladí dospělí – nízká denzita kostního minerálu – osteoporóza – zlomeniny

Abstract

Low-trauma fractures in young adults are most often the result of secondary osteoporosis. Less frequently, the cause of fractures or low bone mineral density (BMD) is a monogenic disease with delayed manifestation in adulthood (e.g. osteogenesis imperfecta) or idiopathic osteoporosis. Low BMD alone may reflect a physiologically low peak bone mass in otherwise healthy individuals and does not mean an increased risk of fractures. For clinical practice, it is important to rule out the secondary causes of osteoporosis and other metabolic or cancer induced bone diseases. Treatment should be causal. Anti-osteoporotic treatment is indicated if causal measures are insufficient or cannot be provided, e.g., in osteoporosis induced by chemotherapy or long-term treatment with glucocorticoids.

Key words: fractures – low bone mineral density – osteoporosis – young adults

Úvod

Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované sníženou pevností kostí a zvýšeným rizikem zlomenin. Porucha mechanické odolnosti kosti vzniká v důsledku úbytku kostní hmoty anebo zhoršení její kvality. Osteoporotické zlomeniny vznikají typicky po nepřiměřeně malém traumatu. Nízkotraumatické zlomeniny u mladých dospělých osob jsou nejčastěji důsledkem sekundární osteoporózy. Pokud není prokázána sekundární příčina, jedná se o idiopatickou osteoporózu nebo o vzácná monogenní onemocnění, která se mohou manifestovat až v dospělém věku. Prevalence osteoporózy u mladých dospělých osob podle pub-

likovaných studií kolísá v závislosti na rizikových faktorech a použité definici osteoporózy. Podle definice T-skóre $\leq -2,5$ SD by teoreticky splňovalo kritéria osteoporózy 0,5 % mladých zdravých žen ve věku 30–40 let a dalších 15 % by bylo považováno za osteopenické (T-skóre v rozmezí mezi $-2,5$ až -1) [1]. Naproti tomu u mladých osob se známými příčinami sekundární osteoporózy je prevalence nízké BMD (Z-skóre ≤ -2 SD) vysoká a kolísá od 7,3 % u revmatoidní artritidy [2] do 45 % u Cushingova syndromu nebo cystické fibrózy [3,4]. Sekundární osteoporóza u mladých osob je spojena se zvýšeným rizikem zlomenin [5]. Premenopauzální žena s prodělanou nízkotraumatickou zlomeninou

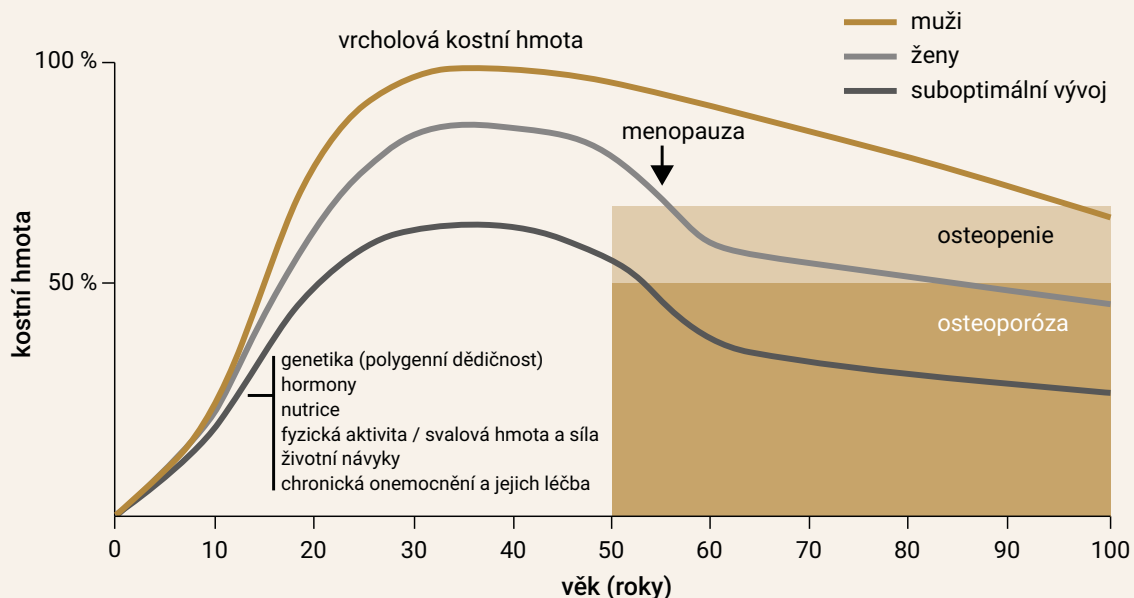
má o 35–75 % vyšší riziko, že v období po menopauze prodělá osteoporotickou zlomeninu [6]. Naproti tomu klinický význam izolované nízké BMD (bez zlomenin a známé sekundární etiologie) není znám. Cílem článku je poskytnout aktuální přehled týkající se diagnostiky a léčby osteoporózy u mladých dospělých osob (premenopauzálních žen a mužů mladších 50 let věku s výjimkou dětí a mladistvých).

Etiologie a patogeneze

Vývoj kostní hmoty a její determinanty jsou znázorněny na obrázku (graf). Obsah kostního minerálu ve skeletu se během puberty a dospívání více než zdvojnásobuje, zatímco skutečná objemová kostní denzita (v g/cm³) se mění minimálně. V důsledku periostální apozice (modelace) narůstá velikost (průměr) a tloušťka zejména kortikální kosti a současně se modelují a remodelují i endosteální kostní povrchy, tak aby bylo dosaženo geneticky determinovaného maxima kostní hmoty (PBM – Peak Bone Mass) s odpovídající geometrií a mikrostrukturou. Vrcholová kostní hmota je významnou determinantou pevnosti kostí po celý život a je obvykle definována jako maximum kostní hmoty ve věku 30 let. Rychlost dosažení PBM se liší podle hodnocené oblasti skeletu, po-

hlaví, etnického původu a tělesné konstituce. Ženy dosahují PBM v proximálním femuru přibližně ve 20 letech a v páteři a předloktí kolem 30 let. U mužů dochází k nárůstu kostní hmoty přibližně stejným tempem jako u žen, ale růst kostní hmoty trvá déle, což vede k vyššímu PBM o 10–15 %. Ačkoli 40–80 % variability BMD a kostní mikroarchitektury je geneticky podmíněno, tak pro dosažení geneticky determinované PBM je klíčový především normální hormonální vývoj, zdravé nutriční vzory a přiměřená fyzická aktivita, a to již od velmi raného života [7]. Svalová hmota a síla je významným prediktorem BMD a spolu s androgeny zodpovídá za větší průměr kostí u mužů než u žen (asi o 40 %). Dosažení PBM u žen může negativně ovlivnit i hormonální antikoncepce, zejména v době dospívání. Mladé ženy (< 30 let) s dlouhodobou expozicí depotnímu medroxyprogesteron-acetátu (≥ 10 receptů) mají vyšší riziko zlomenin [8]. **Úbytek kortikální i trámčité kosti** začíná brzy po dosažení PBM u obou pohlaví (0,5–1 % ročně v závislosti na oblasti skeletu). Rychlost a stupeň úbytku kostní hmoty ovlivňuje řada faktorů – věk, změny tělesné hmotnosti, příjem vápníku a vitamínu D, fyzická aktivita, konzumace alkoholu, kouření, rodinná anamnéza osteoporózy a u žen také těhotenství a délka lak-

Graf | Vývoj kostní hmoty s věkem. Upraveno podle [7]



determinanty vrcholové kostní hmoty: polygenní dědičnost, tedy aditivní účinky více genů a jejich polymorfizmů vysvětluje 50–80 % interindividuální variability vrcholové kostní hmoty; hormony (zejména gonadální steroidy a růstový hormon); nutriční faktory (vápník, vitamin D, bílkoviny, dietní vzory); fyzická aktivita a svalová hmota a síla; škodlivé životní návyky (nikotinismus, abúzus alkoholu); chronická onemocnění nebo jejich léčba (např. glukokortikoidy).

tace. U žen dochází k urychlení kostní ztráty již v perimenopauzálním období, ve kterém významně stoupají hladiny FSH, které predikují úbytek BMD v páteři i v kyčli [9].

Sekundární osteoporóza

Sekundární příčiny osteoporózy jsou uvedeny v tab. 1. Objasnění sekundárních příčin osteoporózy je klíčové pro volbu kauzálních léčebných opatření, která mohou významně snížit riziko zlomenin. Důležité je zvažovat i subklinické formy onemocnění, např. subklinický hyperkortizolizmus, asymptomatická primární hyperparatyreóza nebo celiakie. U řady onemocnění, jako jsou např. revmatické a gastrointestinální zánětlivé choroby, je etiopatogeneze osteoporózy komplexní (kombinace systémového zánětu, deficitu estrogenů a vitamínu D, léčba glukokortikoidy a další).

Osteoporóza spojená s karcinomem prsu je spojena hlavně s deprivací estrogenů navozenou chemoterapií a hormonální terapií, resp. s použitím nesteroidních inhibitorů aromatázy (AI) [10]. Adjuvantní terapie, včetně chemoterapie a analogů hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH) vyvolává sekundární amenoreu a předčasnou menopauzu. Předčasná menopauza v důsledku chemoterapie vyvolává rychlou roční ztrátu BMD (4–8 % v páteři a 2–4 % v proximálním femuru). S významným úbytkem BMD a se zvýšeným rizikem zlomenin je spojena i androgen deprivační terapie u mužů. U pacientů s maligními hematologickými onemocněními, kteří podstupují autologní nebo alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk, patří mezi hlavní komplikace ztráta kostní hmoty a zvýšená četnost zlomenin [11].

Osteoporóza vyvolaná glukokortikoidy (GIO) je obvykle pozorována u dospělých osob s autoimunitními/zánětlivými poruchami a revmatologickými onemocněními, která samy o sobě způsobují osteoporózu. I když glukokortikoidy mají mnohonásobné negativní účinky na zdraví kostí [12], jsou také schopny do určité míry kontrolovat aktivitu základního onemocnění, což může mít naopak příznivé účinky na zachování kostní hmoty a její kvality. Tyto aspekty zatím nebyly u mladých dospělých osob dostatečně studovány. Dvouenergií rentgenová absorpciometrie (DXA) se běžně používá pro hodnocení rizika zlomenin u postmenopauzální osteoporózy, ale má špatnou rozlišovací schopnost při predikci zlomenin u GIO. Téměř polovina premenopauzálních žen se zlomeninami v důsledku GIO má normální BMD [13].

