

CLINICAL OSTEOLOGY

VOLUME / ROČNÍK 28 YEAR / ROK 2023

NUMBER / ČÍSLO

1-2

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

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

indexed in | indexované v | indexováno v

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



Electric Medical Service, s.r.o.

prodej a servis

lékařské diagnostické techniky



Authorized Distributor
GE Healthcare



Lunar Bone Densitometry

Lunar Prodigy



Lunar iDXA



Celotělové kostní denzitometry GE Lunar

Měření základních oblastí • Pokročilé aplikace • Složení těla • TBS
• FRAX • Sarkopenie • Multilicence pro 3 a více PC

www.emsbrno.com

Electric Medical Service, s.r.o.

Kancelář Brno: Vídeňská 546/55, 639 00 Brno

Kontakt: Ing. Jan Adam, mobil: +420 602 263 269, adam@emsbrno.com

Jak a čím žije česká klinická osteologie v dnešní době



Přátelé, kolegyně a kolegové

Jsem si vědom, že jsem si patrně „nastavil“ pro svůj úvodník příliš ambiciózní titulky, a upřímně přiznávám, že samozřejmě nevím, čím a jak „žijí“ jednotlivá pracoviště, natož pak odborníci. Ale přesto bych pár poznámek rád učinil.

Po dlouhé době jsme museli sáhnout k tomu, že vydáváme dvojčíslo časopisu Clinical Osteology. Není to úplně ideální, ale musíme držet kvalitu časopisu a tisknout články, které jsou nejen přínosné pro denní praxi, ale také na odpovídající odborné úrovni. Jsem velmi rád, že se to podařilo a jsem přesvědčen, že po přečtení příspěvků tohoto čísla mi (tak jako u čísel předchozích) dáte jistě za pravdu.

Témata jsou tentokrát rozprostřena poměrně široce, nejen vědecky, ale i pokrytím oblastí života – od osteoporózy v graviditě, až po osteoporózu v pokročilém věku, které říkejme involuční. Především u té involuční bych se pár slovy rád zastavil.

Text článku je velmi komplexní a kvalitní – jak také odpovídá kvalitě jeho autora. V diskusích s laiky i odborníky někdy narážíme na, zjednodušeně řečeno, dva odlišné pohledy. Podle jednoho extrému výskyt osteoporózy k pokročilému věku vlastně patří a nemůžeme to nazývat chorobou, ale projevem stáří. Podle druhého je osteoporóza chorobou vždy a vždy vyžaduje léčbu. Diskuse může být dlouhá a nekonečná. Je nutné si ale uvědomit, že této otázce neutečeme. Věk dožití se systematicky prodlužuje, takže involuční osteoporóza bude častější a častější – čísla o počtech obyvatel naší země, kteří mají více než 70 let, hovoří jasně – je to každý desátý člověk! Nejde ale přece o dobu dožití, ale o kvalitu života, o dobu života ve zdraví. A osteoporóza i v pokročilém věku tu kvalitu života dramaticky zhoršuje. Problematice senescence v osteologii se věnují špičkové vědecké týmy, například Sundeep Khosla z Mayo Clinic v Rochesteru to uvádí i na své webové stránce*. Problematika „stárnutí“ kmenových i kostních buněk bude jistě jedním z velmi významných zaměření nastupujících roků – a doufám, že i v našich zemích se tomu budeme věnovat – výzkumně i klinicky.

V české klinické osteologii jsme se rozhodli začít alespoň postupnými krůčky. To, že nejvýraznějším „rizikovým faktorem“ vzniku osteoporózy je věk, je zcela nepochybné. To, že (zatím stále jen) hrstka klinických osteologů a dalších nadšenců nemůže výše zmíněnou populační vlnu „tsunami“ zvládnout, je také zřejmé.

Osobně považuji za velký úspěch, že se nám podařily dva významné průlomky.

Za prvé jsme našli velmi vstřícný přístup všeobecných praktických lékařů a praktických (registrujících) gynekologů, kteří jsou ochotni se problematice osteoporózy u vyšších věkových skupin věnovat. A nejen diagnosticky, ale i terapeuticky!

Druhým velmi významným průlomem je skutečnost, že jsme o potřebě aktivního přístupu k záchytu a léčbě osteoporózy u osob vyšších věkových skupin našli společnou řeč i s vedením Všeobecné zdravotní pojišťovny, která je ochotna do programu „**Populační program časného záchytu osteoporózy v ČR**“ vstoupit i finančně a uhradit nezbytné náklady. Program byl oficiálně spuštěn od počátku dubna letošního roku a předpokládá zapojení zmíněných skupin lékařů, rozšíření preskripčních povolení, ale i zvýšení počtu a dostupnosti celotělových kostních denzitometrů, zavedení dotazníkového algoritmu FRAX a ve vyšších věkových skupinách i DXA do preventivních prohlídek. Podrobnosti o programu jsou k dispozici** a podrobně celý program a jeho důvody rozebereme v příštím čísle Clinical Osteology.

Příští 3. číslo časopisu bude vydáno u příležitosti XXVI. kongresu českých a slovenských osteologů a jeho součástí bude Sborník abstrakt přednášek a posterů i program kongresu s odkazy do sborníku abstrakt, aby se každý účastník mohl blíže seznámit s obsahem přednášky a posteru.

XXVI. kongres českých a slovenských osteologů se uskuteční v Olomouci ve dnech 21.–23. září a nepochybně, že bude setkáním nejen vědeckým a praktickým, ale i přátelským a lidským.

Srdečně vás na něj zvu jménem obou našich odborných společností a věřím, že pro vás bude stejně přínosné a příjemné jako v předešlých letech.

Těším se na setkání s vámi v září.

S úctou

Vladimír Palička, předseda výboru SMOS
V Hradci Králové dne 18. dubna 2023

*<<https://www.mayo.edu/research/labs/osteoporosis-and-bone-biology/overview>>

**<<https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/vzp-zahajuje-plosny-screening-osteoporozy-zapojit-se-do-nej-mohou-praktici-i-gynekologove>>

XXVI.

MEZINÁRODNÍ
KONGRES
ČESKÝCH
A SLOVENSKÝCH
OSTEOLOGŮ



POZVÁNKA

21. - 23. září 2023

NH Collection Olomouc Congress

OLOMOUC



Důležitá data

- 31. 3. 2023** Spuštění on-line registrace
- 15. 6. 2023** Deadline aktivní účasti, abstrakt
- 20. 7. 2023** Deadline zvýhodněné ceny

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

www.osteo2023.cz

Clinical Osteology

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

ročník 28, rok 2023, číslo 1–2

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



vydávaný vydavateľstvom Facta Medica



Obsah | Content

opening words | slovo úvodem | slovo úvodom

Jak a čím žije česká klinická osteologie v dnešní době |

How and what is Czech clinical osteology alive today |

V. Palička

3

original articles | původní články | pôvodné články

Fracture Liaison Service: pilotní projekt ve FN Královské Vinohrady |

Fracture Liaison Service: pilot project in FH Královské Vinohrady |

T. Kučerová, V. Suchoťko, J. Malá, R. Sotorník, J. Švec, K. Kirchhoffová, J. Skála-Rosenbaum, L. Brunerová

6

reviews | přehledové články | prehľadové články

Osteoporóza počas gravidity |

Pregnancy associated osteoporosis |

I. Ságová, M. Mokáň, A. Vaňuga, I. Tonhajzerová, M. Rončáková, P. Vaňuga

11

Role senescence při rozvoji osteoporózy a osteoartrózy |

The role of senescence in the development of osteoporosis and osteoarthritis |

K. Kroupová, V. Palička

19

Zamyšlení nad příčinami senilní osteoporózy |

Reflection on the causes of senile osteoporosis |

P. Broulík, K. Kočí

24

case reports | kazuistiky

Exostóza proximálního femuru – benigní nádor, „maligná“ lokalita: kazuistika |

Exostosis of proximal femur – benign tumor, “malign” location: a case report |

P. Rendek, M. Kokavec, P. Chládek

31

Sterile inflammation after radiofrequency ablation of osteoid osteoma: a case report |

Sterilní zánět po radiofrekvenční ablacii osteoidního osteomu: kazuistika |

J.C.P. Butarbutar, M.W.L. Putra, E. Elson, E.T. Suginawan, T. Mandagi, A.S. Partogi, R. Muljadi

34

from international literature | ze zahraniční literatury | zo zahraničnej literatúry

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii |

Latest research and news in osteology |

E. Šteňová

39

Fracture Liaison Service: pilotní projekt ve FN Královské Vinohrady

Fracture Liaison Service: pilot project in FH Královské Vinohrady

Tereza Kučerová¹, Vasyľ Suchoťko², Julia Malá¹, Richard Sotorník¹, Jan Švec³, Kateřina Kirchhoffová³, Jiří Skála-Rosenbaum³, Ludmila Brunerová¹

¹Interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

²Interní oddělení Nemocnice Rudolfa a Stefanie Benešov, a.s., nemocnice Středočeského kraje, Benešov

³Ortopedicko-traumatologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

✉ **MUDr. Tereza Kučerová** | tereza.kucerova@lf3.cuni.cz | www.lf3.cuni.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 26. 2. 2023

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 6. 3. 2023

Abstrakt

Fracture Liaison Service (FLS), nástroj zaměřený na pacienty po fraktuře, kteří jsou ve vysokém riziku další fraktury, účinně zvyšuje záchyt a proléčenost osteoporózy, snižuje riziko fraktur, mortalitu a je nákladově efektivní. Naprostá většina pacientů v ČR (cca 90 %) po prodělané osteoporotické fraktuře zůstává neléčena. Cílem projektu bylo zřídit ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady (FNKV) lokální FLS a hodnotit realizovatelnost a efektivitu projektu. Z Ortopedicko-traumatologické kliniky byli k osteologickému vyšetření objednávaní pacienti po nízkotraumatické zlomenině proximálního humeru nebo distálního předloktí. Za sledované období 9 měsíců bylo z 403 pacientů s uvedenými zlomeninami odesláno 65 (16,1 %), k vyšetření však dorazila pouze třetina. U většiny (81 %) pacientů byla zahájena antiosteoporotická léčba. Realizace FLS v podmínkách FNKV je reálná, pilotní data jsou slibná, existuje zde však prostor pro zlepšení.

Klíčová slova: antiosteoporotická léčba – Fracture Liaison Service (FLS) – nízkotraumatické zlomeniny

Abstract

Fracture Liaison Service (FLS) represents an effective tool for patients after low-energy fracture who are at high risk of other fractures. FLS increases the rate of diagnosis and therapy of osteoporosis, decreases fracture rate and mortality and seems to be cost-effective. The vast majority of patients in Czechia (approx. 90 %) after osteoporotic fracture remains untreated. The aim of our project was to organize local FLS in Faculty Hospital Královské Vinohrady (FNKV) and assess its feasibility and efficacy. Patients treated at Orthopedic clinic FNKV with the fracture of distal forearm or proximal humerus, classified as low-energy fracture, were sent to osteologic examination. In the pilot period of 9 months, out of 403 patients with these types of fractures, 65 (16,1 %) were sent to bone specialist. Only one third arrived at the visit but the vast majority of them (81 %) started antiosteoporotic treatment. FLS in FNKV is feasible, pilot data is very promising, however, the optimization remains challenging.

Key words: antiosteoporotic treatment – Fracture Liaison Service (FLS) – low-energy fracture

Úvod

Osteoporóza postihuje 4–8 % populace. Jedná se zejména o ženy po menopauze a muže ve vyšším věku. Nejzávažnější komplikací osteoporózy jsou osteoporotické (nízkotraumatické) zlomeniny, vzniklé v důsledku mini-

málního traumatu, které by u zdravé kosti ke zlomenině nevedlo [1]. Naprostá většina zlomenin u osob ve vyšším věku (u žen nad 55 let a u mužů na 65 let) vzniká na podkladě osteoporózy či osteopenie. Během života utrpí frakturu v terénu osteoporózy přibližně 1/3 žen a 1/6 mužů [2].

Nejčastější jsou zlomeniny obratlů (představují až polovinu), dále fraktury proximálního femuru, proximálního humeru a distálního předloktí. Největším rizikem z hlediska morbidity a mortality je zlomenina krčku stehenní kosti. Až polovina pacientů po proděláné této fraktuře zůstává trvale invalidizována nebo závislá na péči druhé osoby a 30 % umírá na komplikace zlomeniny do 12 měsíců od jejího vzniku. Vysoká je i úmrtnost po zlomenině obratlů (14 %) a zlomenině proximálního humeru (10 %) [3].

Osteoporotické zlomeniny jsou spojeny s vysokými ekonomickými náklady, např. ve Španělsku došlo v r. 2017 dle národních registru fraktur k 330 000 patologickým zlomeninám s celkovými náklady 4,2 miliard euro, v Itálii ve stejném roce k 560 000 zlomeninám s náklady 9,6 miliard euro [4,5]. S ohledem na stárnutí populace lze očekávat, že procento pacientů, a tedy i ekonomická zátěž bude neustále narůstat [2,3].

Navzdory výrazné zátěži pro pacienty i zdravotnický systém zůstává ve většině zemí EU značná část pacientů po prodělané osteoporotické fraktuře bez aktivní antioporotické léčby i bez intervence rizikových faktorů (suplementace vápníkem či vitamínem D). Tento tzv. treatment/care gap dosahuje u fraktury obratlů 84 % a u fraktury proximálního femuru až 95 % [3,5,6].

Primární prevence osteoporotických fraktur je zaměřena na časný záchyt pacientů v riziku fraktury (tj. typicky pacienti s osteoporózou), na včasné zahájení léčby a na

komplexní péči s cílem snížení rizika pádů jako nejčastější příčiny fraktury. V sekundární prevenci se zaměřujeme na osoby po prodělané zlomenině. Nejúčinnějším nástrojem sekundární prevence je tzv. Fracture Liaison Service (FLS). Jedná se o koordinátorem řízený program, který má zajistit aktivní vyhledávání pacientů a naplánování komplexní péče, která zahrnuje diagnostiku, léčbu a sledování po prodělané patologické fraktuře. Součástí je také ukládání dat do databází, umožňujících jejich analýzu a zdokonalování péče. Od roku 2012 je FLS podpořen v rámci programu Capture the Fracture pod záštitou International Osteoporosis Foundation (IOF). IOF hodnotí výsledky poskytovatelů FLS a zveřejňuje tato data v Map of Best Practice. K dispozici jsou také standardy FLS – Best Practice Framework. Veškerá data jsou evidována na webové stránce www.capturethefracture.org [7].

Metaanalýza studií zabývajících se efektivitou FLS, publikovaná v roce 2018, zahrnuje 159 relevantních publikací. Implementace FLS vedla k významně vyššímu počtu provedených denzitometrií, k zahájení léčby, k vyšší adhezenci k léčbě a ke snížení recidiv fraktur a mortality. FLS je tedy velmi účinným nástrojem v prevenci osteoporotických fraktur [8].

Cílem našeho projektu bylo ve spolupráci ambulance klinické osteologie Interní kliniky s Ortopedicko-traumatologickou klinikou zřídit funkční FLS v rámci Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV).

Obr | Zvací dopis pro pacienty objednané traumatologickou ambulancí do osteologické ambulance

Vážená paní, vážený pane,
zlomenina, kterou jste právě prodělal/a patří mezi typické zlomeniny vznikající v důsledku osteoporózy (metabolické kostní onemocnění spojené se ztrátou kostní hmoty a zvýšeným rizikem zlomenin).

V nejbližších dvou letech po prodělané zlomenině máte 2krát až 5krát vyšší riziko další zlomeniny.

Osteologickým vyšetřením včetně denzitometrie (speciální rentgen hodnotící hustotu kostního minerálu) můžeme diagnózu osteoporózy potvrdit a včasným zahájením léčby snížit riziko další zlomeniny přibližně o 50 %.

Na osteologické vyšetření do osteologické ambulance FNKV je možno se objednat:

- a) osobně: pavilon I (2. patro), po-čt: 8.00–15.30; pá: 8.00–12.00 h
- b) telefonicky: +420 267 162 758, po-čt: 8.00–15.30; pá: 8.00–12.00 h
- c) mailem: diabetologie@fnkv.cz

K vyšetření není třeba speciální doporučení.

Na osteologické vyšetření jste objednan/a:

datum:..... (pavilon I, 2. patro)

S úctou

lékaři Osteologické ambulance Interní kliniky FNKV

FLS ve FNKV

Metody

Projekt byl zahájen v září 2021 v rámci FLS-Amgen, programu podpory lokálních center, a je založen na aktivním vyhledávání pacientů po nízkotraumatické fraktuře ortopedy s následným odesláním těchto pacientů do ambulance klinické osteologie k dalšímu vyšetření a případnému zahájení léčby. Traumatologové byli vyzváni, aby referovali pacienty ošetřené na úrazové ambulanci na základě následujících kritérií:

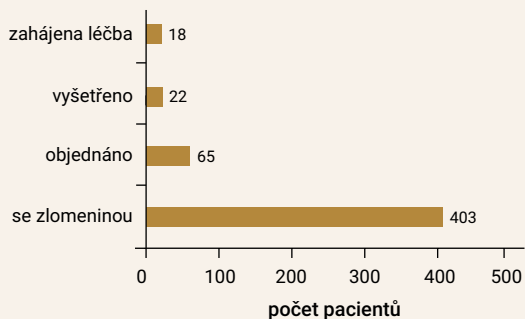
- věk > 55 let u postmenopauzálních žen nebo > 60 let u mužů
- nízkotraumatická fraktura proximálního humeru nebo distálního předloktí

Pacientům, kteří splnili tato kritéria, byl prostřednictvím sdíleného objednávkového systému přímo sdělen termín objednání do ambulance klinické osteologie. Pacienti byli při dimisi z úrazové ambulance vybaveni zvácím dopisem (obr, s. 7) a edukačními materiály o osteoporóze. Ošetřujícím traumatologem byli poučeni o pravděpodobné přítomnosti osteoporózy a o rizicích z toho plynoucích (tedy zejména o významně zvýšeném riziku vzniku další fraktury a možnostech snížení tohoto rizika při adekvátní léčbě). V ambulanci klinické osteologie byl pacient vyšetřen standardním způsobem (klinické, densitometrické a laboratorní vyšetření). V závislosti na výsledku těchto vyšetření byla zahájena léčba.

Výsledky

Ve sledovaném časovém období, tj. od 1. 9. 2021 do 30. 6. 2022 bylo v Úrazové ambulanci vyšetřeno 403 pacientů s frakturou proximálního humeru či distálního předloktí.

Graf 1 | Efektivita FLS. V grafu jsou uvedeny: celkový počet pacientů s frakturami distálního předloktí a proximálního humeru za sledované období, počet pacientů objednaných traumatology k osteologickému vyšetření, počet pacientů, kteří se k vyšetření dostavili, a počet pacientů, u kterých byla zahájena antiosteoporotická léčba



Kritéria pro objednání do Osteologické ambulance splňovalo 65 pacientů (tj. 16,1 %), z nich 57 byly ženy (88 %), medián věku $73,1 \pm 11,5$ let. K vyšetření dorazilo pouze 22 pacientů (tj. 33,8 %), z toho 3 byli muži. Léčba však byla po vyhodnocení výsledků vyšetření zahájena u naprosté většiny pacientů – u 18 z nich (81 %) (graf 1, graf 2).

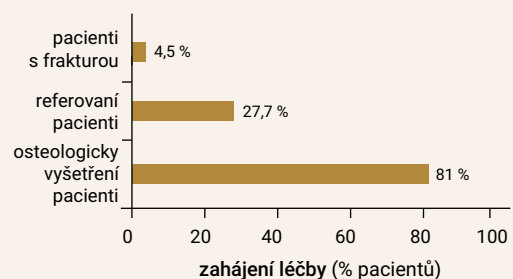
Diskuse

Z pilotních dat vyplývá, že projekt FLS je realizovatelný v lokálních podmínkách FNKV.

Hlavním důvodem volby pacientů s frakturami distálního předloktí a proximálního humeru pro náš pilotní projekt FLS je, že ve srovnání s pacienty s nejzávažnějšími osteoporotickými frakturami – frakturami proximálního femuru se jedná o pacienty mladší a obvykle v lepším funkčním stavu, tedy pravděpodobně schopné se k vyšetření dostavit. V současné době pracujeme na rozšíření projektu i na pacienty po fraktuře proximálního femuru a dále pacienty s vertebrálními frakturami. Za osteoporotickou zlomeninu lze považovat frakturu vzniklou po 50. roce věku [9], což samozřejmě nevylučuje vznik nízkotraumatické fraktury i v mladším věku u rizikového pacienta (např. se sekundární osteoporózou či jinou metabolickou osteopatií). V Česku je průměrný věk menopauzy 52 let. Prevalence osteoporózy v této věkové kategorii je však nízká [9]. Nárůst rizika zlomeniny začíná strměji stoupat po 60. roce, zvláště u pacientů ve vysokém riziku zlomeniny [10]. Věkovou hranici 60 let u mužů a 55 let u žen jsme zvolili arbitrárně jako kompromisní hlavně z kapacitních důvodů osteologické ambulance. Navíc, průměrný věk traumatology odeslaných pacientů byl $73,1 \pm 11,5$ let, většina pacientů byla tedy starší než námi zvolené věkové kritérium.