Osteoporóza spojená s těhotenstvím a laktací

Během těhotenství a laktace vedou změny metabolismu vápníku k přechodnému úbytku BMD zejména

Tab. 1 | Sekundární příčiny osteoporózy a zlomenin u mladých osob

související s gastrointestinálním traktem

zánětlivé onemocnění střev (zejména Crohnova choroba)

malabsorpce (celiakie)

cystická fibróza

endokrinní

hypogonadotropní hypogonadizmus způsobený nízkou hmotností, poruchami příjmu potravy, nadměrným cvičením (relativní energetický nedostatek ve sportu - RED-S), hyperprolaktinemií a hypopituitarizmem

hypergonadotropní hypogonadizmus (předčasná ovariální nedostatečnost) způsobený různými etiologiemi, včetně chromosomálních abnormalit, jako je Turnerův syndrom a syndrom křehkého X, Klinefelterův syndrom, chemoterapie a ozařování, autoimunitní onemocnění

hyperparatyreóza, hypovitaminóza D, hypoparatyreóza

hypertyreóza, hypotyreóza

Cushingův syndrom

deficit růstového hormonu, akromegalie

diabetes mellitus 1. i 2. typu

opakované těhotenství a dlouhodobá laktace

systémová, hematologická a zánětlivá onemocnění

juvenilní/revmatoidní artritida

nemoci pojivové tkáně

leukemie

transplantace orgánů

systémová mastocytóza

nefropatie

onemocnění HIV

různá genetická onemocnění

hemochromatóza

osteoporosis imperfecta a další monogenní choroby (tab. 2)

Marfanův syndrom

Gaucherova choroba, Pompeho choroba

galaktosemie

Duchennova choroba

thalassemia maior

léky

glukokortikoidy

antiepileptika (fenobarbital, fenytoin), antidepressiva (SSRI)

agonisté/antagonisté GnRH

inhibitory aromatázy, depotní medroxyprogesteron acetát

cytotoxická chemoterapie (vedoucí k amenoree), imunosupresiva (např. cyklosporin)

dlouhodobá léčba heparinem, inhibitory protonové pumpy

supresivní léčba tyroxinem

tiazolidindiony

GnRH – hormon uvolňující gonadotropin **HIV** – virus lidské imunodeficiency **SSRI** – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu

v oblastech s převahou trámčité kostní hmoty. Longitudinální studie dokumentovaly úbytek BMD v bederní páteři během těhotenství 3–5 % a během 6měsíční laktace 3–10 %. Ke zlepšení BMD dochází většinou za 6–12 měsíců po ukončení laktace. Fyziologicky se během těhotenství a laktace uplatňuje zvýšená produkce PTHrP (peptidu odvozeného od parathormonu) z prsní žlázy a placenty, který zvyšuje resorpci kosti a zpětnou resorpci kalcia v ledvinách. K vyšší osteoresorpci přispívá i hypoestrogenní stav při zvýšených hladinách prolaktinu. Během těhotenství se zvyšuje střevní absorpce kalcia, ale po porodu se vrací k normálním hodnotám. Samotná suplementace vápníkem u zdravých žen po porodu nebrání úbytku BMD během laktace a po jejím ukončení vedla pouze k mírnému nárůstu BMD oproti placebo. Opakované gravidity a laktace (déle než 6 měsíců), zejména pokud navazují brzy po sobě, nemusí vést k úplnému obnovení kostní hmoty. Regulační mechanismy zprostředkovávající obnovu kosti po ukončení laktace nebyly detailně definovány. Longitudinální studie u žen po porodu ukazují, že úprava BMD může pokračovat po dobu 18 měsíců nebo déle [14].

Osteoporóza spojená s těhotenstvím a laktací je vzácný stav, který se může projevat ve formě spinální osteoporózy nebo tranzientní osteoporózy v oblasti kyčle [15]. Osteoporóza v oblasti proximálního femuru bývá spojena s bolestí kyčle a může být komplikována zlomeninou, někdy spontánní. Zlomeniny obratlů (i vícečetné) se manifestují silnými bolestmi zad a ztrátou tělesné výšky (nejčastěji ve 3. trimestru nebo během laktace). Etiologie zůstává neznámá a nebylo dosud objasněno, zda je osteoporóza způsobena samotným těhotenstvím nebo zda těhotenství a laktace urychlí rozvoj osteoporózy u geneticky disponovaných osob [15]. K vyloučení sekundární etiologie osteoporózy by mělo vždy být provedeno diferenciálně diagnostické vyšetření. Mezi uváděné rizikové faktory osteoporózy a zlomenin patří anamnéza nízké pohybové aktivity a chronická onemocnění zejména v období puberty a dospívání a nedosažení maxima kostní hmoty, a také imobilizace během těhotenství nebo léčba heparinem. U některých žen byl dokumentován nízký kostní obrat po 12 měsících od ukončení laktace a pomocí vysoko rozlišujícího pQCT byla dokumentována menší tloušťka trámčité i kortikální kosti. Genetická analýza odhalila u některých žen heterozygotní mutace v genech *COL1A2* a *COL1A1* nebo mutace v genu *LRP5* [16].

Idiopatická osteoporóza

Diagnóza idiopatické osteoporózy (IOP) je stanovena per exclusionem až po vyloučení známých sekundárních nebo genetických příčin osteoporózy [5,17,18]. Zlo-

meniny mohou být opakované, častěji byly dokumentovány zlomeniny obratlů. U mladých žen s křehkostí kostí, které postrádají sekundární příčiny a poruchy metabolismu vápníku, se říká, že mají „idiopatickou osteoporózu“ (IOP). Nízkou BMD u konstitučně štíhlých osob, ale bez prevalentních zlomenin nelze automaticky považovat za IOP, jelikož samotná nízká BMD může být důsledkem nedosažené vrcholové kostní hmoty u jinak zdravých osob a souvisí s genetickou predispozicí a životy správnou nebo nemocemi během vývoje skeletu. U mužů byla dokumentována nižší tělesná hmotnost a snížená BMD v oblasti bederní páteře a také tenčí kortikální kost v oblasti dlouhých kostí. Zlomeniny obratlů, které jsou běžné u mužské IOP, byly spojeny se zvýšenou kortikální porozitou v oblasti lopaty kosti kyčelní. Nízká kostní novotvorba může u mužů souviset s nízkými cirkulujícími hladinami IGF1 a volného estradiolu a vyššími koncentracemi sexuálních hormonů vázajících globulin (SHBG). U mužů se může uplatňovat nízká PBM a genetická predispozice (byly zjištěny např. polymorfizmy genu pro *LRP5*). Kostní biopsie z lopaty kosti kyčelní u premenopauzálních žen s IOP dokumentovaly nedostatečnou kostní novotvorbu a významně tenčí kortikální kost i kostní trámce. Nízká kostní novotvorba asociovala s vyššími cirkulujícími koncentracemi IGF1, a tedy s možnou rezistencí osteoblastů na IGF1 [19]. Byl ale také dokumentován zvýšený kostní obrat a snížené sérové koncentrace volného estradiolu.

Genetické (monogenní) příčiny osteoporózy a zlomenin

Nízko-traumatické zlomeniny u mladých dospělých osob mohou ve vzácných případech představovat pozdější projev monogenního onemocnění [20,21]. Bylo popsáno již více než 400 monogenních poruch s kosterními projevy, včetně mutací souvisejících s vyšší lomivostí kostí [22]. Častější monogenní choroby, které se manifestují zlomeninou, jsou uvedeny v tab. 2. U osob s opakovanými nízkotraumatickými zlomeninami (bez ohledu na BMD) a bez zjištěných sekundárních příčin by měly být vyloučeny zejména mírné formy osteogenese imperfecta a další vzácnější onemocnění, jako je hypofosfatázie, syndrom osteoporózy s pseudogliomem, Marfanův syndrom a Ehlers-Danlosov syndrom, Gaucherova a Pompeho choroba nebo endokrinní syndromy (včetně hypogonadotropního hypogonadizmu, mutací estrogenových receptorů nebo aromatázy) [5].

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Osteologické vyšetření včetně dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA) je doporučeno provést u osob s prodělanou nízkotraumatickou zlomeninou (zejména obratle, femuru a humeru nebo u vícečetných

zlomenin) nebo u chronických onemocnění a dalších stavů, které jsou spojeny s úbytkem a zhoršením kvality kostní hmoty (tab. 1). Mezinárodní společnost pro klinickou denzitometrii (ISCD – International Society for Clinical Densitometry) doporučuje u premenopauzálních žen a u mužů (≤ 50 let) pro hodnocení plošné BMD pomocí DXA užívat Z-skóre (srovnání s populací stejného pohlaví a odpovídajícího kalendářního věku) [23]. Hodnoty Z-skóre $\leq -2,0$ se považují za „významně snížené vzhledem ke kalendářnímu věku“. U mladých osob s dosaženou vrcholovou kostní hmotou (kdy je T- a Z-skóre prakticky identické) je podle Mezinárodní

nadace pro osteoporózu (IOF – International Osteoporosis Foundation) možné k hodnocení BMD užívat i T-skóre, podobně jako u žen po menopauze (srovnání s populací mladých zdravých dospělých osob) [5]. U osob, které trpí známým onemocněním, které vede k osteoporóze (tab. 1), je pak hodnota T-skóre $\leq -2,5$ považována za diagnostickou hranici pro osteoporózu. Vztah mezi BMD a rizikem zlomenin ale není u mladých dospělých osob známý a nástroje pro predikci zlomenin, např. FRAX®, nejsou v této populaci validovány. U osob s nízkou BMD (Z-skóre ≤ -2 nebo T-skóre $\leq -2,5$) ale bez zlomenin je obtížné rozlišit mezi zdra-

Tab. 2 | Vybrané monogenní choroby, které se manifestují zlomeninou

| onemocnění | gen (chromosom) | dědičnost | incidence |
|-------------------------|-----------------------------|-----------|---|
| osteogenesis imperfecta | <i>COL1A1, COL1A2</i> | AD | 6-7/100 000 |
| (OI, I–IV) | (17q21.33, 7q21.3) | AD | (I a IV -4-5/100 000) |
| OI (V) | <i>IFITM5 (11p15.5)</i> | AD | |
| OI (VI) | <i>SERPINF1 (17p13.3)</i> | AR | |
| OI (VII) | <i>CRTAP (3p22.3)</i> | AR | |
| OI (VIII) | <i>P3H1/LEPRE1 (1p34.2)</i> | AR | |
| OI (XV) | <i>WNT1 (12q13.12)</i> | AR | |
| OP s pseudogliomem | <i>LRP5 (11q13.4)</i> | AR | neznámá |
| OP s časným začátkem | <i>WNT1 (12q13.12)</i> | AD | neznámá |
| X-vázaná OP | <i>PLS3 (Xq23)</i> | X | neznámá |
| hypofosfatázie | <i>TNSALP/ALPL</i> | AD/AR | těžké formy 1/100 000; mírné formy u dospělých mají častější výskyt |

AD – autosomálně dominantní AR – autosomálně recesivní OI – osteogenesis imperfecta OP – osteoporóza

Tab. 3 | Indikace kostní denzitometrie a morfometrie obratlů

| BMD (DXA) |
|--|
| prodělaná nízkotraumatická zlomenina* |
| nemoci, klinické stavy nebo léky spojené s úbytkem BMD a rizikem zlomenin |
| ženy v perimenopauzálním období, pokud jsou přítomny významné rizikové faktory zlomenin |
| ověření účinnosti farmakoterapie osteoporózy po 24 měsících |
| morfometrie obratlů (RTG nebo DXA-VFA) |
| ztráta tělesné výšky ≥ 4 cm a/nebo klinické podezření (bolesti, úraz, rizikový pohyb) |
| léčba p.o. glukokortikoidy ekvivalentní ≥ 5 mg prednisonu denně po dobu ≥ 3 měsíce |
| endogenní hyperkortizolizmus, akromegalie |
| podezření na kompresi obratle při DXA vyšetření (nárůst denzity/zmenšení plochy obratle) |

* Zlomeniny v dětství a dospívání jsou běžné a obvykle traumatické, samotná anamnéza takové zlomeniny nepředstavuje indikaci pro DXA a další vyšetření. Na druhé straně mladí dospělí, kteří utrpěli zlomeninu obratle nebo mnohočetné zlomeniny nebo trpí chronickým onemocněním, které poškozují skelet, by měly absolvovat osteologické vyšetření včetně DXA.