Klíčovým místem pro zlepšení se zdá být iniciační zhodnocení mechanismu úrazu traumatologem a následné odeslání všech pacientů, u nichž je mechaniz-

Graf 2 | Efektivita FLS. V grafu je uveden procentuální podíl pacientů, u kterých byla zahájena léčba (z celkového počtu pacientů s frakturou, z počtu referovaných pacientů a z počtu osteologicky vyšetřených pacientů)



mus vyhodnocen jako nízkenergetický. V našem souboru bylo takto zhodnoceno a odesláno pouze 16 % pacientů, zatímco zahraniční práce zabývající se epidemiologií fraktur proximálního humeru a distálního předloktí v obdobné věkové kategorii udávají nízkenergetický mechanismus u naprosté většiny těchto fraktur [11–13].

Dalším významným problémem je nedostatečná motivace již objednaných pacientů k osteologickému vyšetření dorazít. Z objednaných pacientů se k vyšetření dostavila pouze třetina. Motivaci může zlepšit podrobné poučení pacienta (lékařem, ev. v kombinaci s edukačními materiály) o vysokém riziku následné fraktury a jejích komplikací včetně fatálních, a možnost redukovat tohoto riziko až o 50 % v případě zahájení antiosteoporotické léčby [14,15]. Šanci, že pacient vyšetření nevynechá, může také zvýšit systém automatických SMS-připomínek, který není zatím v podmínkách objednacího systému FNKV realizovatelný, z kapacitních důvodů není ani možné pacientům připomenout termín telefonicky či dopisem.

Efektivitu FLS ve FNKV též zatím limituje absence densitometru. Možnost včasného provedení tohoto vyšetření by mohla zvýšit nejen záchyt osteoporózy, ale i informovanost a adherenci pacientů k následné péči.

V Česku byl v roce 2018 spuštěn pilotní projekt FLS-OSTEO zaměřený na pacienty po fraktuře proximálního femuru, rozšířený o další osteoporotické fraktury (vertebrální, předloktí a humerus), jehož cílem bylo ověřit možnost celoplošného zavedení metodiky včasného záchytu sekundárních osteoporotických zlomenin tak, aby byl zajištěn maximální pozitivní dopad na zdraví obyvatel a odhad nákladové efektivity dané intervence [16]. Výsledky tohoto projektu zatím nejsou k dispozici.

Dalším plošným projektem, jehož cílem je zajištění komplexní hrazené péče pro pacienty v riziku potenciálních osteoporotických zlomenin dle doporučených postupů, která by byla pro zdravotní systém predikovatelná z pohledu přínosů, nákladů a dlouhodobé finanční udržitelnosti a v dlouhodobém horizontu by přinesla signifikantní snížení výskytu osteoporotických zlomenin, je projekt Q-osteoporóza, realizovaný ve spolupráci s Českou průmyslovou pojišťovnou, Sdružením ambulancí internistů, SMOS (Společnost pro metabolická onemocnění skeletu), Institutem biostatistiky a analýz a OAKS Consulting [17]. Ani data z tohoto projektu nebyla dosud publikována.

Inspirací pro zřízení FLS ve FNKV byla implementace lokálního FLS v Klatovské nemocnici (projekt zahájen 2018). Iniciativa vycházela z osteologického pracoviště ve spolupráci s ortopedickým oddělením. Cílovou skupinou byli pacienti ve věku nad 50 let se zlomeninou proximálního femuru. Všichni tito pacienti obdr-

želi termín vyšetření na densitometrii a při absenci kontraindikací jim byla doporučena suplementace vápníku a vitamínu D. Na densitometrické vyšetření se dostavilo 66 % objednaných pacientů, což představovalo 6násobný nárůst v porovnání s retrospektivní analýzou. 60 % pacientů bylo indikováno k podávání antiosteoporotické medikace. Z celkového počtu pacientů po fraktuře proximálního femuru hospitalizovaných na ortopedické oddělení byla tedy léčba zahájena u 17,5 % z nich [18]. Nejčastějšími důvody, proč k densitometrickému vyšetření nedošlo, bylo úmrtí či celkově závažný stav a neoběstačnost pacienta [18].

Mezi dalšími pracovišti, která implementovala FLS a která jsou v současné době z ČR registrována v iniciativě Capture the Fracture, figurují kromě FNKV a Klatovské nemocnice též Osteoambulance České Budějovice, Osteologická Akademie Zlín a Medical Plus s.r.o. Uherské Hradiště [19]. Data z těchto center nebyla zatím publikována.

Závěr

V pilotním projektu jsme prokázali, že program Fracture Liaison Service, jako velmi účinný nástroj v sekundární prevenci osteoporotických fraktur, je možné zřídít v lokálních podmínkách fakultní nemocnice. Po zhodnocení dosavadních dat lze implementaci FLS v podmínkách FNKV považovat za úspěšnou, rozhodně však s prostorem pro zlepšení (optimalizace procesu identifikace pacientů, jejich referování do osteologické ambulance a zvýšení motivace pacientů se k vyšetření dostavit). Intenzivnější spolupráci mezi klinikami a účinnější edukací pacientů budeme usilovat u zvýšení efektivity FLS programu a jeho rozšíření na všechny hlavní osteoporotické zlomeniny.

Projekt byl podpořen firmou Amgen a MH CZ – DRO („Kralovské Vinohrady University Hospital – FNKV, 00064173“)

Literatura

1. Pikner R, Palička V, Vyskočil V et al. Definice osteoporotické (křehké) zlomeniny: stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP). *Clinical Osteol* 2020; 25(2): 83–84.
2. Palička V. Je péče o pacienty s osteoporózou v České republice dostatečná? *Remedia* 2019; 29: 258–261.
3. Pikner R, Dušek L. ÚZIS. Evropský sociální fond. Národní screeningové centrum. Dostupné z WWW: <<https://www.clinicalosteology.org/casopisy/clinical-osteology/2021-3-18/lekarstva-sekce-128315>>.
4. Naranjo A, Daniel Prieto-Alhambra D, Sánchez-Martín J et al. Cost-Effectiveness Analysis of Fracture Liaison Services Compared with Standard of Care in the Secondary Prevention of Fragility Fractures in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2022; 14: 249–264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S350790>>.
5. Chesser TJ, Javaid MK, Zaineb M et al. Overview of fracture liaison services in the UK and Europe: standards, model of care, funding, and

challenges. *OTA Int* 2022; 5(3 Suppl): e198. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/OI9.0000000000000198>>.

6. Wu CH, Shih-Te Tu ST, Chang YF et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. *Bone* 2018; 111: 92–100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2018.03.018t>>.

7. IOF. Capture the Fracture. Dostupné z WWW: <<https://www.capturethefracture.org/>>.

8. Ganda K, Puech M, Chen JS et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013; 24(2): 393–406. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00198-012-2090-y>>.

9. Stevenson M, Lloyd-Jones M, Papaioannou D. Vitamin K to prevent fractures in older women: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009; 13(45): iii-xi, 1–134. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3310/hta13450>>.

10. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2022; 17(1): 58. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s11657-022-01061-5>>.

11. Iglesias-Rodríguez S, Domínguez-Prado DM, García-Reza A et al. Epidemiology of proximal humerus fractures. *J Orthop Surg Res* 2021; 16(1): 402. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13018-021-02551-x>>.

12. Flinkkila T, Sirnio K, Hippo M et al. Epidemiology and seasonal variation of distal radius fractures in Oulu, Finland. *Osteoporos Int* 2011; 22(8): 2307–2312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1463-3>>.

13. Sigurdardottir K, Halldorsson S, Robertsson J. Epidemiology and treatment of distal radius fractures in Reykjavik, Iceland, in 2004. Comparison with an Icelandic study from 1985. *Acta Orthop* 2011; 82(4): 494–498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/17453674.2011.606074>>.

14. Rolnick SJ, Kopher R, Jackson J et al. What is the impact of osteoporosis education and bone mineral density testing for postmenopausal women in a managed care setting? *Menopause* 2001; 8(2): 141–148. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00042192-200103000-00010>>.

15. Jo WS, Cho EH, Kang BJ et al. The Impact of Educational Interventions on Osteoporosis Knowledge among Korean Osteoporosis Patients. *J Bone Metab* 2018; 25(2): 115–121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.11005/jbm.2018.25.2.115>>.

16. Němec P, Pikner R, Hejdu K et al. Pilotní projekt FLS OSTEO – Sekundární prevence osteoporotických zlomenin. *Clin Osteol* 2021; 26(3): 133–142.

17. Společný bonifikační program kvality péče Q-OSTEOPORÓZA. Dostupné z WWW: <https://www.saicr.cz/wp-content/uploads/2021/01/Q-OSTEOPOROZA-PZS_2021-01-25.pdf>.

18. Pikner R, Němec P, Palička V et al. Fracture Liaison Services: Program koordinované sekundární prevence osteoporotických zlomenin. *Clinical Osteol* 2021; 26(3): 119–132.

19. IOF. Capture the Fracture. Map of Best Practice. Dostupné z WWW: <<https://www.capturethefracture.org/map-of-best-practice>>. únor 2023

Osteoporóza počas gravidity

Pregnancy associated osteoporosis

Ivana Ságová^{1,2}, Marián Mokáň², Anton Vaňuga^{1,3}, Ingrid Tonhajzerová⁴, Marianna Rončáková¹, Peter Vaňuga¹

¹Endokrinologické oddelenie NEDÚ n. o., Ľubochňa

²I. interná klinika JLF UK a UN Martin

³Alpha Medical, s.r.o.

⁴Ústav fyziológie JLF UK v Martine

✉ **MUDr. Ivana Ságová PhD., MPH** | ivana.sagova1@gmail.com | www.nedu.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 31. 1. 2023

Accepted | Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii 25. 2. 2023

Abstrakt

Osteoporóza asociovaná s graviditou je veľmi zriedkavé ochorenie, ktoré je charakterizované výskytom fraktúr počas gravidity alebo šestonedelia. Napriek jej relatívnej vzácnosti sa jedná o nebezpečný stav, ktorý sa klinicky prejavuje lumbalgiami, stratou výšky a môže viesť k trvalej invalidite. Presná etiológia a patogenéza osteoporózy počas gravidity nie je doposiaľ známa. V súčasnosti neexistujú žiadne usmernenia pre diagnostiku a liečbu tohto typu osteoporózy. V našom prehľadovom článku uvádzame súčasné poznatky týkajúce sa kostného metabolizmu počas gravidity, klinickej manifestácie, rizikových faktorov, lokalizácie fraktúr, možností diagnostiky a liečby osteoporózy asociovej s graviditou na základe doterajších dát.

Kľúčové slová: gravidita – osteoporóza – terapia – zlomeniny

Abstract

Pregnancy associated osteoporosis is a very rare disease characterized by the occurrence of fractures during pregnancy or the puerperium. Despite its relative rarity, it is a dangerous condition that is clinically manifested by back pain, loss of height and it can lead to permanent disability. The exact etiology and pathogenesis of osteoporosis during pregnancy are still uncertain. There are currently no guidelines for the diagnosis and treatment of this type of osteoporosis. In our review article, we present current knowledge regarding bone metabolism during pregnancy, clinical manifestation, risk factors, location of fractures, possibilities of diagnosis and treatment of pregnancy-associated osteoporosis based on current data.

Key words: fractures – osteoporosis – pregnancy – therapy

Úvod

Osteoporóza asociovaná s graviditou (PAO – Pregnancy Associated Osteoporosis) je zriedkavým typom osteoporózy, s výskytom najmä v 3. trimestri gravidity a v období včasnej laktácie [1–3]. Epidemiologické údaje PAO sú obmedzené, s odhadovanou prevalenciou 4–8 pacientiek na milión obyvateľov [4]. Predpokladá sa, že počet nedagnostikovaných pacientiek je omnoho väčší. PAO sa vyskytuje najmä v oblasti tel stavcov chrbtice a v bedre [5,6,7]. Jej najčastejším klinickým symptómom je lum-

bo-pelvickej bolesti s prevalenciou 58–65 % [8]. Prvým príznakom môže byť aj fraktúra stavcov, alebo zvýraznenie kyfózy [8,9]. Patogenéza a etiológia PAO je stále nejasná. Potencionálnymi rizikovými faktormi môžu byť anamnéza predchádzajúcej fraktúry, užívanie liekov ovplyvňujúcich kostný metabolizmus, fajčenie a rodinná anamnéza osteoporózy [10,11]. Keďže pacientky s PAO sú mladé, premenopauzálné, ich hodnoty bazálnej kostnej minerálnej denzity (BMD – Bone Mineral Density) vo všeobecnosti chýbajú a nie je možné rozlíšiť, či PAO

vznikla na podklade osteopénie alebo osteoporózy. Podozrenie na PAO by malo byť u tehotných alebo dojčiacich žien so silnou, pretrvávajúcou bolesťou chrbta. V podozrivom prípade, po vylúčení príčin sekundárnej osteoporózy je PAO diagnostikovaná zobrazením kompresných zlomenín pomocou magnetickej rezonancie (MRI) a meraním BMD s dvojeenergeticovou röntgenovou absorpciometriou (DXA) [12]. V súčasnosti neexistujú žiadne usmernenia pre diagnostiku a liečbu PAO a žiadny z špecifických liekov na liečbu osteoporózy nie je schválený pre túto indikáciu.

Kostný metabolizmus v priebehu tehotenstva

Hlavným cieľom navýšenia príjmu vápnika (Ca) počas gravidity je zabezpečenie optimálneho transplacentárneho transportu cca 30 g Ca potrebného pre adekvátnu mineralizáciu kostry plodu. Takmer 80 % z tohto množstva prijatého Ca sa transplacentárne prenesie (110–120 mg/kg/deň) v priebehu 3. trimestra gravidity [12]. Plod má stav pretrvávajúcej hyperkalcémie, pri ktorom transplacentárna kalciová pumpa udržiava gradient bez ohľadu na stav kalcémie u matky. Z uvedeného vyplýva, že nedostatok vápnika u matky môže mať za následok odvápnenie skeletu, a to najmä počas 3. trimestra gravidity, kedy dochádza k významnému vzostupu transplacentárneho prenosu Ca. Fyziologická adaptácia matky v metabolizme Ca počas gravidity je výsledkom pôsobenia rôznych regulačných mechanizmov. Vo väčšine z nich spolupracuje plod ako aj placenta. Moderné analytické metódy ako aj zvieracie modely poskytli určitý pokrok vo výskume v tejto oblasti, aj keď ešte stále zostalo veľa neobjasneného. U matky dochádza v priebehu gravidity k zvýšeniu vstrebávania Ca, pričom úloha vitamínu D zostáva stále nejasná. Ďalší prísun Ca u matky je spôsobený produkciou parathormónu podobného peptidu (PTHrP) u matky ako aj lokálnymi kostnými zmenami u matky, na ktorých sa podieľa aktivita receptora aktivátora nukleárneho faktora kappa B ligandu/osteoprotegerínu (RANKL/OPG) a s osteocytov [13]. Odtok Ca je čiastočne kompenzovaný zvýšeným anabolickým procesom, na ktorom sa podieľa inzulínu podobný rastový faktor 1 (IGF1) stimulovaný placentárnym rastovým hormónom (RH). Ďalšími potencionálnymi faktormi sú prolaktín (PRL) a estrogény.

Vitamín D

V priebehu gravidity dochádza k vzostupu plazmatických koncentrácií kalcitriolu (1,25-dihydroxy vitamínu D₃). K vzostupu dochádza postupne so začiatkom v 1. trimestri gravidity s pokračujúcim vzostupom v priebehu ďalších trimestrov gravidity, kedy dosahuje niekoľkonásobné zvýšenie koncentrácií ako pred tehotenstvom

[14]. Obličky matky, plodu a možno aj placenta zabezpečujú potrebnú aktivitu 1 α -hydroxylázy [14]. Zmeny v koncentráciách vitamínu D sú súbežné so zvýšením črevnej absorpcie Ca.

Parathormón a PTHrP

V minulosti sa spájala zvýšená črevná absorpcia Ca v priebehu gravidity s možným účinkom parathormónu (PTH). Hypokalcémia u tehotných prispievala k myšlienke, že hyperparatyreóza je mechanizmom zodpovedným za zásobovanie skeletu plodu vápnikom od matky. Dnes je však známe, že hypokalcémia u gravidných vzniká v dôsledku fyziologickej hypoalbuminémie pri nezmenených sérových koncentráciách voľného vápnika [12]. Bolo preukázané, že koncentrácie PTH v priebehu tehotenstva mierne klesajú s ich normalizáciou ku koncu gravidity [15].

PTHrP predstavuje ďalší potencionálne dôležitý faktor vzhľadom na jeho úlohu pri odbúravaní Ca z kostí matky v období laktácie [15]. K jeho tvorbe dochádza v prsníku, decidue, placentе, amnionе, pupočnej šnúre ako aj v prištítnych telieskach plodu [12]. V klinických štúdiách bol preukázaný vzostup sérových koncentrácií PTHrP ku koncu gravidity [12,15].

Fetálny PTH a PTHrP majú nepriamy účinok prostredníctvom podpory kalciového gradientu, ktorý vytvára hyperkalcémiu u plodu.

IGF1 a placentárny rastový hormón

Tehotenstvo zahŕňa aj zmeny v sérových hodnotách IGF1. V priebehu 1. a 2. trimestra gravidity sú oscilácie koncentrácií IGF1 malé. K jeho vzostupu dochádza v období 3. trimestra s poklesom po pôrode [16,17]. Zdá sa, že tieto zmeny sú ovplyvnené produkciou placentárneho rastového hormónu (PRH), ktorý v druhej polovici gravidity postupne preberá kontrolu nad syntézou IGF1 [17]. PRH sa produkuje od 6. týždňa tehotenstva v syncytiotrofoblaste a v priebehu gravidity postupne nahrádza hypofyzárny RH [17,18]. PRH sa nachádza iba v krvi matky a má ovplyvňovať dostupnosť živín pre placentu. Prospektívna klinická štúdia zistila významné spojenie medzi PRH a rastom plodu počas fyziologického tehotenstva [19].

RANKL a OPG

RANKL/OPG – oba tieto proteíny majú okrem iných účinkov na orgány aj silný regulačný účinok na kostný metabolizmus [20,21]. RANKL sa viaže na membránové RANK receptory a uvádza do pohybu sériu post-receptorov udalostí vedúcich k aktivácii, migrácii a konečnej diferenciacii zreých osteoklastov – buniek resorbujúcich kosť [22]. Väzba OPG na RANKL zabraňuje interakcii medzi RANKL a RANK, a tým obmedzuje osteoklasto-

genézu [23]. Štúdie skúmali zmeny v RANKL a OPG počas tehotenstva. Osobitná pozornosť bola venovaná OPG, ktorého hladiny sú počas tehotenstva stabilné a stúpajú len v období pôrodu, keď sa zdvojnásobia paralelne s paradoxným zvýšením kostnej resorpcie [24,25]. Rýchly pokles OPG po pôrode naznačuje jeho placentárny pôvod, ktorý bol potvrdený nálezom vysokej koncentrácie OPG v membráne placenty [26]. Sérové koncentrácie RANKL boli podľa výsledkov štúdií paralelné, t. j. súbežné s koncentraciami OPG [27,28]. Avšak tieto údaje vyžadujú opatrnú interpretáciu kvôli metodologickým problémom so súčasnými testami na meranie sérových koncentrácií RANKL. Väčšina komerčných súprav meria voľný RANKL, čo je 1/1 000 celkového RANKL v sére [29]. Tieto obmedzenia sú tiež prítomné a môžu sa ešte zvýšiť pri použití pomeru RANKL/OPG v štúdiách.

Sklerostín a fibroblastový rastový faktor 23

Sklerostín je proteín odvodený od osteocytov s významnou schopnosťou inhibovať Wnt-signalnú dráhu, čím pôsobí ako silný promótor tvorby kostí. Nedávne štúdie ukázali, že inhibícia sklerostínu s konkrétnymi monoklonálnymi protilátkami má pozoruhodný účinok z hľadiska nárastu kostnej hmoty u osteopenických žien [30]. Fibroblastový rastový faktor 23 (FGF23), ktorý je exprimovaný hlavne v osteoblastoch a osteocytoch, je ďalším silným modulátorom kostného metabolizmu kvôli jeho regulačnému potenciálu na koncentrácie fosfátu a 1,25-dihydroxy vitamínu D₃ [31]. O možnom vplyve Wnt-dráhy na vývoj kostry plodu je stále málo informácií. Nedávna škandinávská štúdia zistila, že cirkulujúce hladiny sklerostínu boli nižšie u matky v 30.-32. týždni tehotenstva ako v pupočnej šnúre pri pôrode [32]. Zaujímavým zistením bolo, že hodnoty sklerostínu z pupočníka a nie materského sklerostínu, korelovali s celkovým obsahom kostných minerálov v tele novorodencov meraných pomocou DXA [32]. Sklerostín pôsobí proti anabolickým účinkom dráhy Wnt, čo by sa malo premietnuť potencionálne do menej účinnej tvorby kostí. Vysvetlením môže byť možnosť, že sklerostín môže byť reaktívny v kontexte vysokého kostného anabolického prostredia, aké sa nachádza u plodu počas 3. trimestra. Štúdie u dospelých s fenotypom vysokej kostnej hmoty sú v súlade s touto hypotézou [33]. Plazmatické koncentrácie FGF23 boli podobné u matky aj plodu a potvrdila sa korelácia medzi FGF23 a obsahom kostných minerálov v tele novorodencov [32].