DXA – dvouenergievá rentgenová absorpciometrie/denzitometrie RTG – rentgenové vyšetření VFA – hodnocení zlomenin obratlů/Vertebral Fracture Assessment

vými jedinci, jejichž nízká BMD je důsledkem nedosažení maxima kostní hmoty, což nemusí v době vyšetřování představovat patologický stav, a těmi, kteří mají vysoké riziko zlomenin. Pro spolehlivou diagnózu osteoporózy u mladých dospělých osob je vyžadována jak nízká BMD, tak současná přítomnost nízkotraumatických zlomenin nebo sekundárních faktorů a klinických stavů, které vedou k úbytku kostní hmoty nebo zhoršení její kvality. V indikovaných případech je důležité zhodnocení přítomnosti zlomenin obratlů, které mohou být minimálně symptomatické (RTG nebo VFA-semi-quantitativní morfometrie obratlů pomocí DXA), **tab. 3**.

V praxi by osteologické vyšetření mělo zahrnovat úplnou osobní, rodinnou a pracovní anamnézu a pečlivé fyzikální (**tab. 4**) a laboratorní diferenciálně diagnostické vyšetření (**tab. 5**). Klinický obraz u pacientů bez zlomenin je většinou bez specifických nálezů. Důležité je hledat projevy onemocnění, které mohou sekundárně přispívat k úbytku kostní hmoty (**tab. 1**) a nezapomenout na subklinické formy onemocnění např. u celiakie, idiopatických střevních zánětů, Cushingova syndromu, primární hyperparatyreózy nebo systémové

mastocytózy. Při absenci známé sekundární etiologie osteoporózy je nutné zvažovat i vzácná genetická (monogenní) onemocnění (**tab. 2**) nebo IOP. Diferenciálně diagnostický přístup u mladých dospělých osob s nízkou BMD anebo zlomeninou znázorňuje **schéma**. Opakované měření BMD je vhodné k vyloučení pokračující ztráty kostní hmoty a k identifikaci osob s vyšším rizikem zlomeniny. **Biochemické markery kostního obratu** (BTM – Bone Turnover Markers) – jsou nápomocné při hodnocení aktivity kostního procesu a v diferenciální diagnostice, ale mají řadu úskalí v interpretaci [24]. Prediktivní význam BTM pro riziko zlomenin nebyl u mladých osob stanoven a BTM se mění v závislosti na povaze onemocnění a jeho závažnosti a aktivitě, terapii, stejně jako na fyzické aktivitě a výživě. Nízký kostní obrat, zejména nízké koncentrace plazmatického osteokalcinu mohou svědčit pro hyperkortizolizmus. U pacientů s osteogenesis imperfecta se zjišťují normální nebo snížené koncentrace N-terminálního propeptidu prokolagenu I (PINP) a C-terminálního telopeptidu kolagenu I (β -CTX) v séru, zatímco plazmatický osteokalcin bývá zvýšený. Nízká BMD a zvýšené

Tab. 4 | Anamnéza a fyzikální vyšetření při podezření na metabolické onemocnění skeletu

anamnéza

zlomeniny po nepřiměřeně malé zátěži

onemocnění nebo léky ovlivňující metabolismus kostí

menstruační cyklus (opožděný počátek, nepravidelnost, amenorea)

počet a věk těhotenství a délka laktace

ztráta libida (při hypogonadizmu)

pohybová aktivita (nízká i nadměrná – vrcholový sport)

gastrointestinální příznaky, změny váhy

nutriční zvyklosti/intolerance některých potravin (např. laktóza)

anamnéza nefrolitiázy (renální koliky)

rodinná anamnéza osteoporózy (zejména v první linii příbuzných), zlomenin a nefrolitiázy

pracovní anamnéza – sedavé zaměstnání, rizikové profese (např. expozice škodlivým vlivům, noční směny)

fyzikální vyšetření

známky malnutrice a poruchy příjmu potravy, ztráta tělesné váhy

nízká svalová síla, sarkopenie

kožní změny (např. exantém, akné, pustulóza, hyperpigmentace)

endokrinopatie (např. cushingoidní habitus, myxedém, epulis gigantocellularis)

zánětlivé choroby (např. deformity, kloubní změny při RA, kožní změny při SLE)

choroby pojivové tkáně (např. modré skléry, následky zlomenin při OI, hypermobilita kloubní, luxace – Ehlers-Danlosův nebo Marfanův syndrom)

stav chrupu (např. předčasná ztráta zubů u hypofosfatázie)

OI – osteogenesis imperfecta RA – revmatoidní artritida SLE – systémový lupus erythematoses

BTM mohou svědčit pro zrychlený úbytek kostní hmoty. Zvýšené hodnoty BTM přetrvávají i několik měsíců po zlomenině. V případě chronických onemocnění v dětství nebo dospívání může být opožděno dosažení vrcholu kostní hmoty (do 30 let věku) a kostní obrat bude zvýšený v důsledku pokračující fyziologické modelace a remodelace skeletu. **Zobrazovací vyšetření** (scintigrafie skeletu, CT nebo MRI-vyšetření) jsou indikována za účelem objasnění etiologie kostního procesu. Kostní biopsie je indikována k objasnění lokalizovaného kostního procesu nebo k vyloučení osteomalacie a různých typů renální osteodystrofie u pacientů s chronickým selháváním ledvin.

Preventivní opatření

Pro zajištění geneticky determinovaného maxima kostní hmoty během dětství a dospívání a udržení zdravé kostní hmoty je nezbytná pravidelná a přiměřená fyzická aktivita a zdravá výživa s udržením normální tělesné hmotnosti (udržení svalové síly, normální poměr tukové a svalové tkáně), normální hormonální stav a vyloučení škodlivých návyků, jako je nikotinismus nebo abúzus alkoholu, a toxických vlivů prostředí.

Nutriční opatření – adekvátní příjem vápníku (800–1 000 mg vápníku ze stravy a doplňků, zejména fermentované mléčné výrobky, které mají příznivý vliv na střevní mikrobiotu – nízký obsah laktózy, probiotika

Tab. 5 | Základní a doplňující laboratorní vyšetření u žen s nízkou BMD nebo nízkotraumatickou zlomeninou

| | |
|--|---|
| základní vyšetření | krevní obraz + diferenciální rozpočet |
| | sedimentace erytrocytů, C-reaktivní protein |
| | S-vápník, fosfáty, kreatinin (clearance kreatininu) |
| | S-alkalická fosfatáza, GGT |
| | S-25-hydroxyvitamin D |
| | S-CTX, S-PINP, (P-osteokalcin) |
| | S-TSH |
| | odpady vápníku močí za 24 hod |
| doplňující vyšetření (v indikovaných případech) | S-estradiol, LH, SHBG (volný testosteron), FSH, prolaktin |
| | S-parathormon, S-1,25-dihydroxyvitamin D ₃ , FGF 23 |
| | S-hořčík |
| | U – frakční exkrece Ca, P |
| | U – kortizol, supresní test s dexametazonem |
| | S-ft4, ft3 |
| | U-histamin |
| | S-železo/TIBC, ferritin |
| | screening celiakie (sérologie), aminotransferázy |
| | (imuno)elektroforéza proteinů v séru / moči, volné lehké řetězce |
| | S-PSA (prostatický sérový antigen) |
| | S-revmatoidní faktor |
| | S-hladina vitamínu A/retinolu |
| | specifické testování pro vzácné stavy v indikovaných případech např. mastocytóza (S-tryptáza, IgE), hemochromatóza (S-ferritin), hypofosfatázie (U-fosfoethanolamin, S-pyridoxal 5 fosfát), Gaucherova choroba (S-glukocerebrosidáza), antiHIV-protilátky |
| | genetické hodnocení v indikovaných případech (např. osteogenesis imperfekta nebo hypofosfatázie při nízké aktivitě ALP) |
| biopsie kosti (z lopaty kosti kyčelní nebo cílená biopsie) | |

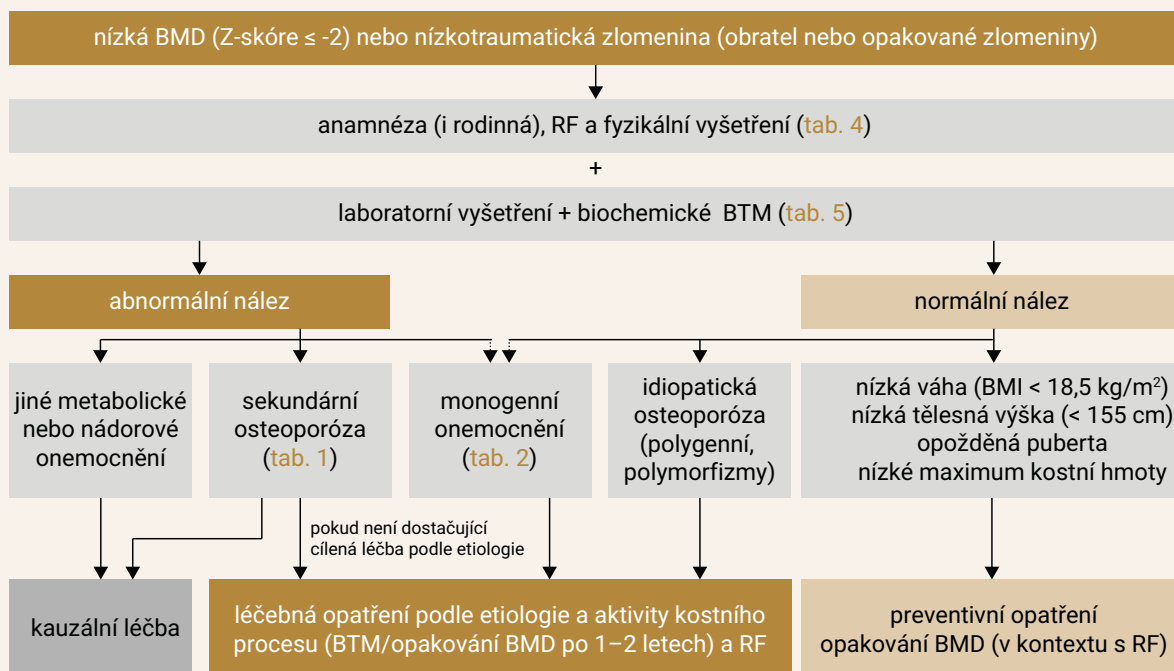
ALP – alkalická fosfatáza **FGF23** – fibroblastový růstový faktor **FSH** – folikuly stimulující hormon **TSH** – hormon stimulující štítnou žlázu
LH – luteinizační hormon **PTH** – parathormon **TIBC** – celková vazebná kapacita pro železo v séru

a prebiotika). Nedostatek vitamínu D u mladých dospělých osob byl pozorován v různých geografických oblastech. Vyšší riziko nedostatku vitamínu D je mj. u osob s obezitou nebo hybným deficitem a u malabsorpčních syndromů. V klinické praxi jsou doporučené postupy pro suplementaci vitamínem D s cílovou hladinou 25-hydroxyvitamínu D₃ (25OHD) alespoň 50 nmol/l [25]. Suplementace cholekalciferolem v dávce 800–1 000 IU denně je nezbytná zejména v zimních a jarních měsících, stejně jako dostatek kvalitních bílkovin (živočišné i rostlinné) a zdravé nutriční vzory s dostatkem ovoce, zeleniny a vlákniny (antioxidační a protizánětlivé působení, příznivý vliv na střevní mikrobiotu). Vhodné je omezit zpracované potraviny a nadměrný příjem fosfátů (kolové nápoje, instantní polévky, uzeniny atd) a nadbytečný příjem kuchyňské soli. **Pravidelná fyzická aktivita**, která zatěžuje skelet, je nezbytná pro kostní novotvorbu a udržení vyrovnané kostní remodelace. Nedostatečná fyzická aktivita vede k obezitě, ztrátě svalové hmoty a síly a navozuje negativní nerovnováhu v kostní remodelaci (k útlumu osteoblastogeneze dochází již na úrovni mezenchymálních kmenových buněk). Nadměrná fyzická aktivita (např. u vrcholových sportů) vede k nedosažení maxima kostní hmoty nebo ke ztrátě kostní hmoty v důsledku úbytku tělesné hmotnosti a hypotalamické amenorey.

Léčba

Léčba má být kauzální, tedy cílená podle etiologie kostního procesu. U premenopauzálních žen s amenoreou je doporučeno užít kombinovanou hormonální substituci (estrogen-progestin) nebo antikoncepci při respektování kontraindikací. Podobně u mladých mužů s hypogonadizmem je na místě zvážení substituční léčby testosteronem. Řada studií potvrzuje, že léčba základního onemocnění významně zlepšuje BMD u mladých osob se sekundární osteoporózou [26,27]. Další farmakologickou intervencí antiosteoresorpčními nebo osteoanabolickými léky je vhodné zvažovat u osob s vysokým rizikem zlomenin, pokud kauzální opatření nejsou dostačující nebo je nelze zajistit (např. zhoršující se kvalita kosti při léčbě glukokortikoidy nebo ztráta kosti při hormonální ablační léčbě). U osob s nízkou BMD, ale bez zlomenin či známých sekundárních příčin osteoporózy a bez zrychleného úbytku BMD není farmakoterapie téměř nikdy indikována. Naopak recentní nízkotraumatické zlomeniny by měly být považovány za vysoce rizikové pro další zlomeniny v krátkodobém až střednědobém horizontu. Longitudinální studie s antiosteoporotickou léčbou u mladých osob s osteoporózou jsou limitované malým počtem pacientů a údaje o dlouhodobé účinnosti (prevence zlomenin) a bezpečnosti chybí. Rozhodnutí o zahájení léčby a jejím trvání musí být vždy individuální s přihlédnutím k rizikovým fakto-

Schéma | Postup vyšetření u mladých dospělých osob s nízkou BMD nebo s anamnézou nízkotraumatické zlomeniny



BMD – Bone Mineral Density/hustota kostního minerálu **BMI** – Body Mass Index/index tělesné hmotnosti **BTM** – Bone Turnover Markers/markery kostní remodelace **RF** – rizikové faktory

rům zlomenin a možným výhodám a nežádoucím účinkům léčby. Před zahájením každé farmakologické léčby je nezbytné zajistit dostatečný příjem vápníku a vitamínu D.

Antiosteoresorpční léčba

Léčba aminobisfosfonáty (BP) brání úbytku BMD v případě sekundární etiologie osteoporózy, zejména pokud je zvýšena kostní resorpce, např. u amenorey indukované chemoterapií, u ovariálního selhání po alogenní transplantaci kmenových buněk, při adjuvantní léčbě inhibitory aromatázy nebo u androgen-deprivační terapie u mužů. U pacientek s časným stadiem karcinomu prsu a adjuvantní chemoterapií, u kterých se rozvinulo ovariální selhání, zabránila léčba kyselinou zoledronovou v dávce 4 mg každé 3 měsíce úbytku BMD během 2 let léčby [28]. Přerušeni dvouleté léčby kyselinou zoledronovou (4 mg každé 3 měsíce) nevedlo k úbytku BMD v kyčli ani v páteři po dobu dalších 3 let [29]. V prevenci úbytku BMD navozenému ovariální supresní terapií (goserelin) a tamoxifenem nebo anastrozolem u premenopauzálních žen s endokrinně senzitivním karcinomem prsu byla účinná aplikace kyseliny zoledronové i v nižší dávce 4 mg každých 6 měsíců po dobu 3 let [30]. Studie hodnotící nižší dávkování (v dávce 5 mg po 12 měsících) podobně jako u postmenopauzální osteoporózy zatím nebyly publikovány. Pro prevenci úbytku kostní hmoty u premenopauzálních žen s karcinomem prsu a hormonální ablační terapií je doporučováno užití BP již při Z-skóre ≤ -2 SD v bederní páteři nebo v kyčli nebo při dokumentovaném významném úbytku BMD již při Z-skóre < -1 SD. V ČR je ale úhrada léčby BP možná až při T-skóre $\leq -2,5$ SD nebo po prodělané nízkotraumatické zlomenině.

Léčba BP měla pozitivní vliv na BMD u mužů a žen postižených cystickou fibrózou [31] a betatalasemií [32]. Metaanalýza u pacientů se zánětlivým onemocněním střev, která zahrnovala 13 randomizovaných studií a (923 pacientů: muži i ženy ve věkovém rozmezí 30–47 let), prokázala zlepšení BMD a snížení rizika zlomenin po léčbě BP [33]. U pacientů s mentální anorexií je nárůst hmotnosti klíčovým faktorem pro úpravu kostní hmoty. Léčba BP ale může přispívat k nárůstu BMD [34].

Bezpečnost léčby BP je nutné zvažovat u žen ve fertilním věku vzhledem k potenciálním teratogenním účinkům BP během těhotenství [35], byť většina publikovaných kazuistik týkajících se léčby BP u těhotných žen neuvádí závažné nežádoucí účinky na plod [36]. Podle doporučení by léčba BP neměla být zahájena, pokud žena plánuje těhotenství v příštích 12 měsících [37]. Denosumab má ve srovnání s BP reverzibilní účinek a nemá toxické účinky pro osteoblasty, ale jeho účinnost a bezpečnost u mladých osob zatím nebyla dostatečně hodnocena.

Riziko představuje i přerušeni léčby vzhledem k následnému zrychlenému úbytku kostní hmoty a riziku zlomenin obratlů [38]. Studie na zvířatech naznačují, že denosumab podobně jako BP může způsobit poškození plodu [39].

Osteoanabolická léčba

Léčba teriparatidem (PTH 1–34) zlepšuje kvalitu kosti a jeho účinnost a bezpečnost byla dokumentována u premenopauzálních žen léčených glukokortikoidy, při léčbě agonisty GnRH pro endometriózu, u idiopatické osteoporózy (muži i ženy) i u osteoporózy spojené s těhotenstvím a laktací nebo u žen s mentální anorexií. V pilotní studii zahrnující 41 premenopauzálních žen s IOP (s nízkotraumatickými zlomeninami nebo velmi nízkou BMD) vedla léčba teriparatidem v dávce 20 μ g denně po dobu 18–24 měsíců k významnému nárůstu BMD v oblasti páteře i proximálního femuru a ke zlepšení mikroarchitektury a pevnosti kosti [40]. Ve velké retrospektivní multicentrické studii zahrnující 52 žen s osteoporózou diagnostikovanou v období těhotenství a laktace bylo dokumentováno, že ženy bez jakékoli léčby měly roční průměrný nárůst BMD v páteři o 6,6 % a v kyčli o 2,3 %, zatímco ženy léčené BP měly nárůst BMD v páteři o 10,2 % a v krčku femuru o 2,6 % [41]. Ženy léčené teriparatidem měly roční průměrný přírůstek BMD 14,9 % v bederní páteři a 5,6 % v krčku femuru. Obdobné zvýšení BMD v páteři bylo dokumentováno i v jiné retrospektivní studii u 32 žen osteoporózou v těhotenství s mnohočetnými zlomeninami, které byly léčeny teriparatidem po dobu 12 měsíců (15,5 % \pm 6,6 vs 7,5 % \pm 7,1 u žen bez léčby) [42].

V případě nízké kostní novotvorby u glukokortikoidy indukované osteoporózy (GIO) je účinnost dlouhodobé antiresorpční léčby BP limitována, nedochází ke zlepšení kostní kvality a riziko zlomenin při trvající kortikoterapii neklesá. Pokles rizika zlomenin obratlů u GIO je dokumentován při léčbě teriparatidem [43]. V randomizované studii u pacientů s GIO, která srovnávala účinnost teriparaidu oproti alendronátu, vedla léčba teriparatidem k významně většímu nárůstu BMD v bederní páteři i u premenopauzálních žen [44]. Léčba teriparatidem je v ČR hrazena u pacientů, kteří mají denzitometricky prokázanou osteoporózu (BMD – T-skóre $\leq -2,5$ v oblasti páteře nebo kyčle) a jsou dlouhodobě léčení glukokortikoidy v dávce ≥ 5 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu denně po dobu ≥ 6 měsíců. U pacientů, kteří neužívají dlouhodobě kortikoidy, je léčba hrazena pouze v případě selhání minimálně 2leté antiresorpční léčby (alespoň 2 zlomeniny obratlů/zhoršení BMD) u nemocných s T-skóre bederní páteře nebo proximálního femuru či krčku femuru (při nemožnosti měření

v oblasti bederní páteře) $\leq -2,5$ SD a zároveň s více než jednou zlomeninou obratle v anamnéze. Po ukončení léčby teriparatidem je nezbytné navázat antiresorpční léčbou, aby nedošlo ke ztrátě vytvořené kostní hmoty. U mladých dospělých osob doporučujeme BP.

Teriparatid byl ve studiích na hlodavcích spojován s výskytem osteosarkomu a léčba je proto kontraindikována u pacientů s jeho zvýšeným rizikem (Pagetova kostní choroba, předchozí ozařování skeletu, v době růstu kostí nebo při nevysvětlitelném zvýšení ALP). Neexistují žádné zprávy o teratogenních účincích teriparatidu na plod, ale při nedostatku údajů je léčba teriparatidem u těhotných žen kontraindikována.

Další metabolická onemocnění skeletu

Osteogenesis imperfecta (OI) – byť je většina pacientů diagnostikována v dětství, tak se zlomeniny mohou objevit až v mladém věku. Kauzální léčba není. U dospělých osob se zlomeninami je možné užít off-label teriparatid nebo BP [45].

Hypofosfatázie je vrozená porucha metabolismu způsobená mutací genu kódujícího tkáňovou nespecifickou ALP. U dospělých se může projevit jako osteomalacie, chondrokalcinóza nebo opakované „stresové“ nebo atypické zlomeniny, ale i typické osteoporotické zlomeniny. Kauzální léčbou je rekombinantní ALP [46]. Léčba BP nebo denosumabem je kontraindikována.

Závěr

Diagnóza osteoporózy u mladých dospělých osob vyžaduje nejen přítomnost nízké BMD, ale také průkaz kostní fragility, která odráží abnormální kostní kvalitu (prodělaná zlomenina nebo známé sekundární příčiny, které zvyšují riziko zlomenin). To je v klinické praxi obtížné, pokud nejsou přítomny zlomeniny nebo známé sekundární příčiny osteoporózy. Kostní obrat u mladých osob s idiopatickou osteoporózou nebývá zvýšený (pokud není současně deficit estrogenů). Klinický význam pokročilejších zobrazovacích technik, jako je vysoce rozlišující pQCT/MRI, je zatím omezený, a proto v běžné klinické praxi zůstává klíčové hodnocení rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin (včetně posouzení přítomnosti zlomenin obratlů). Léčba základních příčin sekundární osteoporózy je přínosná nejen s ohledem na BMD, ale i na kvalitu (mikrostrukturu) kosti. V případě, že léčba základní příčiny není úspěšná a/nebo v přítomnosti těžké osteoporózy, lze užít antiresorpční nebo osteoanabolické léky. Přístup k léčbě musí být individuální se zvážením výhod a rizik dlouhodobé léčby a léčba vyžaduje pečlivé monitorování.