Estrogény a prolaktín

Tehotenstvo zahŕňa aj zmeny v iných hormónoch so silným účinkom na metabolizmus kostí, ako sú estrogény a prolaktín (PRL), ktoré sú v oboch prípadoch pro-

dukované v placentе. Ich efekt pri modulácii metabolizmu kostí matky stále nie je objasnený. Estrogény sú známe down-regulátory kostnej resorpcie, a preto by mali pôsobiť tak, aby obmedzovali zrýchlený úbytok kostnej hmoty [34]. Neexistuje žiadny náznak, ktorý by naznačoval alternatívnu úlohu estrogénov počas tehotenstva. Význam PRL je komplikovanejší. Údaje z experimentálnych štúdií ukázali, že existujú PRL-receptory v ľudských osteoblastoch a že ich aktivácia vedie k zníženiu proliferačného a mineralizačného potenciálu týchto buniek [35]. Okrem toho štúdie na zvieracích modeloch ukázali, že PRL priamo stimuluje osteoblasty a zvyšuje pomer RANKL k OPG [36].

Zmeny BMD počas gravidity

Prechodné zhoršenie kostného metabolizmu matky počas gravidity vedie k zvýšenej fragilitě kostí [37]. Hodnoty BMD u tehotných žien pravdepodobne súvisia s graviditou. V prospektívnej štúdií Martina et al u 59 tehotných žien boli pozorované zmeny BMD pomocou kvantitatívnej ultrasonometrie skeletu [38]. Výsledky preukázali významne zníženú BMD v 2. a 3. trimestri gravidity [38]. Táto štúdia potvrdila, že osteopénia je bežný stav u tehotných žien. Na druhej strane Lebel et al hodnotili T-skóre a Z-skóre u 132 tehotných žien v priebehu prvých 2 dní po pôrode a zistili, že obe skóre boli v rámci normálnych limitov bez ohľadu na vek [39]. Tieto zistenia naznačili, že presný metabolizmus kostí je u tehotných žien sofistikovanejší. Zozbierané údaje tiež odhalili, že PAO sa nemusí objaviť v prvom tehotenstve. Môže sa to stať v druhom, treťom alebo dokonca štvrtom tehotenstve. U pacientiek s viacnásobným tehotenstvom sa PAO objavila v jednom z nich, pričom ostatné tehotenstvá boli fyziologické [40]. V štúdií boli analyzované aj miesta výskytu zlomenín. V porovnaní s inými osteoporotickými vertebrálnymi zlomeninami u PAO boli prítomné viacnásobné fraktúry stavcov, pričom dominovala torakolumbálna oblasť [39].

Etiológia osteoporózy asociovanej s graviditou

Osteoporóza v priebehu gravidity môže skutočne nastať, ak sú prítomné sprievodné stavy, ako napr. osteopénia alebo iné predisponujúce okolnosti [41]. PAO sa v 70 % vyskytla u prvoroďčiek [37]. V štúdií Laroche et al u 52 pacientiek bola PAO prítomná v 67 % prípadov v prvom tehotenstve, v 15 % v druhom a v 10 % v treťom tehotenstve [2]. Rizikové faktory pre vznik PAO sú mnohopočetné. PAO sa vyskytuje častejšie u rodičiek s vyšším vekom. Vo viac ako polovici doposiaľ publikovaných prípadov bol vek matiek vyšší ako 30 rokov [1,37]. Nižšie BMI môže prispieť k zvýšenému riziku PAO [37]. Ďalším rizikovým faktorom je strata Ca počas neskorého tehoten-

stva a laktácie po pôrode, ku ktorej dochádza vo všeobecnosti u tehotných žien. V etiológii sa zohľadňuje aj zvýraznená lordóza počas gravidity ako aj prípadná imobilita v súvislosti graviditou (pokoj na lôžku alebo hospitalizácia). Rizikovým faktorom môže byť aj genetická predispozícia (anamnéza osteoporotickej fraktúry u rodinných príslušníkov) a znížená fyzická aktivita v peripubertálnom období [1,6]. Medzi rizikové faktory PAO patria aj ochorenia a medikácie vedúce k rozvoju sekundárnej osteoporózy. V štúdií Hadji et al u 102 pacientiek bol priemerný vek pri výskyte PAO 34,1 roka, priemerný BMI 22,7 kg/m² a priemerný počet vertebrálnych fraktúr 3,3/pacienta [6]. Najčastejšie zlomeniny boli pozorované v torakolumbálnej oblasti (najčastejšie T12 a L1). Uvádza sa, že pacientky s PAO mali v peripubertálnom období výrazne nižšiu fyzickú aktivitu v porovnaní s kontrolnou skupinou ako aj vyšší výskyt chorôb súvisiacich s graviditou (predčasné kontrakcie, krvácanie a arteriálna hypertenzia) [6]. V priemernom 6-ročnom sledovaní 28 % pacientiek s anamnézou PAO opäť otehotnelo a 20 % z nich malo opäť zlomeninu súvisiacu s PAO [1].

Klinické prejavy osteoporózy asociované s graviditou

Hlavným klinickým príznakom PAO je výrazná a pretrvávajúca bolesť chrbta, ktorá sa zvyčajne vyskytuje na konci tehotenstva, prípadne i v období šestonedelia. Vysoká prevalencia bolesti chrbta u žien počas pokročilého tehotenstva vysvetľuje nízku pozornosť na

možnú osteoporózu a z toho vyplývajúcu jej nízku diagnostiku. Pri podozrení na PAO by mali byť realizované zobrazovacie vyšetrenia na objasnenie diagnózy. Hoci v priebehu gravidity je preferenčne postihnutie trabekulárnej kosti, môže byť ovplyvnená aj kortikálna kosť. Bedro je v tomto prípade najčastejšou oblasťou výskytu PAO a z nej súvisiacich fraktúr v tejto oblasti. V **tab** uvádzame prehľad publikovaných prípadov PAO s najčastejšími klinickými prejavmi a rizikovými faktormi.

Diagnostika

Doposiaľ neexistuje konsenzus ohľadom diagnostického postupu pri PAO. Meranie BMD pomocou DXA nám môže potvrdiť osteopéniu alebo osteoporózu, ktoré môžu byť sprevádzané deformitami stavcov. RTG-vyšetrenie potvrdí vo väčšine prípadov fraktúru stavcov [49]. V diagnostike PAO môžu byť použité obe metódy, nakoľko nízke žiarenie neovplyvňuje bezpečnosť plodu, a to najmä v pokročilom štádiu tehotenstva, v ktorom sa PAO najčastejšie klinicky manifestuje [50]. Avšak nízka prevalencia PAO nepodporuje vo všeobecnosti používanie DXA na skrining PAO, pokiaľ neexistujú jasné rizikové faktory. V dôsledku toho je pri suspekcií na PAO prvoradá dobrý klinický úsudok pri abnormálne zvýšenej bolesti v oblasti chrbtice a kĺbov. Výpočtová tomografia (CT – Computed Tomography) sa neodporúča počas gravidity pre vysokú radiačnú záťaž. Magnetická rezonancia (MR) je alternatívnou vyšetrovacou metódou, ktorá môže byť v gravidite bezpečne použitá. MR môže byť obzvlášť

Tab | Klinické prejavy a rizikové faktory PAO, prehľad doposiaľ publikovaných prípadov s PAO. Upravené podľa [42–48]

charakteristika	klinické prejavy	rizikové faktory
24 pacientiek s PAO	lumbalgia v neskorom období tehotenstva alebo postpartálne (n = 18) bolesť v bedrovej oblasti (n = 5) bolesť v členku (n = 1)	osteopéniá predchádzajúce sekundárne ochorenia vedúce k demineralizácii kostí (n = 4)
35 pacientiek s PAO	bolesti v neskorom období tehotenstva	medikamentózna liečba predchádzajúce sekundárne ochorenia vedúce k demineralizácii kostí (n = 6) osteopéniá na podklade genetickej príčiny
11 pacientiek s PAO s prítomnou fraktúrou v priemere 1 mesiac po pôrode	bolestivá netraumatická vertebrálna fraktúra (n = 10) fraktúra bedra (n = 1) fraktúra zápästí (n = 1)	osteoporóza diganostikovaná pred graviditou (n = 3) osteoporóza u prvostupňového príbuzného (n = 4) fraktúra v anamnéze (n=7) fajčenie (n = 4) BMI < 20 kg/m ² (n = 5) deficit vitamínu D
2 pacientky s PAO v oblasti bedra	bolesť v bedrovej oblasti	osteopéniá na podklade genetickej príčiny
1 pacientka s PAO s viacnásobnou vertebrálnou fraktúrou	akútna lumbalgia	osteoporóza na podklade genetickej príčiny (mutácia LRP5)
1 pacientka s PAO s viacnásobnou vertebrálnou fraktúrou	akútna lumbalgia v období šestonedelia	ťažká osteoporóza

PAO – osteoporóza asociovaná s graviditou

účinná pri diagnostike vertebrálnych fraktúr, ktoré nemusia byť zachytené RTG-vyšetrením [51]. Sprievodný edém kostnej drene pri PAO môže byť zobrazený práve MR-vyšetrením. Edém kostnej drene je často sprevádzaný kĺbovým výpotkom a nachádza sa v epifýze kosti so zasahovaním do subchondrálnej kosti [52].

Liečba

Po diagnostikovaní PAO vzhľadom k obmedzeným vedomostiam o patofyziológii PAO v kombinácii s absenciou randomizovaných kontrolovaných štúdií ako aj absenciou usmernení pre liečbu PAO máme výrazne obmedzené možnosti liečby. U pacientiek s PAO je indikovaná symptomatická liečba, t. j. analgetická liečba a myelo-relaxancia s kľudovým režimom. Žiadna liečba zo súčasne dostupnej špecifickej liečby na osteoporózu nie je schválená pre indikáciu PAO. V doposiaľ publikovaných článkoch boli pacientky s PAO liečené bisfosfonátmi, teriparatidom aj denosumabom [5,8,36,46,53].

Bisfosfonáty sa javia byť možnosťou liečby PAO najmä kvôli ich preukázanej účinnosti pri liečbe osteoporózy rôznej etiológie, ako aj pri liečbe iných kostných ochorení. Obavy z liečby bisfosfonátmi pri PAO vyplývajú z dvoch vlastností tohto lieku. Na jednej strane z ich dlhodobého uchovávaní v kostiach, čo vyvoláva obavy, že ich podanie pred graviditou môže spôsobiť expozíciu plodu. Ďalšia obava vyplýva zo zistení na zvieracích modeloch s potvrdením prechodu bisfosfonátov transplacentárne a ako aj nálezom ich depozitov v kostiach plodov [54]. V dôsledku uvedeného vznikli obavy o krátkodobú aj dlhodobú bezpečnosť plodu. Zatiaľ však neboli hlásené žiadne anomálie plodu pri liečbe bisfosfonátmi. V dvoch štúdiách bol skúmaný ich možný teratogénny vplyv u gravidných žien, ktoré užívali bisfosfonáty krátko pred graviditou, resp. v prvých týždňoch gravidity. V prvej z týchto štúdií bolo 24 pacientiek s PAO liečených alendronátom a v druhej štúdií bolo 21 pacientiek liečených rôznymi bisfosfonátmi [55,56]. V oboch štúdiách sa nepotvrdili anomálie u novorodencov [55,56]. Zistenia z týchto štúdií boli potvrdené aj v systematickom vyhľadávaní prípadov u 51 pacientiek liečených rôznymi typmi bisfosfonátov pred graviditou a v prvých týždňoch gravidity. Ani v jednom prípade neboli potvrdené skeletálne abnormality, resp. iné vrodené malformácie u novorodencov [57]. Dlhšia expozícia bisfosfonátmi bez zjavného dopadu na novorodenca bola popisovaná v jednom ojedinelom prípade u pacientky liečenej počas celého obdobia gravidity alendronátom [58]. Napriek tomu, že v uvedených prípadoch neúmyselnej liečby bisfosfonátmi počas gravidity neboli preukázané nežiaduce účinky na plod, sa táto liečba u PAO neodporúča [56].

Teriparatid je syntetický rekombinantný aminoterminálny fragment ľudského parathormónu s osteoanabo-

lickým efektom. V literatúre sa objavilo 6 prípadov pacientiek, u ktorých bola PAO v postpartálnom období liečená teriparatidom. Vo všetkých prípadoch bolo odporúčané ukončenie laktácie. Očakávaným efektom liečby teriparatidom u týchto pacientiek bolo výrazné zvýšenie BMD [59]. Dôležitým vedľajším účinkom teriparatidu je riziko kostných nádorov v závislosti od dávky a dĺžky liečby. V štúdiách na zvieratách expozícia teriparatidu na úrovniach presahujúcich 60-násobok ľudskej dávky počas organogenézy spôsobila u plodu zvýšený výskyt skeletálnych odchýlok alebo variácií, ako sú napr. prerušené rebrá, extra stavce alebo rebrá [60]. Doposiaľ neboli reálné žiadne štúdie sčítajúce efekt liečby teriparatidom na vývoj ľudského plodu, ako aj štúdie týkajúce vylučovania teriparatidu do materského mlieka. Teriparatidy však majú polčas rozpadu 1 hodinu a nehromadia sa v kostiach skeletu, čo naznačuje, že plod nebude ovplyvnený, ak sa podávanie pred graviditou preruší [59].

Denosumab je ľudská monoklonálna protilátka proti RANKL, ktorá inhibuje aktiváciu osteoklastov a prekurzorov osteoklastov, čo vedie k potlačeniu kostného obratu. V štúdií na opiciach rodu *Cynomolgus*, ktorým bol aplikovaný s.c. denosumab vo vyššej dávke, ako je odporúčaná pre človeka počas organogenézy, sa nepreukázala žiadna toxicita pre matku ani poškodenie plodu [61]. U RANKL knock-out myši sa však pozorovala agenéza fetálnych lymfatických uzlín, postnatálne poškodenie chrupu a poruchy rastu kostí [62]. Liečba denosumabom sa neodporúča v priebehu gravidity a u žien vo fertilnom veku neužívajúcich antikoncepciu [63]. V dostupnej literatúre boli podľa našich informácií publikované 3 prípady liečby PAO denosumabom. U 2 pacientiek s PAO bola liečba započatá postpartálne, u jednej bol denosumab podaný 4 dni pred otehotnením – tehotenstvo u pacientky bolo bez komplikácií, pôrod bol realizovaný sekciou v 36. týždni gravidity a dieťa sa narodilo bez abnormalít s fyziologickou rastovou krivkou [64,65]. Priemerný polčas denosumabu je 25,4 dňa a koncentrácie denosumabu klesajú v priebehu 4–5 mesiacov. Nebola pozorovaná žiadna akumulácia denosumabu [63]. Preto viacerí autori odporúčajú zaviesť antikoncepčné obdobie približne 6 mesiacov po poslednej injekcii denosumabu [65,66]. Akékoľvek účinky denosumabu sú pravdepodobne väčšie v priebehu 2. a 3. trimestra gravidity, pretože monoklonálne protilátky sú transportované cez placentu lineárne s vývojom gravidity, pričom najväčšie množstvo je transportované v priebehu 3. trimestra.

Romosozumab je monoklonálna protilátka proti sklerostínu. Sklerostín je hlavným inhibítorom Wnt-signálnej dráhy, ktorej aktivácia vedie k tvorbe kosti. Romosozumab má dvojaký účinok: zvyšuje tvorbu kostí a potláča kostnú resorpciu, čo vedie k významnému zvýšeniu BMD [67]. Biologický polčas romosozumabu je 12,8 dňa [67].

Iba v jednej doposiaľ publikovanej štúdiu u potkanov boli pozorované pri liečbe romosozumabom malformácie kostry (vrátane syndaktýlie a polydaktýlie), a to v nízkej incidencii [68]. Riziko malformácií vo vývoji prstov u ľudského plodu je nízke, nakoľko k ich vývoju dochádza v prvom trimestri, kedy je prenos imunoglobulínov cez placentu obmedzený [68]. Nedávno bola publikovaná prvá kazuistika pacientky s PAO liečenej romosozumabom. Jednalo sa o 34-ročnú pacientku s PAO, ktorá bola postpartálne 4 mesiace liečená teriparatidom, ktorého podávanie bolo pre intoleranciu ako aj vznik nových vertebrálnych fraktúr ukončené. Následne bola pacientka 1 rok na liečbe romosozumabom, na ktorej došlo k významnému vzostupu kostnej denzity, a to o 23,6 % v lumbálnej chrbtici, o 6,2 % v krčku femuru a 11,2 % v total hip, bez vzniku nových fraktúr [67].

Napriek doposiaľ publikovaným prípadom pacientiek s PAO liečených rôznymi typmi špecifickej antiproteínovej liečby (bisfosfonáty, teriparatid, denosumab, romosozumab) sa táto liečba neodporúča v indikácii PAO. Podľa odporúčaní WHO je u gravidných žien potrebné navýšenie príjmu elementárneho vápnika, a to 1 500–2 000 mg denne od 20. týždňa gravidity do konca gravidity [69]. Názory na suplementáciu vitamínu D, ako aj jeho dávku počas gravidity sú v literatúre rôzne. Podľa WHO v prípade deficitu vitamínu D u gravidnej ženy je odporúčaná dávka 200 IU denne s konzumáciou zdravej vyváženej stravy [70].

Záver

Osteoporóza asociovaná s graviditou je zriedkavým typom osteoporózy s vyšším výskytom najmä u starších prvoroďčiek s nižšou telesnou hmotnosťou. Častým klinickým prejavom osteoporózy v gravidite je lumbalgia, ktorá býva prítomná najčastejšie v priebehu 3. trimestra gravidity. Väčšinou sa PAO vyskytuje v prvom tehotenstve, ale môže sa objaviť v rôznych štádiách tehotenstva. Torakolumbálna oblasť je najviac postihnutou oblasťou. V porovnaní s postmenopauzálnymi osteoporotickými fraktúrami sú pri PAO zvyčajne viacnásobné vertebrálne fraktúry. V súčasnosti neexistujú žiadne usmernenia pre diagnostiku a liečbu PAO. Najpoužívanejšími špecifickými liekmi pri PAO sú na základe dostupných informácií bisfosfonáty. Pri ich využití pri tejto diagnóze treba u pacientiek zvážiť riziko/benefit tejto liečby, nakoľko žiadny zo špecifických liekov na liečbu osteoporózy nie je schválený pre túto indikáciu.

Literatúra

1. Kyvernitakis I, Reuter TC, Hellmeyer L et al. Subsequent fracture risk of women with pregnancy and lactation-associated osteoporosis after a median of 6 years of follow-up. *Osteoporos Int* 2018; 29(1): 135–42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4239-1>>.

2. 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>>.

3. Tuna F, Akleyek C, Ozdemir H et al. Risk factors, fractures, and management of pregnancy-associated osteoporosis: a retrospective study of 14 Turkish patients. *Gynecol Endocrinol* 2020; 36(3): 238–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2019.1648417>>.

4. Smith R, Stevenson JC, Winearls CG et al. Osteoporosis of pregnancy. *Lancet* 1985; 325(8439): 1178–1180. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92861-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92861-2)>.

5. Hardcastle SA, Yahya F, Bhalla AK. Pregnancy-associated osteoporosis: a UK case series and literature review. *Osteoporos Int* 2019; 30(5): 939–948. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-04842-w>>.

6. Hadji P, Boekhof J, Hahn M et al. Pregnancy-associated transient osteoporosis of the hip: results of a case control study. *Arch Osteoporos* 2017; 12(1): 11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-017-0310-y>>.

7. Paoletta M, Moretti A, Liguori S et al. Transient osteoporosis of the hip and subclinical hypothyroidism: an unusual dangerous duet? Case report and pathogenetic hypothesis. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21(1): 543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12891-020-03574-x>>.

8. Grana E, Invernizzi M, Baricich A et al. A rare cause of Back pain during pregnancy and lactation: management and treatment. *Pain Med* 2016; 17(7): 1382–1385. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnv101>>.

9. Terzi R, Terzi H, Ozer T et al. A rare cause of postpartum low Back pain: pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 287832. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/287832>>.

10. Ekim AA, Eroglu P. Postpartum osteoporosis and thoracic vertebral fracture in a patient treated with heparin during pregnancy. *J Clin Anal Med* 2016; 7(Suppl 2): 154–157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4328/JCAM.4465>>.

11. Campos-Obando N, Oei L, Hoefsloot LH et al. Osteoporotic vertebral fractures during pregnancy: be aware of a potential underlying genetic cause. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4): 1107–1111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3238>>.

12. Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteoporos Int* 2015; 26(9): 2223–2241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3149-3>>.

13. Sanz-Salvador L, García-Pérez MÁ, Tarín JJ et al. Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(2): R53–R65. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0424>>.

14. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(4): 693–701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/67.4.693>>.

15. Moller UK, Streym S, Mosekilde L et al. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporosis International* 2013; 24(4): 1307–1320. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2062-2>>.

16. Kirby BJ, Ma Y, Martin HM et al. Upregulation of calcitriol during pregnancy and skeletal recovery after lactation do not require parathyroid hormone. *J Bone Miner Res* 2013; 28(9): 1987–2000. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1925>>.

17. Lacroix MC, Guibourdenche J, Frenzo JL et al. Human placental growth hormone – a review. *Placenta* 2002; 23(Suppl A): S87–94. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/plac.2002.0811>>.

18. Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E et al. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatric Research* 1993; 34(4): 439–442. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199310000-00011>>.