Doporučení pro klinickou praxi

- DXA vyšetření je doporučeno u osob s nízkotraumatickou zlomeninou (zejména obratle, femuru, humeru nebo u vícečetných zlomenin) a u onemocnění a klinických stavů nebo léků, které vedou k sekundárnímu úbytku nebo zhoršení kvality kosti.
- Při interpretaci nízké BMD u mladých osob je nutné vzít v úvahu i nedosažení vrcholové kostní hmoty a u premenopauzálních žen ztráty BMD v období gravidity a laktace.
- Léčba má být kauzální (cílená podle etiologie kostního procesu). Diferenciálně diagnostické vyšetření má vyloučit sekundární a vzácné genetické příčiny osteoporózy a jiné metabolické nebo nádorové osteopatie.
- Při nálezu samotné nízké BMD bez zlomenin u jinak zdravých jedinců nedoporučujeme farmakologickou antiosteoporotickou léčbu, ale preventivní opatření a opakování měření BMD za 2 roky k vyloučení pokračující ztráty kostní hmoty.
- U žen ve fertilním věku léčených p.o. glukokortikoidy s amenoreou doporučujeme HT estrogenu/gestagenu za respektování kontraindikací této léčby.
- U pacientů s nízkou BMD (T-skóre $\leq -2,5$) anebo prevalentní zlomeninou obratle a dlouhodobou léčbou glukokortikoidy v dávce ≥ 5 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu denně po dobu ≥ 6 měsíců je doporučeno zvažovat osteoanabolickou léčbu teriparatidem v první volbě s navazující antiresorpční léčbou.
- Před zahájením léčby u premenopauzálních žen je vždy nezbytné zvážit i rizika farmakologické léčby v případě gravidity (BP, denosumab).
- U žen s předčasnou menopauzou vyvolanou chemoterapií a s nízkou BMD (T-skóre $\leq -2,5$) nebo s prevalentní nízkotraumatickou zlomeninou je doporučena léčba BP.
- Pokud preventivní nebo léčebná opatření nemají očekávaný účinek, je nezbytné opakovat diferenciálně diagnostické vyšetření a revidovat diagnózu osteoporózy.
- Idiopatická osteoporóza s opakujícími se zlomeninami nebo s pokračujícím úbytkem BMD je vzácná. U těchto osob je vhodné komplexní vyšetření klinickým osteologem včetně indikace genetického vyšetření.

Publikace podpořena MZ ČR – RVO VFN64165

Literatura

1. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997; 7(4): 390–406. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01623782>>.

2. Sharma M, Dhakad U, Wakhlu A et al. Lean Mass and Disease Activity are the Best Predictors of Bone Mineral Loss in the Premenopausal Women with Rheumatoid Arthritis. *Indian J Endocrinol Metab* 2018; 22(2): 236–243. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/ijem.IJEM_665_17>.
3. Rahaman SH, Jyotsna VP, Kandasamy D et al. Bone health in patients with Cushing's syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2018; 22(6): 766–769. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/ijem.IJEM_160_18>.
4. Cairoli E, Eller-Vainicher C, Morlacchi LC et al. Bone involvement in young adults with cystic fibrosis awaiting lung transplantation for end-stage respiratory failure. *Osteoporos Int* 2019; 30(6): 1255–1263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-04893-z>>.
5. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA et al. IOF Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteoporosis Pathophysiology. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012; 23(12): 2735–2748. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2030-x>>.
6. Hosmer WD, Genant HK, Browner WS. Fractures before menopause: a red flag for physicians. *Osteoporos Int* 2002; 13(4): 337–341. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001980200035>>.
7. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int* 2016; 27(4): 1281–1386. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>>.
8. Guilbert ER, Brown JP, Kaunitz AM et al. The use of depot-medroxyprogesterone acetate in contraception and its potential impact on skeletal health. *Contraception* 2009; 79(3): 167–177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2008.10.016>>.
9. Taneja C, Gera S, Kim SM et al. FSH-metabolic circuitry and menopause. *J Mol Endocrinol* 2019; 63(3): R73–R80. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/JME-19-0152>>.
10. Waqas K, Lima Ferreira J et al. Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Bone Oncol* 2021; 18(28): 100355. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2021.100355>>.
11. Kendler DL, Body JJ, Brandi ML et al. International Osteoporosis Foundation Committee of Scientific Advisors Working Group on Cancer and Bone Disease. Bone management in hematologic stem cell transplant recipients. *Osteoporos Int* 2018; 29(12): 2597–2610. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4669-4>>.
12. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2018; 379(26): 2547–2556. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1800214>>.
13. Hayashi K, Yamamoto M, Murakawa Y et al. Bone fragility in male glucocorticoid-induced osteoporosis is not defined by bone mineral density. *Osteoporos Int* 2009; 20(11): 1889–1894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-0901-6>>.
14. Grizzo FM, Alarcão AC, Dell' Agnolo CM et al. How does women's bone health recover after lactation? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2020; 31(3): 413–427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-05236-8>>.
15. Hardcastle SA. Pregnancy and Lactation Associated Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2022; 110(5): 531–545. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-021-00815-6>>.
16. Butscheidt S, Delsmann A, Rolvien T et al. Mutational analysis uncovers monogenic bone disorders in women with pregnancy-associated osteoporosis: three novel mutations in LRP5, COL1A1, and COL1A2. *Osteoporos Int* 2018; 29(7): 1643–1651. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4499-4>>.
17. Rozenberg S, Bruyère O, Bergmann P et al. How to manage osteoporosis before the age of 50. *Maturitas* 2020; 138: 14–25. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.004>>.
18. Pepe J, Body JJ, Hadji P et al. Osteoporosis in Premenopausal Women: A Clinical Narrative Review by the ECTS and the IOF. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(8): dgaa306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa306>>.
19. Goetz TG, Nair N, Shiau S et al. In premenopausal women with idiopathic osteoporosis, lower bone formation rate is associated with higher body fat and higher IGF-1. *Osteoporos Int*. 2022; 33(3): 659–672. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-06196-8>>.
20. Cohen A, Hostyk J, Baugh EH et al. Whole exome sequencing reveals potentially pathogenic variants in a small subset of premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Bone* 2022; 154: 116253. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2021.116253>>.
21. Stürznickel J, Rolvien T, Delsmann A et al. Clinical Phenotype and Relevance of LRP5 and LRP6 Variants in Patients With Early-Onset Osteoporosis (EOOP). *J Bone Miner Res* 2021; 36(2): 271–282. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4197>>.
22. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019; 179(12): 2393–2419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.61366>>.
23. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) official positions 2019. Dostupné z WWW: <<https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult>>.
24. Pikner R, Palička V, Rosa J et al. Markery kostního obratu u osteoporózy: společné stanovisko k jejich využití Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP) a České společnosti klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČSKB ČLS JEP). *Clin Osteol* 2020; 25(2): 65–82.
25. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency; a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019; 180(4): 23–54. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-18-0736>>.
26. Vodopivec DM, Silva AM, Garcia-Banigan DC et al. Gender differences in bone mineral density in patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Diabetes Metab* 2018; 1(4): e00037. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/edm2.37>>.
27. Frei R, Fournier N, Zeitz J et al. [Swiss IBD Cohort Study Group]. Early initiation of anti-TNF is associated with favourable long-term outcome in Crohn's disease: 10-year-follow-up data from the Swiss IBD Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2019; 13(10): 1292–1301. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz057>>.
28. Shapiro CL, Halabi S, Hars V et al. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809. *Eur J Cancer* 2011; 47(5): 683–689. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.11.024>>.
29. Kyvernitakis I, Kann PH, Thomasius F et al. Prevention of breast cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women treated with zoledronic acid: Final 5-year results from the randomized, double-blind, placebo-controlled ProBONE II trial. *Bone* 2018; 114: 109–115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2018.06.007>>.
30. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(7): 631–641. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70122-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70122-X)>.
31. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3): CD002010. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002010.pub4>>.
32. Bhardwaj A, Swe KM, Sinha NK et al. Treatment for osteoporosis in people with β -thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (3): CD010429. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010429.pub2>>.
33. Yao L, Wang H, Dong W et al. Efficacy and safety of bisphosphonates in management of low bone density in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(3): e5861. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000005861>>.
34. Robinson L, Aldridge V, Clark EM et al. Pharmacological treatment options for low bone mineral density and secondary osteoporosis in anorexia nervosa: a systematic review of the literature. *J Psychosom*

Res 2017; 98: 87–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.05.011>>.

- 35.** Minsker DH, Manson JM, Peter CP. Effects of the bisphosphonate, alendronate, on parturition in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 121(2): 217–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1006/taap.1993.1148>>.
- 36.** Machairiotis N, Ntali G, Kouroutou P et al. Clinical evidence of the effect of bisphosphonates on pregnancy and the infant. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2019; 40(2): /j/hmbci.2019.40.issue-2/hmbci-2019-0021/hmbci-2019-0021.xml. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2019-0021>>.
- 37.** Langdahl BL. Osteoporosis in premenopausal women. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29(4): 410–415. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000400>>.
- 38.** Tsoardi 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* 2020; dgaa756. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa756>>.
- 39.** Boyce RW, Varela A, Chouinard L et al. Infant cynomolgus monkeys exposed to denosumab in utero exhibit an osteoclast-poor osteopetrotic-like skeletal phenotype at birth and in the early postnatal period. *Bone* 2014; 64: 314–325. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.002>>.
- 40.** Cohen A, Shiau S, Nair N et al. Effect of Teriparatide on Bone Remodeling and Density in Premenopausal Idiopathic Osteoporosis: A Phase II Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(10): e3540–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa489>>.
- 41.** Laroche M, Talibart M, Cormier C et al. Pregnancy-related fractures: a retrospective study of a French cohort of 52 patients and review of the literature. *Osteoporos Int* 2017; 28(11): 3135–3142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4165-2>>.
- 42.** Hong N, Kim JE, Lee SJ et al. Changes in bone mineral density and bone turnover markers during treatment with teriparatide in pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88(5): 652–658. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.13557>>.
- 43.** Liu ZM, Zhang M, Zong Y et al. The efficiency and safety of alendronate versus teriparatide for treatment glucocorticoid-induced osteoporosis: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *PLoS One* 2022; 17(5): e0267706. <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0267706>>.
- 44.** Saag KG, Shane E, Boonen S et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2028–2039. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>>.
- 45.** Ralston SH, Gaston MS. Management of Osteogenesis Imperfecta. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 10: 924. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00924>>.
- 46.** Bianchi ML, Bishop NJ, Guañabens N, et al. [Rare Bone Disease Action Group of the European Calcified Tissue Society]. Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment. *Osteoporos Int* 2020; 31(8): 1445–1460. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-020-05345-9>>.

Use of PRP for treatment of tibia fracture with delayed consolidation: case report

Serhii Maslennikov, Maxim Kozhemyaka

Traumatology and Orthopedics of Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine

✉ **Serhii Maslennikov, PhD.** | travmatology1@i.ua | www.int.zsmu.edu.ua

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 26. 7. 2022

Accepted | Prijaté po recenzii | Prijato po recenzii 18. 8. 2022

Abstract

Delayed consolidation of fractures is one of the most frequent complications in orthopedic practice. With the development of new methods of regenerative medicine, including Platelet-Rich Plasma (PRP), new possibilities for conservative treatment of this problem have emerged. This article presents a clinical case of conservative treatment of delayed consolidation of a tibial fracture using local PRP injections. In the fracture space, PRP releases various inducers of tissue growth and acting on receptors indirectly causing a chemotactic effect, mobilizes the body's own resources and create conditions for angiogenesis and trophism of injured segment. All PRP factors affect the vascular and cellular components, without which bone restoration is not possible. In the patient with delayed consolidation after PRP treatment, progress in clinical and radiological dynamics with complete healing within 1 year is noted. A positive clinical result provides a basis for further study and implementation in practice.