19. Chellakooty M, Vangsgaard K, Larsen T et al. A longitudinal study of intrauterine growth and the placental growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis in maternal circulation: association between placental GH and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1): 384–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030282>>.
20. Sigl V, Penninger JM. RANKL/RANK – from bone physiology to breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014; 25(2): 205–214. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.01.002>>.
21. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377(9773): 1276–1287. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62349-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62349-5)>.
22. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473(2): 139–146. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2008.03.018>>.
23. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423(6937): 337–342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature01658>>.
24. Naylor KE, Rogers A, Fraser RB et al. Serum osteoprotegerin as a determinant of bone metabolism in longitudinal study of human pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5361–5365. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030486>>.
25. Hong JS, Santolaya-Forgas J, Romero R et al. Maternal plasma osteoprotegerin concentration in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2): 1011–1015. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.051Z>>.
26. Lonergan M, Aponso D, Marvin KW et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), TRAIL receptors, and the soluble receptor osteoprotegerin in human gestational membranes and amniotic fluid during pregnancy and labor at term and preterm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3835–3844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021905>>.
27. Briana DD, Boutsikou M, Baka S et al. Circulating osteoprotegerin and sRANKL concentrations in the perinatal period at term. The impact of intrauterine growth restriction. *Neonatology* 2009; 96(2): 132–136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000211666>>.
28. Dorota DK, Bogdan KG, Mieczyslaw G et al. The concentrations of markers of bone turnover in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31(1): 166–176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2010.484084>>.
29. Findlay DM, Atkins GJ. Relationship between serum RANKL and RANKL in bone. *Osteoporos Int* 2011; 22(10): 2597–2602. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1740-9>>.
30. McClung MR, Grauer A, Boonen S et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370(5): 412–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305224>>.
31. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 341–359. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.040705.141729>>.
32. Godang K, Frøslie KF, Henriksen T et al. Umbilical cord levels of sclerostin, placental weight, and birth weight are predictors of total bone mineral content in neonates. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(3): 371–378. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0531>>.
33. Frost M, Andersen T, Gossiel F et al. Levels of serotonin, sclerostin, bone turnover markers as well as bone density and microarchitecture in patients with high-bone-mass phenotype due to a mutation in Lrp5. *J Bone Miner Res* 2011; 26(8): 1721–1728. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.376>>.
34. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(11): 576–581. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.008>>.
35. Seriwatanachai D, Krishnamra N, van Leeuwen JP et al. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: inhibition of cell growth and mineralization. *J Cell Biochem* 2009; 107(4): 677–685. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcb.22161>>.
36. Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N et al. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone* 2008; 42(3): 535–546. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2007.11.008>>.
37. 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>>.
38. Della Martina M, Biasioli A, Vascotto L et al. Bone ultrasonometry measurements during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281(3): 401–407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00404-009-1133-x>>.
39. Lebel E, Mishukov Y, Babchenko L et al. Bone mineral density in gravida: Effect of pregnancies and breast-feeding in women of differing ages and parity. *J Osteoporos* 2014; 25: 355–356. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1155/2014/897182>>.
40. Babbitt AM. Post-pregnancy osteoporosis (PPO) – a case study. *J Clin Densitom* 1998; 1(3): 269–273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1385/jcd:1:3:269>>.
41. Maliha G, Morgan J, Vrahas M. Transient osteoporosis of pregnancy. *Injury* 2012; 43(8): 1237–1241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2012.03.009>>.
42. Steib-Furno S, Luc M, Pham T et al. Pregnancy-related hip diseases: incidence and diagnoses. *Joint Bone Spine* 2007; 74(4): 373–378. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.12.001>>.
43. Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ et al. Pregnancy-associated osteoporosis. *QJM* 1995; 88(12): 865–878.
44. Dunne F, Walters B, Marshall T et al. Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(4): 487–490. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb02398.x>>.
45. Carbone LD, Palmieri GM, Graves SC et al. Osteoporosis of pregnancy: long-term follow-up of patients and their offspring. *Obstet Gynecol* 1995; 86(4 Pt 2): 664–666. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00226-h](http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844(95)00226-h)>.
46. Campos-Obando N, Oei L, Hoefsloot LH et al. Osteoporotic vertebral fractures during pregnancy: be aware of a potential underlying genetic cause. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4): 1107–1111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3238>>.
47. Osullivan SM, Grey AB, Singh R et al. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17(7): 1008–1012. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-006-0112-3>>.
48. Hellmeyer L, Boekhoff J, Hadji P. Treatment with teriparatide in a patient with pregnancy-associated osteoporosis. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26(10): 725–728. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/09513591003649831>>.
49. Stumpf UC, Kurth AA, Windolf J et al. Pregnancy-associated osteoporosis: an underestimated and underdiagnosed severe disease. A review of two cases in short- and long-term follow-up. *Adv Med Sci* 2007; 52: 94–97.
50. Groen RS, Bae JY, Lim KJ. Fear of the unknown: ionizing radiation exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(6): 456–462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.001>>.
51. Bazzocchi A, Garzillo G, Fuzzi F et al. Localizer sequences of magnetic resonance imaging accurately identify osteoporotic vertebral fractures. *Bone* 2014; 61: 158–163. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2014.01.013>>.
52. Vande Berg BC, Malghem JJ, Lecouvet FE et al. Idiopathic bone marrow edema lesions of the femoral head: predictive value of MR imaging findings. *Radiology* 1999; 212(2): 527–535. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1148/radiology.212.2.r99au03527>>.
53. Sánchez A, Zanchetta MB, Danilowicz K. Two cases of pregnancy- and lactation- associated osteoporosis successfully treated with denosumab. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13(3): 244–246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.11138/ccmbm/2016.13.3.244>>.
54. Patlas N, Golomb G, Yaffe P et al. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999; 60(2): 68–73. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199908\)60:2<68::AID-TERA10>3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199908)60:2<68::AID-TERA10>3.0.CO;2-H)>.

55. Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod Toxicol* 2006; 22(4): 578–579. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.05.009>>.
56. Levy S, Favez I, Taguchi N et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone* 2009; 44(3): 428–430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2008.11.001>>.
57. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C et al. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(12): 1146–1148. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34026-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34026-9)>.
58. Rutgers-Verhage AR, deVries TW, Topping MJ. No effects of bisphosphonates on the human fetus. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67(3): 203–204. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bdra.10016>>.
59. Polat SB, Evranos B, Aydin C et al. Effective treatment of severe pregnancy and lactation-related osteoporosis with teriparatide: case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(7): 522–525. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1014787>>.
60. FORSTEO (Teriparatide injection). Product information. Eli Lilly and Co: 2002. Dostupné z WWW: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200504279560/anx_9560_it.pdf>.
61. Bussiere JL, Pyrah I, Boyce R et al. Reproductive toxicity of denosumab in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol* 2013; 42: 27–40. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.07.018>>.
62. Akiyama T, Shinzawa M, Akiyama N. RANKL-RANK interaction in immune regulatory systems. *World J Orthop* 2012; 3(9): 142–150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5312/wjo.v3.i9.142>>.
63. PROLIA (Denosumab). Product information. AMGEN inc.; 2010. Dostupné z WWW: <https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/Prolia/prolia_pi.pdf>.
64. Isobe F, Nakamura Y, Kamimura M et al. Effects of Denosumab Treatment during Early Pregnancy – A Case Report. *J Nutr Disorders Ther* 2016; 6:2. Dostupné z DOI: <<http://dxdoi.org/10.4172/2161-0509.1000189>>.
65. Sánchez A, Zanchetta MB, Danilowicz K. Two cases of pregnancy – and lactation- associated osteoporosis successfully treated with denosumab. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13(3): 244–246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.11138/ccmbm/2016.13.3.244>>.
66. Ijuin A, Yoshikata H, Asano R et al. Teriparatide and denosumab treatment for pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures: A case study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56(6): 863–866. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.028>>.
67. Kaneuchi Y, Iwabuchi M, Hakozaki M et al. Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis Successfully Treated with Romosozumab: A Case Report. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59(1): 19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/medicina59010019>>.
68. EVENITY (romosozumab). Product information. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eventy-epar-product-information_en.pdf>.
69. Guideline: Calcium Supplementation in Pregnant Women. World Health Organization: Geneva 2013. ISBN 978–92–4–150537 6.
70. Guideline: Vitamin D Supplementation in Pregnant Women. World Health Organization: Geneva 2012. ISBN 978–92–4–150493.

Role senescence při rozvoji osteoporózy a osteoartrózy

The role of senescence in the development of osteoporosis and osteoarthritis

Květa Kroupová¹, Vladimír Palička²

¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN Hradec Králové

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

✉ **Mgr. Květa Kroupová** | kroupovkv@lfhk.cuni.cz | www.ukbd.fnhk.eu

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 10. 3. 2023

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 16. 3. 2023

Abstrakt

Nezadržitelny pokrok v medicíně má za následek dramaticky rostoucí prodloužení střední délky života, ale ne vždy člověk prožije svůj život ve zdraví tak, jak ho v roce 2021 definovala tzv. Tripartita (World Healthy Organisation – WHO, Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO UN, World Organisation for Animal Health, do roku 2003 Office International des Epizooties – OIE) [1,2]. S rostoucí střední délkou života exponenciálně roste počet lidí trpících chronickými nemocemi. Mezi chronická onemocnění spojená s věkem patří také muskuloskeletální choroby, které jsou reprezentovány zejména diagnózami osteoporóza a osteoartróza [2,3,4]. Mezi roky 2010 a 2019 se celosvětově zvýšil počet osteoporotických pacientů o 5 milionů, tedy na 32 milionů osob ohrožených osteoporotickou frakturou, která je většinou prvním příznakem této „tíše“ probíhající nemoci. V České republice v roce 2019 trpělo osteoporózou 572 tisíc lidí, přičemž přibližně 80 % z nich zůstává neléčeno (treatment gap). Počet pacientů s prodělanou nízkotraumatickou zlomeninou se od roku 2010 do roku 2019 zvýšil z 72 195 na 91 349. Nejvýraznější podmožinou jsou zlomeniny obratlového těla a proximálního femuru, které mají 10 až 30% riziko úmrtí do 12 měsíců po jejich vzniku [2,4]. Osteoartróza (OA) je jedním z nejčastějších kloubních onemocnění. Prevalence není přesně zmapovaná, dle některých světových i českých statistik trpí osteoartrózou 40 % lidí ve věku nad 60 let, a dokonce 80 % lidí ve věku nad 65 let [5,6]. Nejčastější lokalizací OA jsou kolenní klouby, kyčelní klouby, malé klouby rukou a klouby na páteři, u nichž není postižena pouze kloubní hyalinní chrupavka, ale také synovium, kloubní pouzdro, úpony šlach a vazů, úpony svalů a subchondrální kost. U mladších osob se jedná většinou o posttraumatický stav, u starších osob se předpokládá vliv genetických, biomechanických, endokrinologických, zánětlivých činitelů a faktorů spojených se stárnutím chrupavky [5,6,7]. Zejména v poslední dekádě se množí důkazy o propojení obou těchto nemocí se senescencí buněk [7,8].

Klíčová slova: osteoartróza – osteoporóza – senescence

Abstract

The unstoppable progress in medicine results in a dramatically increasing increase in average life expectancy, but a person does not always live his life in health as defined in 2021 by the so-called Tripartite (World healthy organization – WHO, Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO UN, World Organisation for Animal Health, until 2003 Office International des Epizooties – OIE) [1,2]. As life expectancy increases, the number of people suffering from chronic diseases increases exponentially. Chronic diseases associated with old age also include musculoskeletal diseases, and one of the representative diagnoses is osteoporosis and osteoarthritis [2,3,4]. Between 2010 and 2019, the number of osteoporotic patients worldwide increased by 5 million, i.e. to 32 million

people who are at risk of an osteoporotic fracture, which is usually the first symptom of this “silent” disease. In the Czech Republic in 2019, 572 thousand people suffered from osteoporosis, while approximately 80 % of them remain untreated (treatment gap). The number of patients with a low-traumatic fracture increased from 72,195 to 91,349 between 2010 and 2019. The most prominent subset are vertebral fractures and fractures of proximal femur, which have a 10 to 30 % risk of death within 12 months of their occurrence [2,4]. Osteoarthritis (OA) is one of the most common joint diseases. The prevalence is not precisely mapped, according to some world and Czech statistics, 40 % of people over 60 and even 80 % of people over 65 suffer from osteoarthritis [5,6]. The most common localization of OA is the knee joints, hip joints, small joints of the hands and joints on the spine, where not only the articular hyaline cartilage is affected, but also the synovium, joint capsule, tendon and ligament attachments, muscle attachments and subchondral bone. In younger people, it is mostly a posttraumatic condition, in older people the influence of genetic, biomechanical, endocrinological, inflammatory agents and factors associated with cartilage aging is assumed [5,6,7]. Especially in the last decade, there is growing evidence linking both of these diseases to cell senescence [7,8].

Key words: osteoarthritis – osteoporosis – senescence

Úvod

Kost je dynamická neustále se remodelující hmota. Stará, poškozená kostní hmota je odbourávána osteoklasty a nová vystavěná pomocí osteoblastů. Tento proces je nezbytný k udržení síly a pružnosti kostní hmoty. Deregulace remodelace kostní hmoty má za následek porušenou mikroarchitekturu a celkově sníženou kvalitu kosti, a tím zvýšené riziko nízkoenergetických (low-energy) neboli nízkotraumatických fraktur [9,10].

Kloubní hyalinní chrupavka je unikátní tkáň, která obsahuje poměrně málo buněk, tzv. chondrocytů, které jsou zodpovědné za udržování homeostázy extracelulární matrix (voda, kolagen, proteoglykany, malé množství kalciových solí). Při osteoartróze dochází ke změně homeostázy matrix ve prospěch katabolického procesu a k alteraci matrix [6,7].

Osteoklasty, osteoblasty i chondrocyty podléhají procesu stárnutí, který se projevuje komplexně jako proces buněčné senescence [10,12]. Senescenci se věnuje v poslední dekádě mnoho pozornosti, a to nejen kvůli potenciálnímu terapeutickému ovlivnění. Senolytika a senomodulátory se studují v preklinických studiích na zvířecích modelech. Ověřit se musí ještě farmakodynamika a toxicita v již probíhajících klinických studiích. Do budoucna bychom tak mohli snížit výskyt chronických nemocí, jakými jsou i osteoporóza a osteoartróza [11,12,13].

Senescence

Senescence byla poprvé popsána v roce 1961 L. Hayflickem a P. S. Moorheadem, kteří mimo jiné objasnili, že somatické nenádorové buňky mohou projít jen určitým definovaným počtem dělení (tzv. Hayflickův limit) [13]. Senescence je ireverzibilní zastavení buněčné proliferace ve fázi G1 buněčného dělení. Nedochozí ovšem k indukci programované buněčné smrti, naopak buňky zůstávají velmi životaschopné a metabolicky aktivní. Do-

cháží k celé řadě změn uvnitř buňky, jako jsou změny v expresi genů, seskupení chromatinu, zastavení aktivity apoptózy a také ke změnám v sekreční činnosti buněk. Senescentní buňky secernují do svého okolí signální faktory, proteázy, proteiny extracelulární matrix, neproteinové komponenty, a také extracelulární vezikuly obsahující miRNA. Tento sekreční fenotyp asociovaný se senescencí (Senescence Associated Secretory Phenotype – SASP) hraje klíčovou roli v ovlivňování bezprostředního i vzdáleného okolí senescentní buňky [8,11,12,13,15,16].

Aktivace buněčné senescence

Senescence je aktivovaná signálními bílkovinnými molekulami označenými p53/p21^{CIP1} [7,12]. Protein p53 je za běžných podmínek v buňce neaktivní, je vázán svým negativním regulátorem ubikvitin-ligázou MDM2 (Murine Double Minute 2) [15]. Při poškození DNA se aktivuje tumor supresorová osa p53/p21^{CIP1} a p16^{INK4a}. Nejprve dojde k vyvážení a fosforylaci p53, ke zvýšení jeho koncentrace v buňce a zastaví se buněčný cyklus ve fázi G1/S. Následně se spustí exprese p21, která je pak udržovaná p16^{INK4a} (zvýšená hladina p16^{INK4a} vede k zástavě buněčného cyklu), **schéma**, [7,18]. p53 je kódován genem *TP53* lokalizovaným na chromosomu 17, p21 je kódován genem *CDKN1A* (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1 A) lokalizovaným na chromosomu 6, p16 je kódován genem *CDKN2A* (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A) lokalizovaným na chromosomu 9 [8,11,12,13,15,18].

Spouštěče buněčné senescence

Spouštěčem buněčné senescence může být zkrácování telomer jako důsledek tzv. Hayflickova limitu, což je přirozená neboli replikativní senescence [13,14,19]. Vedle replikativní senescence může dojít také ke stresem indukované předčasně senescenci (Stress-Indu-

ced Premature Senescence – SIPS) způsobené poškozením DNA externími procesy, jako je ultrafialové záření, ionizující záření nebo také endogenními procesy jako oxidační stres spouštěný kyslíkovými radikály (Reactive Oxygen Species – ROS). Oxidační stres může být při nízkých hladinách užitečný. Ale když se například v kosti rovnováha mezi ROS a antioxidanty naruší, vede to ke smrti osteoblastů a osteocytů, a následně k destrukci kosti zvýšením diferenciace a aktivity osteoklastů [8,13]. Dalším spouštěčem senescence může být alterace chromatinu způsobená epigenetickými změnami souvisejícími se stárnutím a jejich vlivem na transkripci genů, proliferaci a poškození DNA [8,11,13]. Poškození DNA vede k aktivaci tzv. „DNA – damage repair“ (DDR) systému, který reaguje na poškození DNA a aktivuje tumor supresorovou osu p53/p21^{CIP1} a p16^{INK4a}. Pokud je poškození ireverzibilní, p53 indukuje buněčnou senescenci [8,11,12,13,15,18]. Mezi induktory SISP patří i protoonkogeny (typický zástupce Ras), které kódují klíčové geny buněčného cyklu a jejichž mutací může dojít k narušení proliferace buněk a následné přeměně na buňky nádorové [17,18,19]. Za zároveň spouštěče i biomarkery senescence jsou pokládány miRNA. miRNA jsou jednovláknové řetězce nekódující RNA o délce nejčastěji 21–23 nukleotidů, které se podílejí na regulaci genové exprese posttranskripčně vazbou 3' nepřekládanou oblastí mRNA tak, že blokují translaci proteinu, který konkrétní mRNA kóduje. miRNA mohou být transportovány do vzdálených buněk pomocí exosomů, takže

mají také potenciál jako signální molekuly, biomarker i jako prognostický nebo terapeutický nástroj. miRNA hrají důležitou roli také v procesech souvisejících s chorobami, jako jsou diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulární choroby, nádory a také osteoporóza a osteoartróza [8,11,21,22,23].

Skeletální senescence

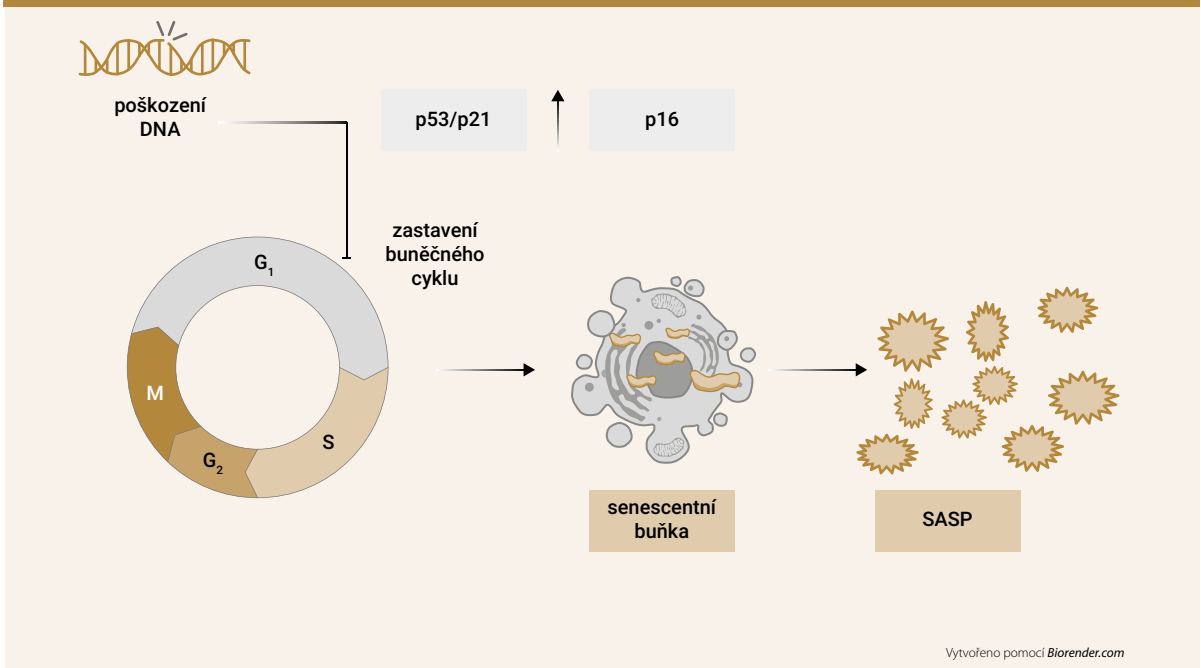
Současné poznatky ukazují, že estrogen hraje důležitou roli v regulaci kostní homeostázy jak u žen po menopauze, tak u stárnoucích mužů, zatímco vliv testosteronu je napříč studii nekonzistentní.

Dosud uskutečněné studie ukazují, že existuje úbytek kostní hmoty spojený se stárnutím, jehož důvodem není úbytek gonadálních hormonů, nýbrž proces senescence, a proto je na hladině gonadálních hormonů nezávislý.

Biomarkery senescence byly prokázány u osteocytů i osteoblastů řadou in vitro i in vivo studií [8]. Senescentní buňky se hromadí v kostním mikroprostředí v průběhu stárnutí a vylučují SASP (Senescence Associated Secretory Phenotype), jehož důsledkem je jednak akumulace dalších senescentních buněk a také dysfunkce okolní tkáně. To, jak senescentní buňky a SASP mění kostní buňky, není přesně objasněno [13,14]. SASP se pravděpodobně do kosti dostává i z neskeletálních lokalit. Naopak nevíme, zdali SASP z kosti může mít i systémové účinky [14,15,16].

Biomarkery senescence byly nalezeny rovněž v artritických kloubech, včetně chrupavky, subchondrální kosti,

Schéma | Schematické znázornění procesu senescence



synovie a infrapatelnárního tukového polštáře [20,23]. Zvýšením počtu senescentních buněk a SASP v kloubních tkáních dochází k degradaci chrupavky a rozvoji osteoartrózy. Přesný mechanismus rovněž není znám [23].

Senescentní buňky jako cíl léčby osteoporózy a osteoartrózy

Senescentní buňky a jejich SASP jsou stále více považovány za slibné terapeutické cíle k prevenci nemocí souvisejících s věkem [7,12]. Přes mnohé nejasnosti v patofyziologii senescentního procesu jednotlivých tkání je několik senolytik a senomodulátorů zkoušeno v preklinických a časných fázích klinických studií. Bohužel nedávno ukončená randomizovaná dvojitě zaslepená placeboem kontrolovaná studie fáze 2 hodnotící účinnost, bezpečnost a farmakodynamiku senolytika UBX0101 u pacientů s osteoartrózou kolene (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03513016) však skončila neúspěšně [24]. Další randomizovaná otevřená studie fáze 2 probíhající v jednom centru sleduje vliv (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04313634) senolytik (dasatinib a kvercetin/querceetin) na biomarkery kostní resorpce a formace u postmenopauzálních žen. Dokončena bude v průběhu roku 2023 [25]. Dasatinib a kvercetin prokázal i u pacientů s diabetickou nefropatií signifikantní snížení počtu senescentních biomarkerů [26]. Nicméně potenciální bezpečnostní obavy týkající se terapie senolytiky, včetně možných off-target účinků (včetně tumorigeneze), je třeba v probíhajících klinických studiích pečlivě vyhodnotit [14,16,19].

Závěr

Indukování senescence je výhodné u poškozených buněk, které se tak brání replikaci mutovaných genů. Pomocí SASP jsou rovněž aktivovány buňky imunitního systému, které mohou poškozené buňky odstranit. Senescence je studována jako jeden z patofyziologických mechanismů vzniku osteoporózy a osteoartrózy. Vzhledem ke stárnutí populace a nárůstu počtu pacientů s chronickými onemocněními typickými pro stáří, jako jsou právě osteoporóza a osteoartróza, je opodstatněné zaměření výzkumníků na proces senescence a jeho ovlivnění.

Literatura

1. WHO. Tripartite and UNEP support OHHLEP's definition of "One Health". 2021. Dostupné z WWW: <https://www.who.int/news/item/01-12-2021-tripartite-and-unep-support-ohhlep-s-definition-of-one-health>. [5. 3. 2023]
2. Harvey NCW, McCloskey EV, Mitchell PJ et al. Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures Osteoporos Int 2017; 28(5): 1507–1529. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3894-y>.
3. Khosla S, Cauley JA, Compston J et al. Addressing the Crisis in the Treatment of Osteoporosis: A Path Forward. J Bone Miner Res 2017; 32(3): 424–430. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3074>. PMID: 28099754.

4. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women Osteoporos Int 2019; 30(1): 3–44. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>. [Corrections in: Osteoporos Int 2020; 31(1): 209 and Osteoporos Int 2020; 31(4): 801].
5. Pavelka K. Může ovlivnění subchondrální kosti zpomalovat progresi osteoartrózy? Clin Osteol 2019; 24(2): 62–67.
6. Jeon OH, David N, Campisi J et al. Senescent cells and osteoarthritis: a painful connection. J Clin Invest 2018; 128(4): 1229–1237. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI95147>.
7. Pignolo RJ, Law SF, Chandra A. Bone Aging, Cellular Senescence, and Osteoporosis. JBMR Plus 2021; 5(4):e10488. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.10488>. PMID: 33869998. PMCID: PMC8046105.
8. Feng X. Chemical and Biochemical Basis of Cell-Bone Matrix Interaction in Health and Disease. Curr Chem Biol 2009; 3(2):189–196. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.2174/187231309788166398>. PMID: 20161446. PMCID: PMC2790195.
9. Rosa J, Palička V, Býma S. Osteoporóza. Doporučené diagnostické a léčebné postupy pro praktické lékaře. Novelizace 2018. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP: Praha 2018. ISBN 978–80–86998–98–5.
10. Tripathi U, Misra A, Tchkonja T et al. Impact of Senescent Cell Subtypes on Tissue Dysfunction and Repair: Importance and Research Questions. Mech Ageing Dev 2021; 198:111548. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111548>. PMID: 34352325. PMCID: PMC8373827.
11. López-Otin C, Blasco MA, Partridge L et al. The hallmarks of aging. Cell 2013; 153(6): 1194–1217. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>. PMID: 23746838. PMCID: PMC3836174.
12. Farr JN, Khosla S. Cellular senescence in bone. Bone 2019; 121: 121–133. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.01.015>. PMID: 30659978. PMCID: PMC6485943.
13. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res 1961; 25: 585–621.
14. Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. Nat Med 2022; 28: 1556–1568. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01923-y>.
15. Lam B, Roudier E. Considering the Role of Murine Double Minute 2 in the Cardiovascular System? Front Cell Dev Biol 2019; 7:320. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00320>. PMID: 31921839; PMCID: PMC6916148.
16. Khosla S, Farr JN, Monroe DG. Cellular senescence and the skeleton: pathophysiology and therapeutic implications. J Clin Invest 2022; 132(3): e154888. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI154888>.
17. Chandra A, Lagnado AB, Farr JN et al. Targeted Reduction of Senescent Cell Burden Alleviates Focal Radiotherapy-Related Bone Loss. J Bone Miner Res 2020; 35(6): 1119–1131. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3978>. PMID: 32023351. PMCID: PMC7357625
18. Masutomi K, Possemato R, Wong JM et al. The telomerase reverse transcriptase regulates chromatin state and DNA damage responses. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(23): 8222–8227. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0503095102>. PMID: 15928077. PMCID: PMC1149439.
19. Schmitt CA, Wang B, Demaria M. Senescence and cancer – role and therapeutic opportunities. Nat Rev Clin Oncol 2022; 19: 619–636. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00668-4>.
20. Weilner S, Grillari-Voglauer R, Redl H et al. The role of microRNAs in cellular senescence and age-related conditions of cartilage and bone. Acta Orthop 2015; 86(1): 92–99. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.3109/17453674.2014.957079>.
21. Farr JN, Fraser DG, Wang H et al. Identification of Senescent Cells in the Bone Microenvironment. J Bone Miner Res 2016; 31(11): 1920–1929. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2892>. PMID: 27341653. PMCID: PMC5289710.

- 22.** Wang T, Huang S, He C. Senescent cells: A therapeutic target for osteoporosis. *Cell Prolif* 2022; 55(12): e13323. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/cpr.13323>>. PMID: 35986568. PMCID: PMC9715365.
- 23.** Coryell PR, Diekman BO, Loeser RF. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17(1): 47–57. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/s41584-020-00533-7>>. PMID: 33208917. PMCID: PMC8035495.
- 24.** A Safety and Tolerability Study of UBX0101 in Patients With Osteoarthritis of the Knee. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03513016>>.
- 25.** Targeting Cellular Senescence With Senolytics to Improve Skeletal Health in Older Humans. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04313634>>.
- 26.** Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine* 2019; 47: 446–456. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.069>>. Erratum in: *EBioMedicine* 2020; 52:102595. PMID: 31542391. PMCID: PMC6796530.

Zamyšlení nad příčinami senilní osteoporózy

Reflection on the causes of senile osteoporosis

Petr Broulík¹, Karolina Kočář²

¹III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

²Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice Praha

✉ **prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.** | pbrou@lf1.cuni.cz | www.vfn.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 25. 2. 2023

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 7. 3. 2023

Abstrakt

Stáří je obtížně definovatelná poslední fáze života, v níž se nápadněji projevuje involuce, souhrn involučních změn (zánikových, „poklesových“, atrofických) se zhoršováním zdatnosti, odolnosti a adaptability organismu. Projevy fyziologického stárnutí je zhoršující se zrak, periferní neuropatie, deprese, dekondice, stárnutí kůže, sarkopenie, úbytek minerálů v kostech a poruchy hybnosti. Na naší osteologické ambulanci jsme se pokusili zjistit, co u starých žen bez rizikových faktorů pro osteoporózu způsobilo úbytek kostních minerálů zjištěných na denzitometru. Zjistili jsme, že vedle úbytku svaloviny došlo i k úbytku kostního minerálu. Naše pacientky měly vesměs nízkou hladinu vitamínu D, jež narušila vstřebávání kalcia střevem, a snížená kalcemie zvyšovala hladinu parathormonu a jeho účinek na kost. Problematika úbytku minerálů v kostech starších žen je multifaktoriální a účastní se jí kromě vitamínu D a resorpce kalcia řada faktorů. Každopádně se zdá, že senilní osteoporóza, jež není způsobena známými rizikovými faktory pro osteoporózu, není samostatné onemocnění, ale je součástí fyziologického procesu stárnutí organismu.

Klíčová slova: léčba – osteoporóza – sarkopenie – stáří

Abstract

Age is the last phase of life, which is difficult to define in which the involution, the sum of the involutive changes leads to the deterioration of the physical fitness, resistance and adaptability of the organism is more pronounced. The manifestation of physiological aging is worsening eyesight, peripheral neuropathy, depression, worsening of physical condition, skin aging, sarcopenia, bone mineral loss, and mobility disorders. We tried to find out on a small set of old women, without risk factors for osteoporosis, what caused them the loss of bone mineral found. We found that in addition to the loss of muscle, there was a decrease in bone mineral. Our women had a very low level of vitamin D that disrupted calcium absorption through the intestine, and decreased calcemia increased parathyroid hormone with its bone effect. Our women had low bone mineral turnover. Cause of minerals loss from bones of older women is multifactorial, with a number of factors alongside vitamin D and calcium resorption. In any case, senile osteoporosis, which is not caused by known risk factors for osteoporosis, (like early lost of sexual hormones) does not appear to be a separate disease, but is part of the physiological process of aging.

Key words: old age – osteoporosis – sarcopenia – therapy

Úvod

Osteoporóza (řídnutí kostí) je onemocněním definované poklesem kostní hmoty na jednotku objemu normálně mineralizované kosti, při kterém ubývá organická i mi-

nerální komponenta, zhoršuje se architektura kosti a snižuje se její mechanická odolnost. Příčina osteoporózy není jednotná, nemá jedinou příčinu. Základní význam má klinické rozdělení na primární osteoporózu

(idiopatická, postmenopauzální a stařecká – involuční osteoporóza a na osteoporózu sekundární. O těžké, někdy také manifestované osteoporóze se hovoří u pacientů, kteří utrpěli zlomeninu po neadekvátně malém úrazovém ději nebo dokonce spontánně.

Samo stáří je obtížně definovatelná poslední fáze života, v níž se nápadněji projevuje involuce, souhrn involučních změn (zánikových, „poklesových“, atrofických) se zhoršováním zdravotnosti, odolnosti a adaptability organismu. Projevy fyziologického stárnutí jsou zhoršující se vidění, periferní neuropatie, deprese, dekadence, stárnutí kůže, sarkopenie, osteoporóza a poruchy hybnosti.

Věk jako základní bod definice osteoporózy

Věk je jedním ze základních problematických bodů snahy definovat „osteoporózu“. Nemůžeme nahlížet a posuzovat skelet a riziko zlomenin u osob v 6. a 7. dekádě života stejně jako u osob v 8. a 9. dekádě života. Jedná se o klinicky i terapeuticky odlišné situace s plynulým přechodem. Senilní osteoporózu můžeme nazývat také jako degenerativní osteoporózu, jako výsledek stárnutí. Kostí jsou během života vysoce aktivní: zajišťují kontrolu hladiny kalcia v krvi, udržování acidobazické rovnováhy, tvorba prostoru pro kostní dřev a řadu dalších mechanických funkcí. Kost je celoživotně přestavována s rychlostí úměrnou věku člověka.

V těle probíhá kostní remodelace. Kost se obnovuje v malých jednotkách a trvá 5 roků, aby se remodelovala v trabekulární kost a 13 roků v kost kortikální [1]. Stará kost je odbourávána aktivitou osteoklastů a nová kost je tvořena aktivitou osteoblastů. Je třeba zdůraznit, že metabolický obrat kosti trvá i ve stáří, i když na jiné úrovni než v mládí a dospělosti, a je podstatně zpomalen. V jakékoli době je asi 8 % kostního povrchu remodelováno. Nová kost se během dalších 3 let mineralizuje a stává se tvrdá. Stárnutí má vliv na kostní buňky. Především se z kmenové buňky tvoří více lipocytů než osteoblastů. Studie užívající k vyšetření magnetickou rezonanci prokázaly v dřeni kostí se stoupajícím věkem zvýšené množství tuku [2]. Dochází ke zvýšené apoptóze osteocytů, jedněch z nejdůležitějších buněk signalizujících mikrotrhliny. Dále dochází ke zvýšené apoptóze osteoblastů, snížení jejich proliferace a diferenciace. Ve stárnoucí kosti se hromadí mikropoškození a jejich hojení se zhoršuje. Ve stárnoucí kosti se hromadí produkty stárnutí organické hmoty. Přestavba kosti se v procesu stárnutí zpomaluje. V průběhu života dochází rovněž ke změnám v geometrii kosti, tj. endosteální resorpci a současně periostální apozici, průměr kosti se zvyšuje, ale tloušťka kortikální kosti se snižuje. Tento fenomén se týká především oblasti krčku femuru, v němž se mezi 50. a 80. rokem

mechanická zátěž při chůzi zvyšuje až o 20–80 %. U žen starších 60 roků života je prevalence osteoporózy 15%, ale u žen po 90. roku je již 70%. Riziko pádu se mezi 60. a 90. rokem více než zdvojnásobí a ženy mají 3krát vyšší pravděpodobnost zlomeniny obratle po malém pádu než muži. Síla nutná ke zlomení kosti se v průběhu lidského života snižuje asi 3násobně.

Co tedy vlastně involuční (senilní) osteoporóza je a jak vzniká [3]?

Zkušenosti z osteologické ambulance III. interní kliniky 1. LF UK v Praze

Osteologickou ambulancí III. interní kliniky 1. LF UK v Praze projde za rok asi 1 500 nemocných přicházejících s podezřením na osteoporózu. Jedná se většinou o ženy a jen malé množství mužů. Většina z našich pacientů jsou ženy, většinou více než 15 roků po přechodu, a jsou starší než 75 let. Jsou převážně polymorbidní ženy s nadváhou, všechny mají bolesti páteře, většina má degenerativní změny páteře i nosných kloubů. Naše pacientky mají nízkou hladinu vitamínu D. Hladinu kalcia a fosforu mají většinou na dolní hranici normálu. Vykazují nízké hodnoty ukazatele kostní resorpce (CTX a novotvorby kosti (ALP a GMT). Do osteologické ambulance jsou pacientky odesílány na podkladě neurčitých bolestí v kostech nebo na základě RTG-snímku, na němž často není patrna žádná kompresivní zlomenina, je připojen pouze vágní popis rentgenologa, který usuzuje na osteoporózu. Tyto nemocné vyšetříme denzitometricky, rentgenologicky a biochemicky. Zvýšenou pozornost věnujeme starším ženám (zvláště starším 75 roků), jež k nám přišly po prvé s podezřením na osteoporózu bez rizikových faktorů (kromě věku). Z pozorování byly vyřazeny ženy s poruchou metabolismu kalcia, ženy, jež byly léčeny léky postihujícími kostní metabolismus, ženy po hysterektomii a adnexotomii ve fertilním věku nebo ženy, jež užívaly glukokortikoidy. Z pozorování byly rovněž vyřazeny kuřačky kouřící více než 5 cigaret denně nebo ženy nadužívající alkohol.

Význam kalcia a vitamínu D

Snažili jsme se zjistit, zda v rámci pouze fyziologického stárnutí organismu nedochází také k úbytku minerálů v kostech, a tím k onemocnění nazývanému senilní osteoporóza.

V 70 letech věku nemocného je aktivita enzymatického aparátu kůže syntetizujícího vitamín D až 10krát nižší než u mladých osob. Se stárnutím dochází ke zpomalení hydroxylace vitamínu D a rezistenci cílových tkání na aktivní metabolit vitamínu D (kalcitriol) [4]. Snížená koncentrace aktivního metabolitu vitamínu D vede ke sníženému vstřebávání kalcia střevem a k hypokalcemii, jež stimuluje tvorbu a výdej parathormonu (PTH) příštítními tělisky. Se stárnutím narůstá u našich nemoc-

ných koncentrace imunoreaktivního PTH. Myopatie navozená nedostatkem vitamínu D se manifestuje klinickým syndromem, bolestmi svalů, svalovou slabostí, potížemi s vstáváním a chůzí ze schodů, poruchami rovnováhy a pády vedoucími ke zlomeninám [5]. Ženy ztrácejí v průměru 1 kg a muži 2 kg svalové hmoty za každou dekádu života.

Nedostatek vitamínu D vede ke snížení svalové síly (u m. quadriceps až 4krát) a ke snížení nervosvalové koordinace [6]. **Vitamin D₃ působí na diferenciaci mezenchymální kmenové buňky na myoblasty, na proliferaci myoblastů a diferenciaci myoblastu do myocytů. Má rovněž vliv na hladinu intracelulárního kalcia a složení hladiny kontraktilních bílkovin v svalových buňkách. Zvýšením hodnot kalcidiolu nad 30 ng/ml se výrazně zlepší rychlost chůze a svalová síla [7].**

Hlavní cestou resorpce kalcia a vitamínu D je **zaživací trakt**. Normální množství vitamínu D potřebné v dietě pro dospělé jako profylaktická dávka je přibližně 800 IU za den [8]. Naši staří spoluobčané, kteří se málo sluní, mají sníženou tvorbu vitamínu D jak kůží, tak zaživacím traktem a mohou mít sklon k hypokalcemii. Hypokalcemie pak vede k mírnému zvýšení hladiny parathormonu a jeho účinek na kost vede ke zvýšenému riziku lomivosti kosti [9]. Hladina cirkulujícího kalcidiolu je spolehlivým ukazatelem deplece vitamínu D v těle. V stáří dochází také k výrazně snížené resorpci vitamínu D zaživacím traktem.

Sarkopenie

Procesy úbytku svalové a kostní hmoty jsou velmi úzce propojeny na mnoha úrovních a již staří klinici si všimli, že proces stárnutí začíná nejprve úbytkem svalové hmoty, a teprve pak následuje úbytek kostní tkáně. **Výskyt sarkopenie** se udává přibližně u 5–13 % osob ve věku mezi 60–70 roky a u 10–50 % osob ve věku nad 80 let. Sarkopenie je definována jako redukovaná svalová hmota spojená se snížením svalové síly vedoucím ke snížení fyzické aktivity [10]. U osteoporózy je to dysbalance mezi resorpcí a formací, u sarkopenie je to dysbalance mezi syntézou a degradací svalů. Sarkopenie i osteoporóza jsou procesy spojené se stárnutím podmíněným úbytkem hmoty a kvality kosti s velmi podobnými etiologickými momenty a velmi podobnou patogenezi. Společné mají i zdravotní následky – zvýšené riziko pádů a zlomenin [11]. Je zde i vazba na úrovni systémových působků – hormonů a cytokinů, které se společně podílejí na obou procesech – je to jistě i vazba genetická. Hovoří se proto o „dialogu“ mezi svaly a kostmi (cross-talk between muscle and bone). Při analýzách souborů geriatrických pacientů se ukazuje, že naprostá většina z nich trpí jak sarkopenií, tak současně osteoporózou, někdy se proto hovoří o „**sarkoporóze**“.

Příčinou sarkopenie je jednak stárnutí, jednak omezení pohyblivosti, fyzická inaktivita, přidružené choroby nebo poruchy nutriční.

Lékaři v klinické praxi musí opustit dosud zažitý „osteocentrický“ přístup ke svým geriatrickým pacientům. Geriatrický pacient je typický zhoršováním stavu neuro-muskulo-skeletálního systému a vyžaduje komplexní péči. Naši pacienti přicházející pro podezření na osteoporózu nemohou být vyšetřováni a léčeni jen pro osteoporózu, ale je nutné vzít v úvahu všechny přidružené faktory staří. K základním geriatrickým syndromům patří tzv. frailty syndrom (FS). Jeho principem je **kumulace deficitů spojených se stárnutím**, která vede ke snížení schopnosti odpovídat na zevní stresory a ke snížení schopnosti udržovat systémovou homeostázu. Snížení tělesné aktivity vede k prohloubení sarkopenie, poklesu svalové síly, snížení tolerance na cvičení, zvýšení rizika pádů, ke zvýšení možnosti přibírání na váze, snížení inzulínové senzitivity a ke ztrátě kostního minerálu. U starších spoluobčanů, zvláště pokud se málo pohybují, se zvyšuje aktivita sklerostinu a snižuje se tím kostní novotvorba.