Keywords: tibial fractures – hypoporosis – platelet-rich plasma – osteosynthesis

Introduction

Delayed consolidation, nonunion fractures and pseudoarthrosis are a manifestation of a common problem – disorders of reparative osteogenesis of bone tissue after fractures. Disorder of bone regeneration processes after injuries of the extremities is observed in 15–18% of victims [1]. Some authors argue that the number of patients with impaired fracture consolidation reaches 25% [2,3]. The concept of “delayed consolidation” is rather relative, since the timing of fracture, healing is individual for each patient and depends on many factors. Consolidation is considered to be delayed if there are no radiological signs of callus formation at the standard time for a specific fracture location, and clinically painful and rocking movements in the fracture zone persist [4]. Despite significant advances in the surgical treatment of patients with various musculoskeletal injuries, we still try to delay surgery using all possible conservative methods.

In modern traumatology, methods of regenerative medicine, including Platelet-Rich Plasma (PRP) therapy, are relevant. PRP is an autologous product of blood with a high concentration of activated platelets, which contains platelet growth factor (PDGF), connective tissue growth factor (CTGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), epider-

mal growth factor (EGF), insulin-like growth factors (IGF), fibroblast growth factor (FGF), keratinocyte growth factor (KGF) and transforming growth factor (TGF- β 1, TGF- β 2), that responsible for the restoration and formation of granulation tissue in the human body has become a breakthrough in stimulating and accelerating the healing of bones and soft tissues. It represents a relatively new biotechnology that is part of the growing interest in tissue engineering and cell therapy [5,6]. The rationale of PRP use for therapeutic applications is to mimic the biological healing process that normally occurs in the human body after injury. Besides, PRP shortens the different phases of the natural healing process [7,8]. PRP acts not only as a source of multiple growth factors, but also as a tridimensional bioactive scaffold, which enhances cell migration and new extracellular matrix deposition.

Case presentation

A 36-year-old female patient was admitted to our hospital after an injury caused by a fall with an emphasis on the right lower limb. On physical examination, in the projection of the middle third of the tibia, there was a subcutaneous hematoma, moderate soft tissue edema. On palpation – pathological mobility in the area of injury,

crepitus of bone fragments. The support function of the injured limb is absent. Flexion in the knee and ankle joints is sharply limited due to severe pain syndrome. During the neurological examination, no disorders of the peripheral nervous system were found. The vascular surgeon excluded peripheral vascular damage. The patient underwent an X-ray examination of the right lower leg in two projections, which revealed a transverse fracture of the middle third of the tibia with displacement of fragments.

Taking into account the clinical signs, anamnesis and data of instrumental examination, the following diagnosis was made: open fracture of the right tibia in middle third with displacement of fragments, S82.1 according to ICD-10 and 42-A3 according to Müller AO.

The operation of Open Reduction Internal Fixation (ORIF) was performed using a Locking Compression Plate (LCP) plate and locking screws. During the rehabilitation period, the patient noticed intermittent severe pain in the fracture area that required a control X-ray examination, which showed the absence of the consolidation process after 4.5 months postoperatively. A fracture in the stage of delayed consolidation was diagnosed (Fig. 1).

The patient underwent three-stage injection of 4.0–4.5 ml PRP with a frequency of 10–14 days directly into the fracture area. PRP was prepared according to standard protocols, by twice spinning to obtain a final preparation with a platelet concentration in the range of 3.7–4.1 times higher than the initial values. The written informed consent of patients was obtained following a detailed explanation of the procedures that was performed.

The procedure was carried out in a sterile operating theatre under the control of a digital C-arm monitor. After careful analgesia, the patient was injected with plasma using a 16G × 3½" needle into the fracture space, between the bone fragments (Fig. 2). The injection was performed through one approach to several points with needling and damage to scar soft tissue conglomerates.

The patient was recommended to continue conservative and physiotherapy followed by X-ray control after

Fig. 2 | Performing the PRP injection procedure into the fracture space



Fig. 1 | X-ray image of the patient after 4.5 months postoperatively. X-ray signs of absence of the coalescence of bones

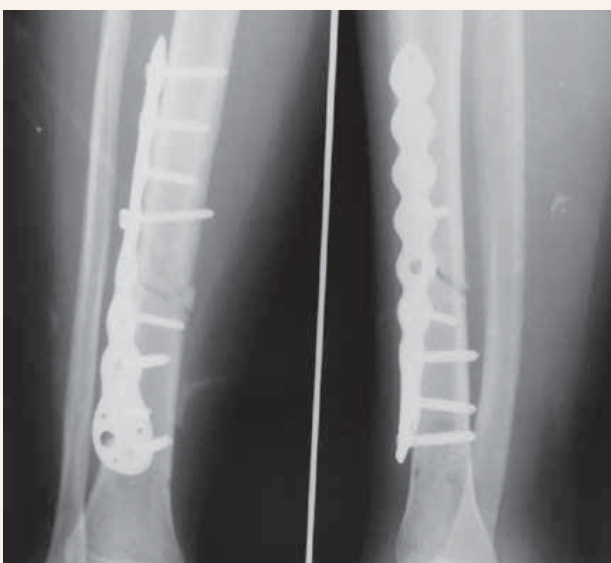


Fig. 3 | X-ray image of the injured limb after 1.5 months after the third injection. Signs of the formation of a bridge of the periosteal callus



1.5, 3 and 6 months after the third procedure. Observation of the patient continued for 1 year after the start of therapy with clinical and radiological assessment of the condition.

In 1.5 months during assessing the pain syndrome, the patient notes a decrease in pain from 7 points to 5 points according to VAS. Radiologically, the initiation of the consolidation process was noted in the form of the formation of periosteal callus on the basis of fibrocartilaginous tissue (Fig. 3).

Functionally, the patient notes an increase in the range of motion, an improvement in the support function of the lower limb.

After 3 months radiographically, the shadow of the periosteal callus is more than 1/3 of the circumference, which indicates the initiation of the consolidation process (Fig. 4).

The load on the limb in full, pain syndrome within 2–3 according to the VAS. The range of motion in the joints of the injured limb is in full, painless.

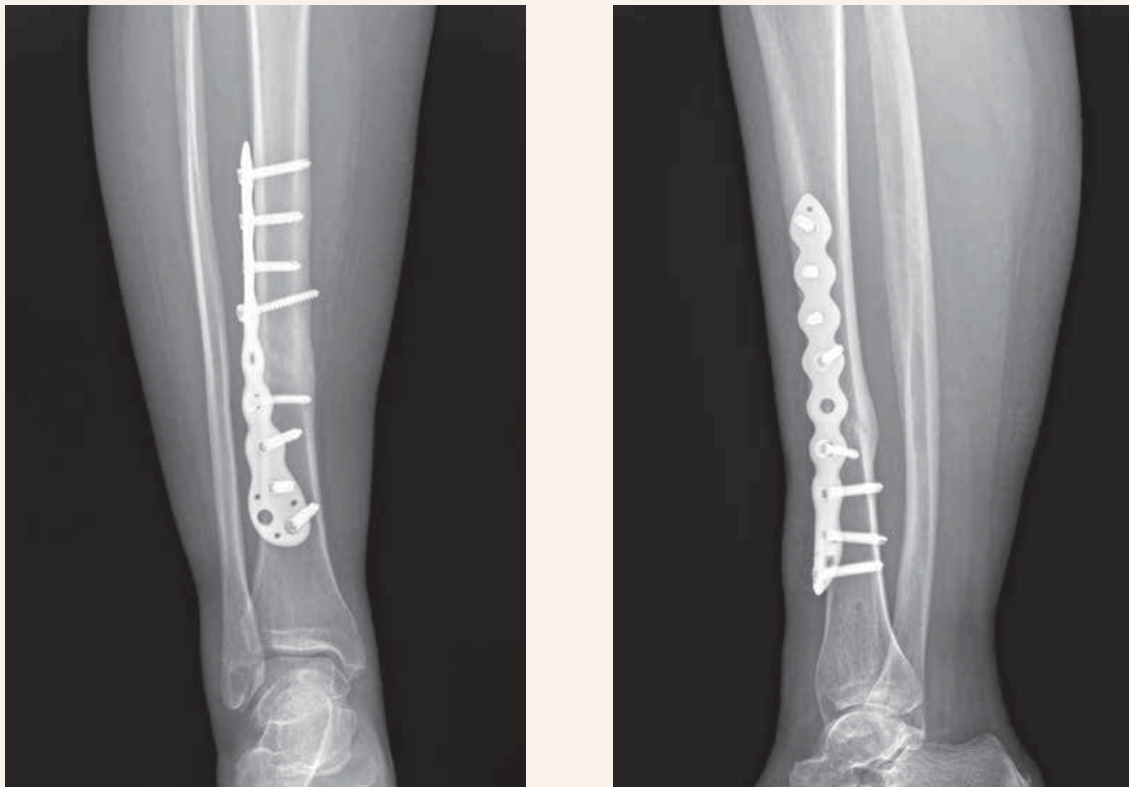
Discussion

Consolidation of long bones fractures is undoubtedly a complex biophysical and biochemical process that requires significant resources from the body and consists of many process links that can be influenced to

correct them. The process of bone repair depends on a number of general and local factors. Among the general factors, it should be noted the patient's age, physical and neuropsychiatric condition, constitution, endocrine system function, metabolism, nutrition, etc. However, in the vast majority of patients, non-union of fractures mainly depends on local factors. At first, the localization, the degree of displacement of the fragments and the type of fracture affect the rate of consolidation. The process of callus formation is significantly impaired in the presence of interposition of soft tissues covering the fracture surfaces, as well as a large hematoma between and around the fragments, since all this interferes with the deposition of bone trabeculae between the fragments, which in turn inhibits fusion. The factors listed above can be influenced by stable reduction of bone fragments, careful revision of soft tissues in the damaged area and stable fixation using available methods of internal fixation.

One of the factors in the development of this complication is the violation of bone tissue trophism. It is known that the vascularization and vitality of bone fragments are of great importance for the callus formation. Thus, any fracture of the diaphysis of the tubular bone is accompanied to a greater or lesser extent by damage to the soft tissues; in this case, the vessels and nerves

Fig. 4 | X-ray image of the injured limb after 3 months after the third injection. Signs of callus remodeling



that penetrate through the periosteum into the bone are damaged. As a result of these injuries, vascularization and trophism at the edges of the fragments are affected to a greater or lesser extent. The periosteum in the area of the fracture is also damaged by injury, exfoliates and loosens. The more damage to the feeding vessels and periosteum, the less favorable the conditions for the fusion of fragments. A mechanical effect on connective tissue scars in the fracture area, by their needling and destruction, causes local limited hemorrhage, which is a substrate for osteogenesis, and the additional administration of an increased concentration of platelets with a small number of leukocytes leads to the development of a local aseptic inflammatory reaction, which "mimics" the body about the presence of acute trauma without its actual presence. In the fracture space, PRP releases various inducers of tissue growth: FGF stimulates cell growth, synthesis of collagen and hyaluronic acid, VEGF is responsible for the growth and formation of new generations of vascular endothelial cells, TGF- β induces angiogenesis, etc [9–11]. In addition, PRP acting on receptors indirectly and causing a chemotactic effect, mobilizes the body's own resources and concentrates them in the damaged area, thus increasing the migration of mesenchymal cells to a certain area, lymphocytes, monocytes, which can have a positive effect on the activity of growth factors, since they are associated with many bioactive molecules [12]. In addition, clinical experience shows that functional healing, taking into account normal activity, occurs long before normal intraosseous architectonics is restored, and may occur before maximum strength has been achieved.