V průběhu stárnutí působí na kost nepříznivě i pokles produkce kostních anabolických peptidů (jako jsou růstový hormon, inzulin a inzulinu podobný růstový faktor I) a nadledvinových steroidů (jako jsou dehydroepiandrosteron a androstendion). Vysoká hladina sklerostinu vede k apoptóze osteoblastů a snížení kostní novotvorby.

Důležitým faktorem negativně ovlivňujícím kostní hmotu je imobilizace, a to i krátkodobá: v důsledku nedostatečné stimulace kostních **mechanoreceptorů** převažuje osteoresorpce nad formací. U starého člověka je kloubní aparát často také postižen degenerativním onemocněním, takže se zhoršuje pohyblivost, výrazně se omezuje chůze a prodlužuje se doba imobilizace. To představuje významný rizikový faktor pro rozvoj osteoporózy.

Velmi zajímavý je vztah mezi **cirkulací** a kostním metabolismem. Ischemie způsobená ligaturou femorální arterie u králíků vedla k vytvoření tenčí kortikální kosti a ke snížení mechanické odolnosti kosti [12]. Laroche našel arteriosklerotické změny v interoseálních arteriích, které byly velice podobné změnám v arteriích koronárních. Do kosti směřuje kolem 5 % srdečního výdeje. Velikost a tvar dokončeného haverského systému závisí na velikosti a tvaru resorpční dutiny vytvořené osteoklasty. Limitujícím faktorem pro resorpční aktivitu v centrifugálním směru je velmi pravděpodobně požadavek nejméně vzdálených buněk na dostatečný přívod kyslíku a aminokyselin a také možnost odstranění zbytků resorpce. Z hlediska kostních buněk a jejich metabolické aktivity je velmi důležitá otázka regionálního průtoku [13]. U žen s kompresivními frakturami obratlových těl byl vyšší výskyt ischemické choroby srdeční nebo ischemické

choroby dolních končetin. Se stoupajícím věkem nemocných přibývá kalcifikace aterosklerotických plátů. Vyšší počet aterosklerotických plátů v oblouku aorty byl na RTG-snímcích viditelný rovněž u žen s kompresivními frakturami.

Diagnostika

Stupeň úbytku kostní hmoty se hodnotí **stanovením denzity kostního minerálu (BMD – Bone Mineral Density)** v bederní páteři, v celkovém proximálním femuru, v krčku femuru a případně v distálním radiu **metodou dvouenergií rentgenové kostní denzitometrie (DXA – Dual energy X-ray Absorptiometry)**. Užití dvou energií záření umožňuje korigovat vliv měkkých tkání.

Hodnoty BMD se normalizují vyjádřením, o kolik směrodatných odchylek je naměřená hodnota BMD odlišná od průměru BMD u populace mladých dospělých žen. Směrodatná odchylka se pak označuje jako **T-skóre**. Druhou možností je vztáhnout naměřenou hodnotu BMD k průměru BMD u osob stejně starých jako pacient (**Z-skóre**). Pacient se pak dozví, o kolik směrodatných odchylek se jeho hodnota BMD liší od normy pro jeho věk. U dětí a u dospělých osob mladších 50 let se má hodnocení stavu skeletu vyšetřené DXA interpretovat pomocí Z-skóre. U nemocných ve věku nad 50 let je prováděna denzitometrie, tedy vyšetření obsahu minerálů v měřených kostech: hodnocení podle T-skóre dle osteologických guidelines prokazuje úbytek obsahu kostního minerálu do pásma osteoporózy [14]. Zde se skrývá určitá nesrovnalost, protože pacientky ve věku nad 70 let hodnocené v souladu s guidelines podle T-skóre samozřejmě mají BMD v pásmu osteoporózy. Proto je nutné připomenout, že DEXA je jen pomocná vyšetřovací metoda a o terapii rozhoduje vedle BMD rovněž celá řada dalších ukazatelů.

Pro klinickou praxi je přínosnější a lépe dostupné vyjádření pravděpodobnosti zlomeniny u daného pacienta pomocí BMD a klinicky dostupných faktorů rizika zlomenin, nezávislých na BMD a poskytujících nepřímou informaci o kvalitě kosti. Nejširšího použití a doporučení světových odborných společností dosáhl **elektronický nástroj FRAX**, který hodnotí ověřené klinické faktory rizika zlomenin buď současně s informací o BMD proximálního femuru, anebo bez této informace [15]. Protože výpočet zohledňuje také střední délku života v dané zemi, stanovuje se nikoli riziko, ale pravděpodobnost, že daný pacient prodělá během dalších 10 let některou z hlavních osteoporotických zlomenin (distálního předloktí, humeru, proximálního femuru, obratle). FRAX určuje pravděpodobnost, že během dalších 10 let dojde ke zlomenině krčku kosti stehenní nebo těla obratle.

Algoritmus FRAX vychází z incidence daného typu zlomeniny u žen nebo mužů v závislosti na věku v dané zemi nebo geografické oblasti (populační riziko). Vedle BMD je nejvýznamnějším faktorem rizika zlomenin věk. Současně s ním se v algoritmu FRAX zohledňují ověřené další individuální klinické faktory rizika zlomenin, tedy údaje o výšce a hmotnosti, genetické dispozici (informace o prodělané zlomenině a o zlomenině v oblasti kyčle u některého z rodičů), údaje z osobní anamnézy vyšetřované osoby o zlomenině prodělané po 50. roce věku a údaje o léčbě glukokortikoidy v denní dávce vyšší než 5 mg po dobu alespoň 3 měsíců. RTG-snímek umožňuje posoudit nejen **tvar a rozměry** vyšetřované kosti, nýbrž i **změny ve struktuře** kosti, které charakterizují jednotlivé patologické stavy, a tím i diferenciací diagnostickou rozvahu. Velice často mají osteoporózu nemocní s těžkou skoliózou. Příčinu neznáme, domníváme se, že se jedná o spojitost mezi abnormalitou složení pojiva a vznikem poruch statiky a dynamiky páteře.

Velice důležitý pro další osud kostního metabolismu je tzv. vrchol kostní hmoty, již každý jedinec do 25 až 30 let věku buduje [16]. Tento vrchol kostní hmoty je ze 70 % dán geneticky, proto je při vyšetření nemocných nutné vždy zjistit rodinnou anamnézu. Na zbývajících 30 % se pak podílí způsob života v mládí, tj. kouření, drogy, strava, pohyb.

Léčba

K léčbě osteoporózy ve stáří je třeba přistupovat uvážlivě, a to s ohledem na rizikové faktory provázející vyšší věk a stařeckou fragilitu. Ke zhodnocení funkčního stavu seniora a posouzení jeho rezerv by mělo sloužit celkové geriatrické vyšetření. Zjištění tzv. geriatrického syndromu umožní zhodnotit toleranci léčby a predikovat její výsledek a předpokládanou dobu přežití, aby bylo možno zvolit odpovídající terapii zajišťující adekvátní kvalitu života vzhledem k věku a klesajícím ledvinám a jaterním funkcím.

V současné době jsou pro léčbu osteoporózy k dispozici léky antiresorpční nebo osteoanabolické, vitamin D, strava bohatá na kalcium, rehabilitace a cvičení.

Léčba senilní osteoporózy musí být zaměřena na kontrolu zvýšené aktivity příštítých tělísek podáváním vitaminu D a kalcia. Vitamin D₃ podáváme jednou týdně 14–20 µg/den, nebo injekčně cholekalCIFEROL – vitamin D₂ v dávce 300 000 IU i. m. 1krát za měsíc. Vitamin D₃ je 4krát silnější než vitamin D₂ [17]. **Základní léky pro léčbu senilní osteoporózy jsou kalcium a vitamin D.** Hlavní účinek vitaminu D je resorpce kalcia střevem tvorbou aktivního kalcium vázajícího proteinu. Při nedostatku vitaminu D samozřejmě klesá hladina kalcia v plazmě a kalcium se musí uvolňovat z kosti. Podle celé řady klinických studií podávání vita-

minu D snižuje riziko zlomenin. Tedy věk, tmavá kůže, ochranné opalovací krémy, znečištěné ovzduší, mraky a tmavé obleky redukuje tvorbu vitamínu D.

Ve stravě není vitamín D častý. Hlavním zdrojem vitamínu D jsou tukem bohaté ryby, jako je makrela, nebo losos, a rybí oleje. **Optimální množství vitamínu D₃ je více než 800 IU denně.** Pro optimální svalovou sílu u aktivních, ale i inaktivních ambulantních pacientů je nutné dosáhnout hladiny kalcidiolu (25-OH-D3) alespoň 50 nmol/l, tj. 20 ng/ml [18].

Aktivní metabolity vitamínu D jsou léky s prokázaným účinkem na snížení rizika pádů u starších osob se zhoršenými funkcemi ledvin.

Optimální množství kalcia je 800 mg denně (podle některých prací je možné podávat až 1 000 mg kalcia denně).

Vlivem **vstřebaného kalcia** a následně kalcemie je utlumena sekrece PTH příštítními tělisky a dochází k vyplavení endogenního kalcitoninu. Z klinické zkušenosti je lepší rozdělit podávání kalcia na několik denních dávek než užít tablety kalcia najednou. Denní dávka rozložená do menších dávek udržuje lépe hladinu kalcia v krvi, a tím potlačení sekrece PTH příštítními tělisky. Běžná strava bez mléčných výrobků obsahuje kolem 400–500 mg kalcia za den. Doporučovaná denní dávka kalcia je otázkou diskuse a v různých zemích se liší. U většiny pacientů je příjem kalcia bezpečný až do dávky 1 500 až 2 000 mg na den. S věkem klesá příjem kalcia, ale především se zhoršuje jeho vstřebávání.

Riziko podávání kalcia je zanedbatelné a kalcium je kontraindikováno u nemocných se zvýšenou střevní absorpcí kalcia, například u hyperkalcirické nefrolitiázy nebo sarkoidózy a u hypervitaminózy D.

Vyšší dávky kalciových preparátů (1 200 mg/den) při příjmu 900 mg/den z potravy mohou způsobit zácpu. Jako prevenci je třeba především upravit dávku podávanou jako preparát, zvýšit podávání ovocných šťáv a vody a snažit se podávat spíše kalcium citrát.

Neuzavřená je diskuse na téma kalcium a kardiovaskulární riziko. Dosud nebylo zjištěno zvýšené kardiovaskulární riziko při běžném a dlouhodobém příjmu kalcia z potravy (mléčné výrobky).

U starších nemocných se sníženou sekrecí žaludeční šťávy však může dojít ke snížení vstřebatelnosti kalcia. Rovněž u nemocných užívajících blokátory protonové pumpy nebo blokátory H₂-receptoru je porušená resorpce kalcia karbonika střevem. U některých těžkých osteoporóz s algickým syndromem se velmi osvědčila intravenózní léčba – podávání 5 ampulí 10% calcium gluconicum s 1 ampulí quajacuranu nebo tramalu (pomalu kapat). Podáváme až 10 takových infuzí. Kombinované podávání kalcia 1 200 mg denně s fyziologickou dávkou vitamínu D₃ významně snižuje u seniorů starších 75 let

výskyt nonvertebrálních zlomenin včetně zlomeniny proximální kosti stehenní a výrazně ovlivňuje algický syndrom [19,20].

Máme rovněž možnost podávat preparát obsahující složku jak anorganickou (hydroxyapatit), tak organickou (osein). Podobný je preparát připravený ze slepičích skořápek. Výše uvedené léky spolu s odbornou rehabilitací, cvičením, masážemi a iontoforézou jsou základními léky pro senilní osteoporózu.

Bez dostatku vápníku a vitamínu D nelze spoléhat na léčebný efekt prakticky žádné medikamentózní terapie a aktivní spoluúčast pacienta je nezbytná [21].

Nesmírně důležitá je rovněž správná strava s **dostatkem bílkovin**. Lidé s pozitivní bílkovinou bilancí se podstatně lépe hojí po operacích, jako je náhrada kyčelních kloubů. Vysoký příjem soli zvyšuje kalciiu stejně jako nadbytečný příjem bílkovin. Slaná dieta bohatá na živočišné bílkoviny může zvyšovat nároky nemocného na příjem kalcia. Příznivý vliv rehabilitace a cvičení se zatěžováním kosti se vysvětluje drážděním kostních buněk, které jsou zodpovědné za tvorbu kostní hmoty, a to elektrickými proudy vznikajícími namáháním kostních krystalků. Tyto krystalky jsou ohýbány a natahovány tlakem a tahem svalstva při cvičení. Dalším příznivým jevem při cvičení je přestavba kostních trámčů do směru největšího zatížení. U starších nemocných vznikají zvláště v okolí osteoporotické kosti postižené mikrofrakturami svalová stažení, která působí algický syndrom. Účelem cvičení je proto uvolnit bolestivá svalová stažení a zbavit tak nemocného bolesti. Průřezové a prospektivní studie dokazují, že fyzická aktivita je spojena s vyšším množstvím kostní hmoty. Nesmírně důležitá je prevence pádů. Alespoň krát za rok upadne 30 % jedinců starších 65 let, resp. 50 % starších 80 let. Ze všech zlomenin proximálního femuru je 90 % způsobeno pádem. Je nutné kontrolovat faktory, které k pádům vedou. Jedná se o poruchu chůze a stability (artropatie, periferní neuropatie, narušení zrakového nebo vestibulárního aparátu), posturální hypotenze (léčba hypertenze diuretiky), arytmie a podávání hypnotik, sedativ, anxiolytik a antidepresiv.

Cvičení a prevence pádů zlepšuje kvalitu života, zlepšuje svalovou sílu a rovnováhu a redukuje riziko zlomeniny krčku kosti stehenní.

Chůze snižuje riziko zlomeniny krčku kosti stehenní. Chůze 4 hodiny týdně redukuje zlomeninu krčku kosti stehenní o 41 % (studie na 61 200 ženách) [22].

Snížená fyzická aktivita vede k **sarkopenii**, dochází k poklesu svalové síly, snížení tolerance na cvičení, zvýšení tělesné hmotnosti, ke ztrátě **tělesné hybnosti a zvýšení rizika pádu. To vše je spojeno s bolestí zad a spondylartrózou.**

U senilní osteoporózy, zvláště nyní po studii WHI, nedoporučujeme podávat hormonální terapii. U starých

žen dochází k bolestem v atrofické mléčné žláze, proliferaci atrofické děložní sliznice s krvácením, zvyšuje se riziko ischemické choroby srdeční, flebotrombózy, hypertenze a centrální mozkové příhody. **Rovněž podávání selektivních blokátů estrogenových receptorů působících na kost antiresorpčně nemá u senilní osteoporózy své opodstatnění. Jedná se o léky, u nichž nebyla provedena žádná studie na senilní osteoporózu.**

U senilní osteoporózy u žen se osvědčuje podávání anabolik v rozumné dávce. Výrazným způsobem posilují svalový korzet axiálního skeletu a jejich androgenní složka má i příznivý účinek na osteoblasty. Nezanedbatelný není ani jejich účinek euforizující. Bohužel, v současné době nejsou na našem trhu dostupné.

Antiresorpční léky pro nízkoobratovou osteoporózu obsahující bisfosfonáty, jako je alendronát, risedronát, ibandronát, zoledronát a pamidronát inhibují enzymy v mevalonátové metabolické cestě. Aminobisfosfonáty blokují tvorbu prenylovaných proteinů, brání přichycení osteoklastů na kostní povrch a indukují apoptózu osteoklastů. Při léčení aminobisfosfonáty i denosumabem je utlumen zhoršování mikroarchitektury trámčité i kortikální kosti s věkem. U našich pacientek jsme neprokázali zvýšenou osteoresorpci (CTx), která by byla vhodná pro léčení antiresorpčními léky. Nebyl prokázán pozitivní, ale ani negativní účinek bisfosfonátů **na osteoblasty**. Všechny dostupné bisfosfonáty byly zkoušeny v jediné léčebné dávce bez ohledu na věk, pohlaví, tělesnou hmotnost a především na vstupní úroveň remodelace skeletu [23]. Studií na populaci vysoce rizikových osob kolem 80. roku věku je nesmírně málo. Metaanalýzu této terapeutické situace provedla australská skupina v roce 2009 – analyzována byla data z let 1996–2007. Z 242 splňovalo kritéria pouze 6 publikací. S ohledem na nonvertebrální zlomeniny nesnižoval po 1 roce a po 3 letech alendronát, ani risedronát [24]. Redukce zlomeniny kyčelního kloubu jsou méně přesvědčivé po antiresorpční terapii u 70–85 žen [25].

V poslední době se popisuje mírný chronický zánět jako příčina senilní osteoporózy. Sérové hodnoty vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu jsou zvýšeny. Stárnutí je spojováno s poruchami imunity, jež dále působí chronický subklinický zánět [26].

Je nutné si rovněž uvědomit, že neexistuje přímý vztah mezi kostní denzitou a pravděpodobností výskytu zlomeniny, tj. pevnosti a strukturou kosti. Velice důležitý faktor před zahájením léčby je schopnost nemocného komunikovat a dodržovat předepsanou léčbu. Jedná se o drahé léky a při nízké spolehlivosti užívání těchto léků jde o mrhání penězi. Je možné na základě studie FLEX s alendronátem a HORIZON s zoledronátem [27] ukázat již známou skutečnost, že oba bisfosfonáty sni-

žují riziko vertebrálních zlomenin, ale nebylo zde prokázáno snížení rizika nonvertebrálních zlomenin. Zlomenina krčku kosti stehenní u seniora znamená, že až 20 % takto postižených nemocných umírá.

Vedle výše uvedených léků je nutná **pravidelná a účinná rehabilitace**, posilování svaloviny dolních končetin, stoje a chůze. Je nutné, aby naši staří spoluobčané byli dostatečně informováni o nástrahách v bytě, které vedou k možnému pádu, především v koupelně a na záchodě. Je třeba si uvědomit, že 80letá nemocná nebo nemocný jsou po pádu na zem vysoce náchylní ke zlomenině, a to i když jsou léčeni [28]. Možnost vzniku zlomeniny paže, předloktí, krčku kosti stehenní nebo obratlového těla se zvyšuje od 45 let do 85 let u žen 8krát a u mužů 5krát. Bolesti vyvolané jak osteoporózou, tak i degenerativními změnami páteře nebo nosných kloubů je nutné tlumit rozumnou analgetickou terapií, která by měla být dostatečná, ale neměla by nemocné omezovat v pohybu a orientaci.

Závěr

Závěrem je možné shrnout, že v řadě případů úbytek minerálů v kostech starších žen je v rámci procesu stárnutí, a tedy není třeba podávat drahé antiresorpční léky, ale především je důležitá suplementace kalcia, vitamínu D, správná strava, rehabilitační péče a dostatek lidského porozumění.

Literatura

1. Broulík P. Osteoporóza a její léčba. Maxdorf: Praha 2007. ISBN 978-80-7345-134-9.
2. Woods GN, Ewing SK, Sigurdsson S et al. Greater Bone Marrow Adiposity Predicts Bone Loss in Older Women. *J Bone Miner Res* 2020; 35(2): 326–332. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3895>>.
3. Demontiero O, Vidal C, Duque G. Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; 4(2): 61–76. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1759720X11430858>>.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 2011; 96(7): 1911–1930. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>>.
5. Remelli F, Vitali A, Zurlo A et al. *Nutrients* 2019; 11(12): 2861. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu11122861>>.
6. Pfeifer M, Begerow B, Minne H et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009; 20(2): 315–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-008-0662-7>>.
7. Falchetti A, Rossi A, Cosso R et al. Vitamin D and Bone Health. *Food and Nutrition Sciences* 2016; 7(11): 1033–1051. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4236/fns.2016.711100>>.
8. Ferrari HA, Willett WC, Oray EJ et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirement for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367(1): 40–78. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1109617>>.
9. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau R et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and clinical fracture risk in a multiethnic cohort of women: The Women's Health Initiative (WHI). *J Bone Miner Res* 2011; 26(10): 2378–2388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.449>>.

10. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39(4): 412–423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afq034>>.
11. Novotny SA, Warren GL, Hamrick MW et al. Aging and the Muscle-bone Relationship. *Physiology (Bethesda)* 2015; 30(1): 8–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00033.2014>>.
12. Laroche M, Ludor I, Thiechart M et al. Study of the intraosseous vessels of the femoral head in patients with fractures of the femoral neck or osteoarthritis of the hip. *Osteoporos Int* 1995; 5(4): 213–217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01774009>>.
13. Broulík P, Kragstrup J, Mosekilde L et al. Osteon cross-sectional size in the iliac crest: variation in normals and patients with osteoporosis, hyperparathyroidism, acromegaly, hypothyroidism and treated epilepsy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*. 1982; 90(5): 339–344.
14. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP et al. Executive Summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position. *J Clin Densitom* 2013; 16(4): 455–466. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.004>>.
15. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC et al. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporosis* 2018; 13(1): 118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-018-0510-0>>.
16. Gordon CM, Zemel BS, Wren TA et al. The Determinants of peak bone mass. *J Pediatr* 2017; 180: 261–269. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.056>>.
17. Dawson Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005; 16(7): 713–716. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-005-1867-7>>.
18. Hin H, Tomson J, Newman C et al. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people. BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporosis Int* 2017; 28(3): 841–851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3833-y>>.
19. Francis RM. Calcium, vitamin D and involutional osteoporosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9(1): 13–17. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.mco.0000196140.95916.3a>>.
20. Rizzoli R, Boone S, Brandi ML et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 2013; 29(4): 305–313. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.766162>>.
21. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 374(3): 254–262. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1513724>>.
22. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288(18): 2300–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.18.2300>>.
23. Boonen S, Dejaeger E, Vanderschueren D et al. Osteoporosis and osteoporotic fracture occurrence and prevention in the elderly: a geriatric perspective. *Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(5): 765–785. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2008.07.002>>.
24. Rizzoli R, Bruyere O, Cannata-Andia JB et al. Management of osteoporosis in the elderly. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(10): 2373–2387. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007990903169262>>.
25. Vandenbroucke A, Luyten EP, Flamaing J et al. Pharmacological treatment of osteoporosis in oldest. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1065–1077. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S131023>>.
26. Lencel P, Magne D. Inflammaging: the driving force in osteoporosis? *Med Hypothesis* 2011; 76(3): 317–321. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2010.09.023>>.
27. Black DM, Delmas PD et al. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18): 1809–1822. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067312>>.
28. Kannus P, Sievanen H, Palvanen M et al. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet* 2004; 366(9500): 1885–1893. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67604-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67604-0)>.

Exostóza proximálneho femuru – benígny nádor, „malígna“ lokalita: kazuistika

Exostosis of proximal femur – benign tumor, “malign” location: a case report

Pavol Rendek¹, Milan Kokavec¹, Petr Chládek²

¹Ortopedická klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

²Ortopedické oddělení, Vršovická Zdravotní, a.s., Praha

✉ **MUDr. Pavol Rendek** | rendek.ortopedia@gmail.com | www.nudch.eu

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 12. 1. 2023

Accepted | Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii 25. 1. 2023

Abstrakt

Osteokartilaginózna exostóza alebo osteochondróm, je benígny kostný nádor lokalizovaný v okolí rastovej chrupavky. Je to najčastejšie sa vyskytujúci kostný tumor, tvorí 20–50 % všetkých benígnych kostných afekcií. Jeho radiografické zobrazenie je veľmi charakteristické – väčšinou sa jedná o stopkatý útvar zakončený chrupavčitou čiapočkou. Osteochondrómy môžu byť solitárne, alebo mnohopočetné – hovoríme o exostózovej chorobe. Jedná sa o histologicky benígnu afekciu, ktorá sa klinicky manifestuje bolesťou, rezistenciou a obmedzenou hybnosťou. „Malígna“ však môže byť svojou lokalizáciou. Histologická malignizácia buniek útvaru je vzácná, dochádza k nej len v 1 % prípadov. V práci publikujeme prípad 15-ročného chlapca s exostózou proximálneho femuru s výrazným ischiofemorálnym impingement syndrómom. Po histologizácii a parciálnej resekcii bol ošetrený prístupom SHD (Surgical Hip Dislocation), ktorý umožňuje pomocou luxácie kĺbu ošetriť postihnutý proximálny femur bez porušenia nutritívnych ciev. Po radikálnej resekcii je pacient v sledovaní 4 roky s klinicky aj roentgenologicky výborným výsledkom.

Kľúčové slová: exostóza – osteochondróm – proximálny femur – riadená luxácia bedra

Abstract

Osteocartilaginous exostosis, also called osteochondroma, is a benign bone tumor for most localized near the epiphyseal plate. It is the most common bone tumor, representing about 20–50 % of all benign bone tumors. Its radiological image is very typical – it is most often a pediculate formation with a cartilaginous cap. Osteochondromas can be solitary, cases of multiple occurrence are called hereditary multiple enchondromatosis (HME). Histologically it is categorized as a benign affection, clinically presenting with pain, a local palpable mass and restriction of movement. Histological malignization of the tumor is rare, reported in 1 % of cases. In the tumor can however be considered malignant in cases of adverse localization. In this article we present the case of a 15-year-old boy with an exostosis of the proximal femur with a prominent ischiofemoral impingement syndrome. After a biopsy and a partial resection, the tumor was treated via the surgical hip dislocation technique, which allows access to the femoral head without compromising its nutritional blood vessels. After a radical resection, the patient has been monitored for 4 years and his clinical and radiological condition is satisfactory.

Key words: exostosis – osteochondroma – proximal femur – surgical hip dislocation

Úvod

Osteochondróm je benígny kostný nádor lokalizovaný v okolí rastovej chrupavky. Je to najčastejšie sa vysky-

tujúci kostný tumor, tvorí 20–50 % všetkých benígnych kostných afekcií [1]. Ide skôr o vývojovú abnormalitu rastovej zóny ako o pravú neoplazmu. Vzniká separáciou

fragmentu rastovej chrupavky, ktorá následne rastie centrifugálne od kosti [2]. Rast sa zastavuje dosiahnutím skeletálnej maturity jedinca. Osteochondrómy môžu byť solitárne, alebo mnohopočetné – hovoríme o mnohopočetnej exostózovej chorobe.

Klinicky sa manifestuje symptómami spojenými s nárastom objemu exostózy. Je to hlavne zväčšujúca sa rezistencia, môže sa objaviť bolesť a obmedzenie hybnosti v prípade, že smeruje k svalom alebo kĺbom [3].

Jeho radiologické zobrazenie je preň patognomické. Ide o výrastok z kosti s neporušenou kontinuitou spongiózy a kortiky z príľahlej kosti. Na jeho distálnom konci sa nachádza chrupavčitá čiapočka tvorená hyalínou chrupavkou [4].

Histologicky je osteochondróm benígny tumor tvorený chrupavčítymi a kostnými bunkami bez atypií, ohraničený od zdravého tkaniva. Makroskopicky ho tvorí kostená báza zakončená chrupavčitou lesklou a hladkou čiapočkou s guľovitým alebo veľkým a rozbrázdzeným povrchom karfiolovitého vzhľadu. Veľkosť je variabilná, väč-

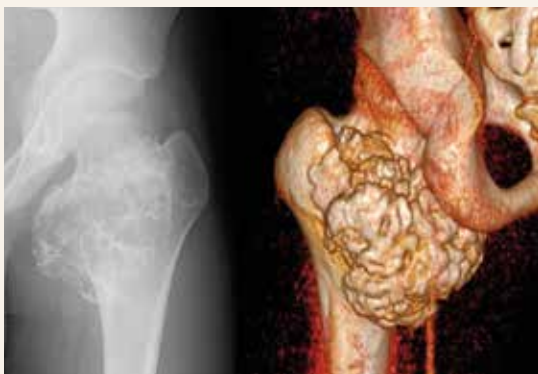
šinou medzi 1–10 cm. Maligna transformácia je vzácna [5].

Chirurgická ablácia (radikálna resekcia a histologizácia) exostózy predstavuje definitívne terapeutické riešenie. Uvádžajú sa 2 % lokálnych recidív, dochádza k nim však hlavne pre nedostatočnú radikalitu pri primárnom ošetrení [6].

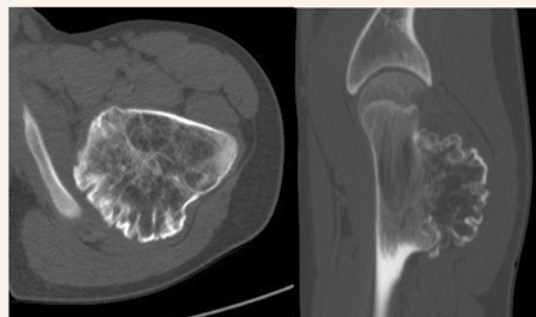
Kazuistika

14-ročný chlapec bol odoslaný na ortopedickú ambulanciu pre obmedzenie hybnosti spojené s bolesťou ľavého bedra a ingvíny počas posledných 5 mesiacov. Flexia v bedre bola do 85 stupňov, rotácie len naznačené, spravidzané bolesťou. RTG-výšetrenie ukázalo masívny proces lokalizovaný dorzo-mediálne v oblasti krčku ľavého femuru. Bolo indikované CT-angio vyšetrenie s podaním kontrastnej látky, pri ktorom sa zobrazila karfiolovitá exostóza, artéria circumflexa femoris medialis mala zrejme translezionálny priebeh, jednoznačne boli prítomné známky ischiofemorálneho impingement syndrómu (obr. 1, obr. 2).

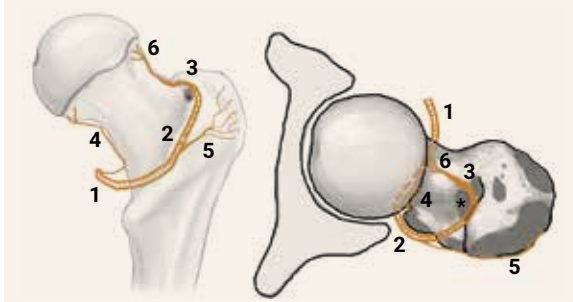
Obr. 1 | RTG – masívny proces lokalizovaný v oblasti krčku ľavého femuru (obr. 1.1). CT-3D-výšetrenie so zobrazením ciev (obr. 1.2)



Obr. 2 | CT – transverzálny rez s potvrdením ischiofemorálneho syndrómu (obr. 2.1). CT – sagitálny rez zobrazujúci dorzálnu propagáciu tumoru (obr. 2.2)

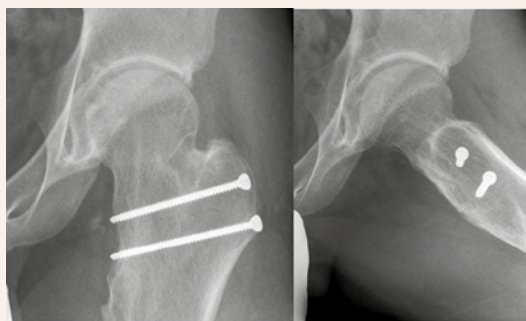


Obr. 3 | Schematické znázornenie priebehu MFCA. Pohľad na pravý proximálny femur zhora (obr. 3.1). Pohľad na pravý proximálny femur zozadu (obr. 3.2)



1 – tranzverzálny segment 2 – ascendentný segment 3 – hlboký segment 4 – mediálna retinakulárna artéria 5 – trochanterická vetva 6 – laterálna retinakulárna artéria * – úpon m. obturator externus

Obr. 4 | AP-RTG-sníмка 3 mesiace po resekcii (obr. 4.1). Axiálna RTG-sníмка po resekcii (obr. 4.2)



Bioptické vyšetrenie s parciálnou resekciou ventrálnej časti procesu verifikovalo diagnózu osteochondrómu.

Následne bolo indikované operačné ošetrenie nálezu pomocou štandardného SHD (Surgical Hip Dislocation) prístupu s osteotómiou veľkého trochantéru za šetrenia nutritívnych ciev. Po luxácii bedra nachádzame na hlave stehennej kosti aj v acetabule chrupavku dobrej kvality bez výraznejších defektov. Obrovský osteochondróm resekujeme po častiach s ohľadom na priebeh terminálnych vetiev arteria circumflexa femoris medialis (obr. 3).

Pacient absolvoval rehabilitáciu s obmedzením aktívnej abdukcie 6 týždňov pooperačne. Po 8 mesiacoch sme realizovali extrakciu skrutiek fixujúcich veľký trochantér. Po 12 mesiacoch od operácie je pacient klinicky chodiaci bez ťažkostí, flektuje bedro cez 120 stupňov, má symetrické rotácie okolo 30 stupňov. Roentgenologicky je bez známok bionekrózy hlavy stehennej kosti, AP (antero-posteriorná) RTG-sníмка zobrazuje v mediálnej časti krčku úmyselne ponechané minimálne reziduum bázy exostózy kvôli šetreniu nutritívnych ciev peroperačne (obr. 4).

Diskusia

Vzhľadom na nepriaznivú lokalitu benígnej lézie by mala byť operačná liečba sústredená do centier so skúsenosťou v citlivom operačnom prístupe k bedrovému kĺbu.

Špecifikum ošetrenia hlavy a krčku stehennej kosti je nutnosť zachovania cievneho zásobenia pri ošetrení. Nutritívne cievny sú terminálnymi vetvami a. circumflexa femoris medialis, ktorá vystupuje kraniálne za šlachou m. obturator externus, preniká kĺbnym puzdrom a cez Weitbrechtové retinakulá sa subkapitálne vnára do skeletu. Prístup riadenej luxácie bedrového kĺbu poskytuje vizualizáciu a možnosť zachovania ciev. Okrem toho výborne zachováva funkčnosť bedrového kĺbu vďaka ponechaniu intaktnej vasto-gluteálnej manžety.

Aj napriek starostlivému ošetreniu miesta procesu môže dôjsť pri tumore takého rozsahu k poškodeniu

nutritívnych ciev. V našom prípade neboli peroperačne cievny (okrem Weitbrechtových retinakul) dobre vizualizované a riadili sme sa skôr anatomickými znalosťami priebehu.

V literatúre je popísaný osteochondróm krčku stehennej kosti a jeho ošetrenie len výnimočne, buď v kazuistikách alebo malých súboroch. Ukazuje sa, že ideálnym prístupom k ošetreniu lézií tohto typu je riadená luxácia bedra [7].

Záver

V prípade chirurgickej resekcii benígnych expanzívnych procesov v okolí bedrového kĺbu je nevyhnutné vziať do úvahy priebeh okolitých anatomických štruktúr. Zvlášť dôležité je zachovanie nutritívnych ciev. Pri ich narušení dochádza k ireverzibilnému poškodeniu hlavy stehennej kosti – osteonekróze, ktorá predstavuje fatálne ochorenie bedra zmysluplne liečiteľné len implantáciou endoprotézy. Lokálne ošetrenie preto musí byť veľmi starostlivé, ideálny prístup k vizualizácii bedra predstavuje riadená luxácia bedra.

Literatúra

1. Scarborough MT, Moreau G. Benign cartilage tumors. *Orthop Clin North Am* 1996; 27(3): 583–589.
2. Wang SK, Park BM. Induction of osteochondromas by periosteal resection. *Orthopedics* 1991; 14(7): 809–812. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3928/0147-7447-19910701-16>>.
3. Karasick D, Schweitzer ME, Eschelman DJ. Symptomatic osteochondromas: imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(6): 1507–1512. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.168.6.9168715>>.
4. De Beuckeleer LH, De Schepper AM, Ramon F. Magnetic resonance imaging of cartilaginous tumors: is it useful or necessary? *Skeletal Radiol* 1996; 25(2): 137–141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s002560050050>>.
5. Murphey MD, Choi J, Kransdorf MJ et al. Imaging of osteochondroma: Variants and complications with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000; 20(5): 1407–1434. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.20.5.g00se171407>>.
6. Humbert ET, Mehlman C, Crawford AH. Two cases of osteochondroma recurrence after resection. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*; 2001; 30(1): 62–64.
7. Siebenrock KA, Ganz R. Osteochondroma of the femoral neck. *Clin Orthop Relat Res* 2002; (394): 211–218. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00003086-200201000-00025>>.

Sterile Inflammation after Radiofrequency Ablation of Osteoid Osteoma: A Case Report

Sterilní zánět po radiofrekvenční ablaci osteoidního osteomu

John Christian Parsaoran Butarbutar¹, Made Widhia Laksamana Putra¹, Elson¹, Earlene Tasya Suginawan¹, Tommy Mandagi², Alexander Samuel Partogi³, Rusli Muljadi⁴

¹Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Universitas Pelita Harapan, Siloam Hospitals Lippo Village, Tangerang, Indonesia

²Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, Medan, Sumatra Utara, Indonesia

³Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Universitas Pelita Harapan, Siloam Hospitals Lippo Village, Tangerang, Indonesia

⁴Department of Radiology, Faculty of Medicine, Universitas Pelita Harapan, Siloam Hospitals Lippo Village, Tangerang, Indonesia

✉ dr. John Christian Parsaoran Butarbutar, M.D. | john.butarbutar@lecturer.uph.edu | www.uph.edu

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 8. 1. 2023

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 3. 2. 2023

Abstract

Introduction: Osteoid osteoma is a benign bone tumor with the classical characteristic of pain that subsides significantly with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. When conservative therapy fails, a surgical approach is then recommended. Radiofrequency ablation (RFA) has become more widely used compared to open resection due to fewer serious postoperative complications. But it is still important that the complications of RFA be recognized and addressed. **Case report:** We present a case of a 22-year-old man with acute pain on his left shin, accompanied by signs of localized inflammation. The clinical findings and radiology support the diagnosis of osteoid osteoma. A surgical intervention with percutaneous radiofrequency ablation was performed. However, post-operatively, the patient complains of prolonged fluid discharge from the surgical site. Following the biopsy and debridement surgery, both specimen culture and histopathology results revealed sterile inflammation with no specific process. **Conclusion:** RFA has become the most popular treatment of choice for osteoid osteoma, but it still comes with complications, most commonly involving subcutaneous bones such as the tibia. In conclusion, extra caution is needed when treating subcutaneously located bones with RFA.

Key words: osteoid osteoma – radiofrequency ablation – sterile inflammation

Introduction

Osteoid osteoma is a small, benign, but painful lesion, most often seen in the long bones of the lower extremity, more often diaphyseal than metaphyseal [1,2]. The use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has been shown to reduce the natural course of the disease by 2 years. However, prolonged use of NSAIDs has gastrointestinal and kidney side effects. A surgical approach is suggested for patients

with severe pain that is unresponsive to NSAIDs or for patients with a risk of prolonged use of NSAIDs [3–5].

Radiofrequency ablation (RFA) has been shown to have more advantages than en bloc resection surgery [2,6,7]. RFA provides a better precision without sacrificing a large amount of healthy tissue, thus enabling a shorter hospital stay and recovery time. However, there may be complications associated with RFA, which include skin burns, site infection, nerve injury, hema-

toma, and necrosis of the surrounding tissue [6]. We present a case of persistent clear-fluid discharge after RFA of tibial osteoid osteoma.

Case report

A 22-year-old man presented with left shin pain 10 days prior to the hospital visit. It was initially intermittent but had gotten worse to the point where he couldn't bear weight and the pain was causing sleep disturbances at night. He had a history of a fracture at the same site 10 years ago and underwent flexible nail fixation that was removed after 2 months.

Clinical findings

Examination showed a visual analog pain scale of 7–8, swelling on the proximal left cruris with exquisite tenderness and mild inflammation but no skin discoloration, sinus or knee effusion. The range of motion of the left knee was limited due to severe pain.

Diagnostic assessment

An X-ray showed a well-defined radiopaque nodule at 1/3 of the proximal left tibia with a central lucent area (Figure 1.1). With a suspected tumor diagnosis, an MRI was taken and showed a nidus in the left tibial diaphysis, 1/3 proximal to the anterolateral aspect, with extensive surrounding bone marrow edema, a narrow transition zone, and focal thickening of the perilesional cortex, with no soft tissue extension and matrix mineralization. These findings suggest osteoid osteoma (Figure 1.2).

Therapeutic intervention

The patient underwent CT-guided RFA. The procedure was performed in an aseptic condition with the patient in a supine position under spinal anesthesia with 12.5 mg of heavy bupivacaine (0.5 %) and 25 mcg of fentanyl. The lesion site was confirmed by spot CT imaging (Figure 2). A tibial entry point was marked on the medial side of the tibial cortex (Figure 3.1). A small skin incision was made and the dissection continued with blunt force. Cortex was drilled with a 3.2 mm drill bit.

A coaxial biopsy needle was inserted and tapped until it advanced just at the edge of the nidus. A CT scan with an axial view was performed to confirm the nidus location. Then, the inner stylet was retracted, the cannula advanced forward, and another spot CT was obtained to confirm (Figure 3.2). A tissue biopsy from the nidus was collected and sent for histopathological examination. Later, histopathological examination revealed a nidus of woven bone and osteoid with a surrounding reactive zone. Afterwards, a 20-G radiofrequency electrode (COSMAN, CSK-5, Cosman Medical, Inc., USA) was inserted through the medial tibial cortex to the nidus (Figure 4). Other spot CT images were obtained to confirm the tip of the electrode's position. The electrode is connected to the RF generator (we use COSMAN G4, Cosman Medical, Inc., USA), and ablation is performed by increasing the temperature to 90 °C for a total of 6 minutes at 363-ohm impedance. After ablation, a local anesthetic was injected for pain relief, and a sterile pressure gauze was applied.

Follow-up and outcomes

The patient was admitted after the procedure for pain control with analgesics and bed rest. The patient was discharged with significant pain reduction the day after. Histopathology results showed trabecular fragments

Figure 2 | (A) Localization of the lesion (B) CT Scan Findings: focal cortical lucencies with sclerotic margins and a nidus (diameter +/- 0.25), in the cortex diaphysis 1/3 proximal to the anterior lateral aspect of the left tibia

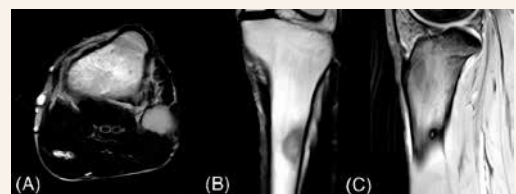


Figure 1 | 1.1 Plain Xray of the left tibia showed the presence of a nodule on (A) AP and (B) lateral view (yellow arrow). 1.2 An MRI Sequence T1WI and STIR of the left tibia revealed a nidus

Figure 1.1



Figure 1.2



of bone with acute and chronic inflammation, consistent with osteoid osteoma. During the first 2 weeks post-procedure, the patient still experienced mild discomfort and a thick, turbid discharge from the incision site. The discharge was then taken to a culture facility and treated with wound irrigation and drainage. While waiting for the culture result, an empiric antibiotic was given. The result showed that *Staphylococcus aureus* was present, so the antibiotic was kept going for 3 weeks.