Conclusion

Local PRP therapy creates conditions for tissue repair and proliferation by activating the body's own regenerative capabilities, which is confirmed by clinical observations.

Damage to the scar tissue in combination with the use of PRP technology in the fracture area stimulates angiogenesis, improves trophism and creates the basis for the formation of callus.

The issue of the isolated effect of PRP on the process of bone tissue repair remains controversial, which requires further clinical study, but the cases of successful application give rise to thought and further search.

Highlights

- PRP therapy, along with widespread use and an impressive evidence base of action, leaves many open questions regarding the mechanisms of action and the final result.

- Isolated injection of PRP into the fracture area triggers biochemical and biophysical mechanisms that directly or indirectly stimulate the growth of callus.
- The obtained positive result of treatment is most likely associated with an increase in trophism and stimulation of cell regeneration in the damaged area under the influence of PRP factors along with the factors of general rehabilitation in the postoperative period, complementing and strengthening them.

Conflict of Interest: *The authors have no conflicts of interest to declare.*

Financial Disclosure: *The authors declared that this study has received no financial support.*

References

- Zura R, Mehta S, Della Rocca GJ et al. Biological Risk Factors for Nonunion of Bone Fracture. *JBJS Reviews* 2016; 4(1):1 e.5: 72–76. Available from DOI: <<http://doi: 10.2106/JBJS.RVW.0.00008>>.
- Nicholson JA, Makaram N, Simpson A et al. Fracture nonunion in long bones: A literature review of risk factors and surgical management. *Injury* 2021; 52 (Suppl 2): S3–S11. Available from DOI: <<http://doi: 10.1016/j.injury.2020.11.029>>.
- Lynch JR, Taitsman LA, Barei DP et al. Femoral nonunion: risk factors and treatment options. *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16(2): 88–97. Available from DOI: <<http://doi: 10.5435/00124635-200802000-00006>>.
- Rupp M, Biehl C, Budak M et al. Diaphyseal long bone nonunions – types, aetiology, economics, and treatment recommendations. *Int Orthop* 2018; 42(2): 247–258. Available from DOI: <<http://doi: 10.1007/s00264-017-3734-5>>.
- Roffi A, Filardo G, Kon E et al. Does PRP enhance bone integration with grafts, graft substitutes, or implants? A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 330. Available from DOI: <<http://doi: 10.1186/1471-2474-14-330>>.
- Marx RE, Armentano L, Olavarria A et al. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001; 10(4): 225–228. Available from DOI: <<http://doi: 10.11607/jomi.te04>>.
- Sun Y, Feng Y, Zhang CQ et al. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int Orthop* 2010; 34(4): 589–597. Available from DOI: <<http://doi: 10.1007/s00264-009-0793-2>>.
- Ghaffarparasand F, Shahrezaei M, Dehghankhalili M. Effects of Platelet Rich Plasma on Healing Rate of Long Bone Non-union Fractures: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial. *Bull Emerg Trauma* 2016; 4(3): 134–140.
- Anitua E, Andia I, Ardanza B et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb and Haemost* 2004; 91(1): 4–15. Available from DOI: <<http://doi: 10.1160/TH03-07-0440>>.
- Milano G, Deriu L, Sanna Passino E et al. Repeated platelet concentrate injections enhance reparative response of microfractures in the treatment of chondral defects of the knee: an experimental study in an animal model. *Arthroscopy* 2012; 28(5): 688–701. Available from DOI: <<http://doi: 10.1016/j.arthro.2011.09.016>>.
- Filardo G, Kon E, Della Villa S et al. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop* 2009; 34(6): 909–915. Available from DOI: <<http://doi: 10.1007/s00264-009-0845-7>>.
- Dallari D, Savarino L, Stagni C et al. Enhanced tibial osteotomy healing with use of bone grafts supplemented with platelet gel or platelet gel and bone marrow stromal cells. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(11): 2413–2420. Available from DOI: <<http://doi: 10.2106/JBJS.F.01026>>.

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii

Latest research and news in osteology

Emóke Šteňová

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

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

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakcie 24. 10. 2022

Zmeny mikroarchitektúry kosti hodnotené HR-pQCT vyšetrením u pacientov s prolaktinómom

Wang L, Chen K, Duan L et al. Bone microarchitecture impairment in prolactinoma patients assessed by HR-pQCT. *Osteoporos Int* 2022; 33(7): 1535–1544. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-06289-4>>.

Prolaktinóm je najčastejším typom adenómu hypofýzy. Nadprodukcia prolaktínu (PRL) je charakterizovaná galaktoreou a oligomenoreou/amenoreou u žien a zníženým libidom u mužov, makroadenóm môže spôsobiť cefaleu, poruchy zorného poľa a hypopituitarizmus. Ďalším prejavom ochorenia je porucha metabolizmu kostí. Viaceré štúdie odhalili zníženie hustoty kostného minerálu (BMD – Bone Mineral Density) prevažne v oblasti lumbálnej chrbtice v porovnaní s proximálnym femurom, čo naznačuje výraznejšie ovplyvnenie trabekulárnej kosti.

Táto prierezová štúdia je zameraná na posúdenie mikroarchitektúry periférnej kosti u pacientov s prolaktinómom v porovnaní so zdravými kontrolami zodpovedajúceho veku a pohlavia u 31 pacientov a 62 kontrolných probandov. HR-pQCT vyšetrenie v oblasti nedominantného distálneho rádia a distálnej tibie bolo realizované u všetkých pacientov aj u kontrolných subjektov. Hodnotili sa nasledovné parametre: area a objemová minerálna hustota (vBMD – volume BMD) celej (Tt.Ar, Tt.vBMD), kortikálnej (Ct.Ar, Ct.vBMD) a trabekulárnej kosti (Tb.Ar, Tb.vBMD); trabekulárna kostná objemová frakcia (Tb.BV/TV), počet (Tb.1/N), hrúbka (Tb.Th), a separácia trabekúl (Tb.Sp); kortikálna porozita (Ct.Po), hrúbka (Ct.Th) a periméter (Ct.Pm).

Podľa štatistickej analýzy výsledkov merania v oblasti rádia pacienti s prolaktinómom mali signifikantne nižšiu

Tt.vBMD ($308,0 \pm 65,5$ vs $335,6 \pm 62,1$ mg HA/cm³; $p = 0,05$, o 8,2 % nižšie), Tb.Th ($0,216 \pm 0,011$ vs $0,227 \pm 0,020$ mm; $p = 0,002$, o 4,8 % nižšie) a Ct.Th ($1,024 \pm 0,237$ mm vs $1,122 \pm 0,173$ mm; $p = 0,026$, o 8,7 % nižšie). V oblasti tibie výsledok Tb.Th ($0,238 \pm 0,021$ vs $0,249 \pm 0,026$ mm; $p = 0,035$, o 4,4 % nižšie) bol signifikantne nižší medzi pacientmi s prolaktinómom a takýto rozdiel zostal ($-0,014$ mm; $p = 0,008$) signifikantný aj po adjustácii na výšku a hmotnosť.

Podľa štúdie pacienti s prolaktinómom mali horšiu mikroarchitektúru periférnej kosti. Vyššia hladina PRL bola prediktorom závažnejšieho postihnutia kostnej mikroarchitektúry. Okrem toho pacienti mužského pohlavia môžu mať horšiu mikroarchitektúru kosti ako pacientky, a to aj po úprave hodnotenia podľa potenciálnych premenných. Tieto zmeny môžu odrážať zrýchlenú prestavbu kosti, čo môže viesť k poklesu pevnosti kosti, a tým zvýšiť riziko zlomenín aj bez straty kostnej hmoty. Mechanizmy vplyvu prolaktinémie na kosť nie sú stále jasné. Výsledky predchádzajúcich štúdií svedčia pre expresiu receptora pre prolaktín na osteoblastoch, a tak by prolaktín mohol priamo regulovať funkciu osteoblastov. Na druhej strane, hypogonadizmus vyvolaný hyperprolaktinemiou môže tiež ovplyvniť metabolizmus kosti. Účinok liečby prolaktinómu na kosť nie je úplne objasnený. Kým hladina prolaktínu a markery kostného obratu sa pravdepodobne po liečbe normalizujú, hodnoty BMD sa obnovia len čiastočne. Zatiaľ nie je jasné, či liečba vedie k zníženiu rizika zlomenín.

V tejto štúdií bola väčšina pacientov liečená s následným výrazným znížením sérovej hladiny prolaktínu, avšak výsledky HR-pQCT svedčili pre stále narušenie kostnej mikroarchitektúry.

Rebound hyperkalciémia po ukončení liečby denosumabom u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka

Wang R, Renouf DA. Rebound hypercalcemia post-denosumab cessation in metastatic breast cancer. *Osteoporos Int* 2022; 33(7): 1625–1629. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-022-06369-z>>

Denosumab (DNM) má výrazný vplyv na oddiaľovanie a prevenciu kostných komplikácií vyplývajúcich z metastatického postihnutia skeletu. Zriedkavo môže vysadenie DNM viesť k rebound hyperkalciémii v podmienkach zvýšenej kostnej resorpcie. Autori opisujú prípad 49-ročnej pacientky s touto komplikáciou.

Ide o pacientku s diagnózou glioblastoma multiforme, po resekcii nádoru a chemorádioterapii v r. 2011, a oligometastatickým karcinómom prsníka (pozitívne receptory pre estrogén a progesterón) s bilaterálnou mastektómiou v r. 2021 a následnou rádioterapiou pre izolovanú metastázu v 5. rebre vľavo. Zahájená súbežná hormonálna liečba, v úvode tamoxifén a neskôr po bilaterálnej salpingo-ooforektómii anastrozol. Za účelom prevencie kostných komplikácií pacientka bola liečená denosumabom v dávke 120 mg od augusta 2013 do marca 2020, celkovo 42 dávkami. Počas tohto obdobia bola 3-krát hospitalizovaná pre hyperkalciémiu, so suprimovanými sérovými hodnotami parathormónu (PTH). Prvé prijatie bolo 8 mesiacov po poslednej dávke DNM, sérový vápnik (Ca-S) (upravený podľa hladiny albumínu) bol 3,29 mmol/l, PTH 0,8 pmol/l (N 1,5–7,0), 25-hydroxy vitamín D 75 nmol/l. Podanie 60 mg intravenózneho pamidronátu viedlo k vymiznutiu hyperkalciémie s prechodnou hypokalciémiou. Podobné príhody sa vyskytli 10 (Ca-S 3,52 mmol/l, s úpravou po podaní pamidronátu) a 11 mesiacov po poslednej dávke DNM (Ca-S 3,01 mmol/l, zvládnuté pomocou 4 mg kyseliny zoledronovej). Pomocnými vyšetreniami (laboratórne a zobrazovacie metódy) iná príčina hyperkalciémie bola vylúčená. Markery kostného obratu (BTM – Bone Turnover Markers) boli zvýšené aj po 5 mesiacoch po podaní zoledronátu (N – terminálny propeptid prokolagénu I – P1NP 153 µg/l; C-terminálny telopeptidový fragment kolagénu typu I – CTx 1059 ng/l).

Rebound hyperkalciémia po vysadení DNM je zriedkavá, v literatúre bolo zatiaľ popísaných 31 prípadov, vrátane detských pacientov. Tento fenomén je spojený s dramatickým zvýšením kostného obratu, čo vedie k výraznej kostnej resorpcii sprevádzanej stratou kostnej denzity a rizikom fraktúr stavcov. Predpokladané mechanizmy zahŕňajú aktiváciu prekursorov osteoklastov alebo zvýšený pomer RANKL/osteoprotegerín po klírense DNM z obehu. Dôsledkom zvýšenej kostnej resorpcie môže byť uvoľňovanie vápnika zo skeletu s následnou hyperkalciémiou. Trvanie liečby DNM môže ovplyvniť rozsah rebound fenoménu, pričom niektoré štúdie spájajú dlhšiu

liečbu s väčším úbytkom kostnej denzity. Doposiaľ popísané hyperkalciémie u dospelých pacientov liečených DNM 120 mg pre malignitu boli v rozmedzí 3,10–4,27 mmol/l, kým u pacientov liečených dávkou 60 mg pre osteoporózu to bolo rozmedzí 2,83–3,35 mmol/l. Vyššie dávky DNM viedli ku kratšiemu časovému intervalu medzi ukončením liečby a objavením sa hyperkalciémie (4–6 mesiacov oproti 6–10 mesiacov).

Po prerušení liečby DNM je prechod na bisfosfonáty (BF) nevyhnutný na minimalizáciu straty kostnej denzity a zníženie rizika fraktúr stavcov. Existuje niekoľko stratégií, avšak optimálne načasovanie a režim zostávajú nejasné. V prípade i.v. podávaných BF zatiaľ nie je jasné, či je lepšie ich podávať v stanovenom časovom intervale po poslednej dávke DNM, alebo až keď hodnoty BTM začnú stúpať. Viacnásobné dávky i.v. BF môžu byť potrebné počas obdobia rýchleho kostného obratu po poklese efektu DNM. Alternatívou je liečba perorálne podávaným BF 3–6 mesiacov po poslednej dávke DNM, avšak účinky môžu byť obmedzené biologickou dostupnosťou v porovnaní s i.v. preparátmi. V prípade ukončenia liečby DNM pre nežiaduce účinky, ako je osteonekróza čeluste alebo atypická zlomenina stehennej kosti, liečba je komplikovaná relatívnou kontraindikáciou ďalších anti-resorpčných liekov. Ak prechod na BF nie je okamžite možný, je nutné vyšetriť Ca-S 3–4 mesiace po poslednej dávke DNM, s následnou kontrolou každý 1–2 mesiace až do 10 mesiacov po poslednej dávke. Napriek tomu, že rastúce hodnoty BTM môžu identifikovať pacientov s vyšším rizikom rebound hyperkalciémie, v súčasnosti existujú obmedzené dôkazy na odporúčanie ich rutinného stanovovania.

Výskyt peptického vredu pri konkomitantnej liečbe novými priamymi perorálnymi antikoagulantami a perorálnymi bisfosfonátmi

Starup-Linde J, Langdahl B, Vestergaard P et al. Incident peptic ulcers and concomitant treatment of direct oral anticoagulants and oral bisphosphonates – a real-world cohort study. *Osteoporos Int* 2022; 33(6): 1323–1334. <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-022-06315-z>>

Perorálne bisfosfonáty (pBF) sú základným kameňom liečby osteoporózy, nakoľko sú účinnou a finančne prístupnou voľbou. V poslednom desaťročí evidujeme aj nárast terapie priamymi perorálnymi antikoagulantami (priame/direktné orálne antikoagulanty – DOAK), často v konkomitantnej preskripcii s pBF. Závažným nepriaznivým účinkom pBF aj DOAK je zvýšené riziko výskytu peptických vredov.

Práca dánskych autorov hodnotila výskyt peptických vredov u pacientov užívajúcich súbežne pBF a DOAK na

základe výstupov z národného registra pacientov. Identifikovali 3 samostatné kohorty: (1) jednotlivci, ktorí si vyzdvihli aspoň 3 predpisy pBF, (2) jednotlivci, ktorí si vyzdvihli aspoň 3 predpisy DOAK, (3) jednotlivci, ktorí si vyzdvihli aspoň 3 predpisy pBF aj DOAK v rovnakom časovom období. Primárnym výstupom bol výskyt prvého peptického vredu. Kódovanie diagnózy vredu bolo na uvážení lekára na urgentnom príjme a na lôžkovom oddelení na základe gastroskopie, prípadne chirurgického nálezu, ako aj klinického nálezu.

8 077 jedincov dostalo súbežnú liečbu DOAK a pBF, 96 451 jedincov užívalo len DOAK a 118 675 jedincov užívalo len pBF. Priemerná dĺžka sledovania bola 1,9 roka pre súbežných užívateľov, 2,5 roka pre užívateľov DOAK a 4,5 roka pre užívateľov pBF. Celkovo sa identifikovalo 4 742 jedincov s peptickými vredmi. V upravenej analýze sa pozorovalo zvýšené riziko výskytu vredov u užívateľov DOAK a pBF, v porovnaní s liečbou DOAK (HR = 1,23; 95 % CI 1,03–1,48). Tento efekt sa však nepozoroval v kohorte po vylúčení pacientov s peptickým vredom v anamnéze. Autori zistili zvýšené riziko výskytu vredov u užívateľov DOAK a pBF v porovnaní s užívateľmi pBF (HR = 1,34; 95 % CI 1,11–1,63). Po vylúčení pacientov s konkomitantnou liečbou inhibítormi protónovej pumpy (PPI) sa

nezaznamenal zvýšený výskyt vredov v skupine DOAK + pBF.

Vo všeobecnosti sa DOAK používajú namiesto warfarínu a je sporné, či sa riziko gastrointestinálneho (GI) krvácania líši medzi liečbou DOAK a warfarínom. Udáva sa, že DOAK v porovnaní s warfarínom má nižšie riziko krvácania z hornej časti GI-traktu. Autori tejto štúdie nepozorovali žiadny rozdiel vo výskyte peptických vredov medzi rôznymi typmi DOAK. V populačných štúdiách apixaban vykazoval najnižšie riziko GI-krvácania v porovnaní s inými DOAK, kým v randomizovaných kontrolovaných štúdiách rivaroxaban a dabigatran, avšak priame porovnania rôznych DOAK nie sú k dispozícii. Autori podobne nepozorovali žiadne rozdiely v riziku peptických vredov medzi typmi pBF. V randomizovaných kontrolovaných štúdiách výskyt endoskopicky zistených erózií bol podobný u pacientov užívajúcich alendronát a rizedronát. Táto štúdia naznačuje, že kombinované použitie liečby pBF a DOAK je spojené so zvýšeným rizikom peptických vredov, avšak užívanie týchto liekov chráni pred trombózou, embóliou do a. pulmonalis a zlomeninami. U jedincov s vysokým rizikom peptických vredov s nutnosťou užívania DOAK možno zväziť inú antiosteoporotickú terapiu bez vedľajších GI-účinkov.

Redakční rada | Redakčná rada

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

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

Zástupce vedoucího redaktora | Zástupca vedúceho redaktora

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

Užší redakční rada | Užšia redakčná rada

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

Členové redakční rady | Členovia redakčnej rady

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

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

©Facta Medica, s.r.o., Brno 2022

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

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

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

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

Toto číslo vychází dne | vychádza dňa 28. 12. 2022 | **Adresa pro korespondenci** s redakcí | pre korešpondenciu s redakciou (rukopisy, objednávky ap): fama@fa-ma.cz | Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Česká republika

Časopis je indexovaný v:

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

Editorial Board

Editor-in-Chief (Editor Board Chairman)

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive Editorial Board

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

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

Members of the Editorial Board

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

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

©Facta Medica, Ltd, Brno 2022, Czech Republic

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

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

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

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

This issue is published on 28. 12. 2022 | **Address for correspondence** with journal editors (manuscripts, orders etc.): fama@fa-ma.cz | Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Czech Republic

Indexed in:

SCOPUS | Bibliographia medica Českoslovaca | Bibliographia medica Slovaca

ZDRAVÁ
KOST

DALŠÍ
ZLOMENINA

KŘEHKÁ
KOST

PRVNÍ
ZLOMENINA

DALŠÍ ZLOMENINĚ SE DÁ PŘEDEJÍT

Zkrácená informace o přípravku Movymia 20 mikrogramů/80 mikrolitrů injekční roztok

Indikační skupina: biosimilární léčivý přípravek ovlivňující homeostázu vápníku, hormony příštítných tělísek a analoga. **Složení:** Jedna dávka 80 mikrolitrů obsahuje teriparatidum 20 mikrogramů). Teriparatid je produkovaný E. coli za použití rekombinantní DNA technologie, je identický s 34-N terminální sekvencí aminokyselin endogenního lidského parathormonu. **Indikace:** Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů, u kterých existuje zvýšené riziko zlomenin. U postmenopauzálních žen byl prokázán významný pokles výskytu zlomenin obratlů i nevertebrálních zlomenin, ne však zlomenin proximálního femuru. Léčba osteoporózy spojené s trvalou terapií systémovými glukokortikoidy u žen a mužů, u kterých existuje zvýšené riziko zlomenin. Je indikován pro dospělé osoby. **Dávkování a způsob užívání:** Doporučená dávka je 20 mikrogramů podávaných jedenkrát denně. Suplementaci vápníkem a vitamínem D mají dostávat pacienti s nedostatečným příjmem těchto látek potravou. Maximální celková délka léčby teriparatidem má být 24 měsíců. Tato 24měsíční léčba nemá být v průběhu pacientova života opakována. Po vysazení teriparatidu lze pacientům podávat jinou léčbu osteoporózy. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, těhotenství a kojení, preexistující hyperkalcemie, těžká porucha funkce ledvin, metabolická onemocnění skeletu (včetně hyperparathyreózy a Pagetovy choroby) jiná než primární osteoporóza nebo glukokortikoidy indukovaná osteoporóza, nejasné zvýšení alkalické fosfatázy, předchozí zevní radioterapie skeletu nebo radioterapie implantovaným zdrojem záření, pacienti s malignitami skeletu nebo kostními metastázami. **Významné interakce:** teriparatid přechodně zvyšuje koncentraci kalcia v séru, má být u pacientů užívajících digoxin podáván se zvýšenou opatrností. **Hlavní nežádoucí účinky:** bolest končetin, hypotenze, dyspnoe, nauzea, zvracení, hiátová hernie, gastroezofageální reflux, zvýšené pocení, svalové křeče, únava, bolest na hrudi, astenie, mírné a přechodné reakce v místě aplikace injekce zahrnující bolest, otok, erytém, ohraničenou modřinu, svědění a slabé krvácení v místě vpichu. **Těhotenství a kojení:** Použití přípravku v těhotenství a během kojení je kontraindikováno. **Upozornění:** U pacientů s normální hladinou kalcia v krvi bylo po podání injekce teriparatidu pozorováno mírné a přechodné zvýšení sérové koncentrace kalcia. Koncentrace kalcia v séru dosahují maxima za 4 až 6 hodin po podání teriparatidu, k vychozím hodnotám se vracejí za 16 až 24 hodin. U pacientů s aktivní nebo nedávno manifestovanou urolitiázou by podání teriparatidu mohlo vést ke zhoršení stavu a měl by tedy být podáván se zvýšenou opatrností. **Balení na trhu:** injekční roztok 1 zásobní vložka, nebo zásobní vložka s perem. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Po nasazení zásobní vložky do pera vraťte pero se zásobní vložkou po použití okamžitě do chladničky. Chraňte před mrazem. Uchovávejte zásobní vložku v krabičce, aby byla chráněna před světlem. Neuchovávejte pero s nasazenou jehlou. Po prvním použití nevyjímejte zásobní vložku z pera. Přípravek lze po otevření uchovávat maximálně 28 dní v rámci doby použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. **Datum poslední revize textu:** 9/2021. **Registrační číslo/a:** EU/1/16/1161/001-1 zásobní vložka, EU/1/16/1161/003 - zásobní vložka s perem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo. **Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

12/22