Two months after the procedure, the patient returned, still complaining of a clear-fluid discharge from the incision site. Pain and other complaints were not present. Physical examination showed a sinus on the incision site with serous discharge. An X-ray was then obtained, showing a radiolucent nodule on 1/3 medial of the tibia following ablation of osteoid osteoma on the left tibial bone (Figure 5.1).

Due to the concern of a iatrogenic osteomyelitis process, the patient then underwent debridement surgery. During surgery, hyperpigmentation was found around the skin of the incision site, and subcutaneous tissue approximately 1 cm in diameter was excised (Figure 5.2). Then, the drilling hole from the previous procedure was enlarged. On curettage of the intra-medullary bone marrow, no pus or pathological tissue was found. Specimens were taken for culture and histopathology examinations. The patient was given antibiotic therapy for 14 days after surgery. Histopathology results showed granulomatous inflammation with no signs of malignancy and no clear specific process in this specimen. Culture also showed a negative result.

Discussion

Osteoid and woven bones surrounded by a halo of reactive bone form osteoid osteoma. Osteoid osteoma occurs in a younger population, usually between the ages of 10 and 35, and is more commonly found in men than women, with an approximately 4:1 ratio [1,2,5,6].

Classical symptoms include pain that worsens at night and is relieved by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit the synthesis of prostaglandins by the surrounding osteosclerosis of the nidus as part of the pathophysiology. [8] Pain is initially described as a dull ache sensation but may progress to severe local pain with swelling, erythema, and tenderness if the lesion is located in the subcutaneous bone. When in close proximity to a joint, they can result in stiffness and joint effusion [6]. In this presented case, the patient complained of severe pain on the left leg that worsened at night, with swelling, erythema, and tenderness on the proximal left leg consistent with osteoid osteoma but not responsive to NSAIDs. We also found knee joint stiffness but no joint effusion.

On radiograph, osteoid osteoma is usually characterized by a circular or ovoid cortical lucency with a diameter of less than 1.5 cm, surrounded by some degree of sclerosis.[6] A CT scan is the best imaging modality to locate the nidus. Radionuclide bone scanning can also be utilized, but it has low specificity [2]. Magnetic resonance imaging (MRI) is typically used to visualize the surrounding tissues, which serves to rule out other differential diagnoses. However, findings on

Figure 4 | (A) The RF electrode is then inserted, with its tip directed to the center of the nidus. The cannula is partially retracted over the electrode. **(B)** Spot CT images are again obtained to confirm the position of the electrode

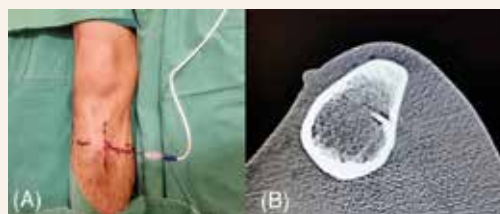


Figure 3 | 3.1 A Spot CT image is obtained to confirm the insertion point and skin marking. **3.2** A coaxial biopsy needle was then inserted into the nidus. The drill tip is positioned at the edge of the nidus, and the cannula is advanced over the drill. Then the drill is retracted, and a CT scan is performed to confirm that the cannula is correctly in place

Figure 3.1

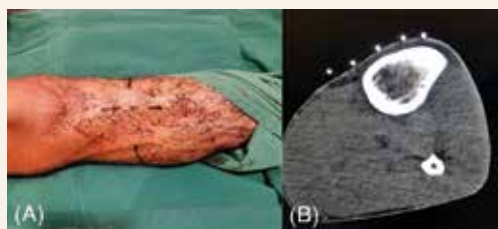


Figure 3.2



MRI are not specific and may be visually similar to conditions such as stress fracture, osteomyelitis with sequestrum, Brodie abscess, chondroblastoma, or osteoblastoma [6]. The radiograph and MRI in this presented case are consistent with osteoid osteoma. There were no signs of osteomyelitis or a fracture. Nidus was found with a central lucent area on the proximal third of the left tibia.

Osteoid osteoma could heal spontaneously within 1.5 to 6 years. The natural course of disease can be reduced by 2–3 years with the use of aspirin and NSAIDs. However, this treatment exposed the patient to the side effects of the prolonged use of NSAIDs. For patients with severe pain and unresponsiveness to NSAIDs, surgical options are often considered, including open surgery and percutaneous ablation [3–5]. Open ‘En Bloc Resection’ for osteoid osteoma entails some disadvantages, as it may result in the resection of a large amount of normal bone to completely excise the tumor, which leaves the bone vulnerable to fracture, internal fixation, and bone grafting. Even with a guiding wire, tetracycline labeling, and intraoperative scintigraphy, it is often difficult to localize the nidus [7]. The postoperative hospital stay is usually between 3 and 5 days, followed by a partial weight-bearing activity within 1–6 months from the surgery.

RFA has been considered a treatment of choice. With CT-scan guidance, RFA provides precise localization of the nidus. In addition, it is also associated with shorter hospital stays and recovery times, and daily activities may be resumed immediately without the use of a cast, splint, or other external supportive devices [2,6]. Due to the severe and disabling pain, we decided that surgery with RFA was the best treatment course for the patient.

Radiofrequency ablations include some complications, including skin burns, tissue necrosis, soft tissue infection, vasomotor instability, tendinitis, and hematoma. As mentioned by a study conducted by Yunus

Oc et al., the complications mentioned above are more likely to be observed in lesions found on the tibial bone [1].

Discharge was found 2 weeks post procedure and was treated with antibiotics due to a positive Staphylococcus infection, but even with sufficient antibiotics, continuous discharge was present even after 2 months post procedure. On debridement surgery, hyperpigmentation of subcutaneous tissue was found, and the culture result was negative, therefore the conclusion established sterile inflammation due to soft tissue thermal necrosis. We suspected the previous culture was contaminated by the normal flora of the skin. We found three similar cases reporting the same complaints as our patient post-procedure, all with a tibial lesion, and one case requiring surgical debridement due to a fistula [10–12]. A higher risk of skin necrosis was found in osteoid osteomas located in superficial bones. To avoid this problem, the outer cannula should be pulled back to about 1 cm above the non-insulated tip of the coagulation cannula [12].

The lack of real-time guidance is one of the technical limitations of a spot CT in needle guidance procedures. Another author suggested the use of CT-fluoroscopy to obtain a highly resolved visualization of bone structures and a more rapid frame rate, which would allow treatment under real-time fluoroscopy [2,5].

Conclusion

The treatment of osteoid osteoma has shifted throughout the years, with RFA as one of the most preferred treatment procedures in comparison to tumor resection, due to its efficient recovery time and process. However, RFA presents some complications, including thermal necrosis of the surrounding tissue, which is more common in subcutaneous bones such as the tibia. Because of this, RFA must be done with extra care when the tibia has osteoid osteoma.

Figure 5 | 5.1 A follow-up X-ray revealing the post-ablation site.

5.2 Hyperpigmentation is found on the subcutaneous tissue intraoperatively

Figure 5.1



Figure 5.2



Clinical Message

The doctor should know that RFA, which is one of the most commonly used treatments, can cause some problems, such as thermal necrosis of the surrounding tissue, which is more likely to happen in bones that are close to the skin, like the tibia.

Acknowledgment

None

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Financial support and sponsorship

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Informed consent

The patient has given his consent for the case report to be published. A detailed written informed consent was obtained for publication of the data, images and treatment related documents without any objection.

Institutional ethical committee approval

Not applicable.

Authors contribution

JCPB is an orthopedic surgeon who evaluated and treated the patient and also contributed to the writing, review, and editing of the manuscript. E, ETS, and MWLP contributed to the original writing, editing, and referencing of the manuscript, and also to editing of the images and radiographs. TM contributes to the evaluation and referencing of the manuscript. ASP is an anesthesiologist

who joined the procedure to treat the patient. RM is a radiologist who joined the procedure to treat the patient.

References

- Oc Y, Kilinc BE, Cennet S et al. Complications of Computer Tomography Assisted Radiofrequency Ablation in the Treatment of Osteoid Osteoma. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 4376851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2019/4376851>>.
- Çakar M, Esenyel CZ, Seyran M et al. Osteoid Osteoma Treated with Radiofrequency Ablation. *Adv Orthop* 2015; 2015: 807274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/807274>>.
- Moberg E. The natural course of osteoid osteoma. *J Bone Joint Surg Am* 1951; 33 A(1): 166–170.
- Golding JS. The Natural History of Osteoid Osteoma; with a report of twenty cases. *J Bone Joint Surg Br* 1954; 36-B(2): 218–229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.36B2.218>>.
- Noordin S, Allana S, Hilal K et al. Osteoid osteoma: Contemporary management. *Orthop Rev (Pavia)* 2018; 10(3): 7496. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4081/or.2018.7496>>.
- Motamedi K, Katz MD, Earl W et al. Thermal Ablation of Osteoid Osteoma : Overview and step-by-step guide. *Radiographic* 2009; 29(7): 2127–2141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1148/rg.297095081>>.
- Rosenthal DI, Hornicek FJ, Wolfe MW et al. Percutaneous radiofrequency coagulation of osteoid osteoma compared with operative treatment. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80(6): 815–821. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2106/00004623-199806000-00005>>.
- Greco F, Tamburrelli F, Ciabattini G. Prostaglandins in osteoid osteoma. *Int Orthop* 1991; 15(1): 35–37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF00210531>>.
- Cantwell CP, O'Byrne J, Eustace S. Radiofrequency ablation of osteoid osteoma with cooled probes and impedance-control energy delivery. *Am J Roentgenol*. 2006; 186(5 Suppl): S244-S248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2214/AJR.04.0938>>.
- Finstein JL, Hosalkar HS, Ogilvie CM et al. Case reports: an unusual complication of radiofrequency ablation treatment of osteoid osteoma. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 448(448): 248–251. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.blo.0000214412.98840.a1>>.
- Lyon C, Buckwalter J. Case report: full-thickness skin necrosis after percutaneous radio-frequency ablation of a tibial osteoid osteoma. *Iowa Orthop J* 2008; 28: 85–87.
- Pinto CH, Taminiau AHM, Vanderschueren GM et al. Perspective. Technical considerations in CT-guided radiofrequency thermal ablation of osteoid osteoma: Tricks of the trade. *Am J Roentgenol* 2002; 179(6): 1633–1642. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.179.6.1791633>>.

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii

Latest research and news in osteology

Emőke Šteňová

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

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

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakcie 5. 3. 2023

Konzumácia čaju a riziko osteoporózy a zlomeniny bedra

Huang YP, Chen LS, Feng SH et al. Tea consumption and the risks of osteoporosis and hip fracture: a population-based longitudinal follow-up study. *Osteoporos Int* 2023 34(1): 101–109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-022-06569-7>>.

Flavonoidy z čaju a čajového extraktu, ako sú katechíny, tearubigíny a teaflavíny majú osteoprotektívne účinky vďaka svojim antioxidantným a protizápalovým vlastnostiam. Výsledky animálnych štúdií svedčia pre ich protektívny vplyv na stratu kosti a mikroarchitektonické zmeny, s následným zlepšením minerálnej hustoty kosti (Bone Mineral Density – BMD) a jej pevnosti. Zlepšenie BMD v populácii postmenopauzálnych a starších žien konzumujúcich čaj bolo dokázané viacerými štúdiami, avšak výsledky týchto prác neboli konzistentné.

Taiwanskí experti prospektívne sledovali (medián sledovania 8,5 roka) 42 742 jedincov (25 775 žien) vo veku 45 až 74 rokov, ktorí boli klasifikovaní podľa dotazníkom zistenej týždennej konzumácie čaju – žiadna spotreba (No Tea Consumption – NTC), nízka spotreba (Low Tea Consumption – LTC – 1- až 4-krát týždenne) a vysoká spotreba čaju (High Tea Consumption – HTC – viac ako 5-krát týždenne). Zaznamenali aj typ konzumovaného čaju: zelený, čierny, oolong a ďalšie druhy. Údaje o demografických charakteristikách, životnom štýle a návykoch ako aj komorbiditách sa zbierali pomocou dotazníka. Osteoporóza bola diagnostikovaná na základe BMD meraním dvojenergetickou röntgenovou absorpciometriou (DXA) a zlomeniny bedra röntgenovým vyšetrením.

Výsledky tejto štúdie dokázali významný nižší výskyt osteoporózy u žien konzumujúcich čaj, avšak významná súvislosť u mužov sa nedokázala. Pozitívny vplyv čaju bol výraznejší u populácie stredného veku (vo veku 45 až

59 rokov) v porovnaní so staršími probandmi, zatiaľ z nevyvetliteľnej príčiny. Vysoká spotreba čaju bola spojená aj s nižším rizikom zlomeniny bedra (NTC vs HTC aHR = 0,69, 95% CI 0,55–0,86). Pre relatívne nízky počet zlomenín bedra (454 prípadov) štatistická analýza v jednotlivých podskupinách nebola možná.

Nadmerný oxidačný stres alebo chronický zápal môže urýchliť osteoresorpciu. Flavonoidy z čajového extraktu majú antioxidantné a protizápalové vlastnosti, čo môže znamenať protektívny efekt na kosť. Mnohé druhy čajov však obsahujú aj kofeín, ktorého účinok môže urýchliť úbytok kostnej hmoty a u starších žien je spojený so zvýšeným rizikom zlomenín. Nízke BMD nie je však jediným determinantom rizika osteoporotickej fraktúry. Ďalšie okolnosti, ktoré ovplyvňujú pravdepodobnosť vzniku traumy (napr. pád), vrátane neuromuskulárneho poškodenia, kognitívnej poruchy, môžu byť pozitívne ovplyvnené flavonoidmi, čo môže viesť k zníženiu rizika zlomeniny pri syndróme krehkosti. Ďalšie štúdie sú potrebné na preskúmanie vplyvu týchto determinantov a optimálnej konzumácie čaju na vznik osteoporózy a fraktúr.

Nástroje hodnotenia rizika osteoporózy a zlomenín v roku 2022

Carey JJ, Chih-Hsing Wu P, Bergin D. Risk assessment tools for osteoporosis and fractures in 2022. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2022; 36(3): 101775. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2022.101775>>.

Zlatým štandardom hodnotenia rizika zlomeniny a diagnostiky osteoporózy (OP) je DXA, avšak nie je jediným nástrojom. V personalizovanom hodnotení rizika v budúcnosti môžu byť nápomocné aj výdobytky modernej technológie, zobrazovacie techniky, proteomika, strojové učenie atď. Mnohým zlomeninám sa dá dnes predchádzať pomocou dostupných hodnotení rizika a liečbou,

avšak stále pretrváva veľká priepasť medzi overenými dôkazmi efektivity týchto nástrojov a klinickou praxou.

Skríning je nedokonalý proces, ktorý identifikuje jednotlivcov alebo skupiny ľudí so zvýšeným rizikom vzniku ochorenia alebo klinickej príhody. Riziko však nie je diagnóza. V klinickej praxi dochádza často k preceneniu rizikových faktorov (RF) v prevencii. Kombinácie takýchto faktorov, ako je vek, výška alebo BMD, môže mať aditívnu hodnotu, ale ich validácia je nutná pred použitím v širšej klinickej praxi. Identifikované boli aj ďalšie RF osteoporózy, ako pohlavie, etnická príslušnosť, rodinná anamnéza, užívanie estrogénov, liečba glukokortikoidmi, rôzne choroby, neprimeraný funkčný status pacienta, pády, predchádzajúce zlomeniny, fajčenie, abúzus alkoholu atď., ktoré sú súčasťou rôznych skríningových nástrojov (napr. OST – Osteoporosis Self-assessment Test FRAX – Fracture Risk Assessment Tool).

Meranie BMD, zvyčajne centrálnym DXA, je široko dostupné a akceptované. BMD je najlepším prediktorom osteoporotickej zlomeniny vo vyššom veku, avšak „nízke BMD“ neznamená „diagnózu osteoporózy“, nakoľko viaceré štúdie poukázali na vysoký výskyt zlomenín pri BMD v pásme osteopénie. DXA však môže poskytnúť aj ďalšie biometrické hodnotenia ako napr. geometrické parametre proximálneho femuru, hustota trabekulárnej kosti (Trabecular Bone Score – TBS), hodnotenie vertebrálnych fraktúr (Vertebral Fracture Assessment – VFA), odhady svalovej hmoty na rôznych miestach, ktoré však v súčasnosti nie sú obvykle súčasťou DXA vyšetrenia v bežnej praxi. ISCD v minulosti publikovalo odporúčania týkajúce sa použitia BMD proximálneho femuru namerananej pomocou qCT, ako aj využitie ďalších parametrov, vrátane tzv. „finite element analysis“ na posúdenie rizika zlomenín. CT-vyšetrenie je však finančne náročnejšie ako DXA, s vyššou radiačnou záťažou a interpretácia výsledkov je zložitejšia. MRI má výhodu, že nevyužíva ionizačné žiarenie, ale v súčasnosti nedostatočný prístup k tejto technológii, ako aj chýbanie dát o možnosti hodnotenia rizika osteoporotickej fraktúry limitujú využitie MRI na oblasť vedy. Ultrasonografické vyšetrenie v diagnostike OP v budúcnosti môže dosiahnuť podobné výsledky ako prezentuje centrálna DXA.

BMD je prevažne geneticky determinované a rodinná anamnéza OP je preukázaným RF nízkeho BMD a zvýšeného rizika fraktúr. Identifikácia profilov genetického rizika je súčasťou výskumu personalizovanej medicíny v osteológii. Proteomický výskum je zameraný na rôzne biochemické markery kostného obratu, ktoré odrážajú rýchlosť remodelácie a môžu byť nápomocné pri hodnotení rizika zlomeniny. Existujúce značné rozdiely v rámci testov aj na úrovni jednotlivca znižujú ich presnosť a konzistenciu, čo limituje ich využitie. Ich pridaná hodnota je nepopierateľná pri hodnotení kostných zmien

u pacientov s chronickým ochorením obličiek, pri monitorovaní dodržiavania liečby osteoporózy a v identifikácii pacientov so zvýšeným rizikom zlomeniny stavcov po prerušení liečby denosumabom.

Všetky nástroje majú svoje silné stránky a limitácie, môžu nadhodnocovať alebo podceňovať riziko fraktúry. V budúcnosti sú potrebné jasné algoritmy na skríning jedincov s vysokým rizikom zlomeniny, ako aj ďalšie na posúdenie prognózy u pacientov s preukázaným ochorením, konkrétne s preexistujúcimi fraktúrami. Obrovský potenciál týchto prístupov musí viesť k vývoju viac personalizovaného hodnotenia rizika osteoporózy a fraktúry na úrovni jednotlivca s vyššou presnosťou, aby sa maximalizoval pomer riziko/benefit liečby.

Osteoporóza a periodontálne ochorenia

Yu B, Wang CY. Osteoporosis and periodontal diseases – An update on their association and mechanistic links. *Periodontol* 2000 2022; 89(1): 99–113. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/prd.12422>>.

Periodontálne ochorenia (PO) a osteoporóza (OP) sú ochorenia kostného tkaniva spojené so zápalom vyskytujúce sa prevažne u staršej populácii. Choroby parodontu predstavujú rôzne poškodenie dento-gingiválneho tkaniva od najčastejšej gingivitídy, ktorá je reverzibilná zápalová reakcia na nahromadenie bakteriálneho plaku, až po paradontózu charakterizovanú chronickým zápalom hlbšieho periodontálneho tkaniva a alveolárnej kosti, ktorá v pokročilom štádiu je spojená s nezvratnou deštrukciou alveolárnej kosti a stratou opory zubov s ich následným kývaním. Periodontitída je výsledkom multifaktoriálnych interakcií medzi dysbiotickým subgingiválnym biofilmom, imunitnou odpoveďou hostiteľa a environmentálnymi/rizikovými faktormi, ako je genetická záťaž, starnutie, nutričné nedostatky, hormonálna rovnováha a užívanie tabaku. Nakoľko OP predstavuje stratu hustoty trabekulárnej a kortikálnej kosti, dlhodobou hypotézou je, že alveolárna kosť obklopujúca zuby u osteoporotických pacientov je náchylnejšia na podobné zmeny.

Klinické štúdie skúmajúce súvislosť medzi systémovými a alveolárnymi stratami kosti používajú nepriame ukazovatele na rádiografické hodnotenie straty kostnej hmoty, ako napr. mandibulárna kortikálna šírka (Mandibular Cortical Width – MCW) a klinické vyšetrenie zamerané na poškodenie závesného aparátu (klinicky zjavná strata pripojenia – Clinical Attachment Loss – CAL) spolu s hodnotením krvácanosti, straty zubov a systémových rizikových faktorov.

Mandibula obsahuje až 80 % kortikálnej kosti a 20 % trabekulárnej kosti. Redukcia MCW významne koreluje so systémovým BMD a slúži ako potenciálny indikátor rizika pre osteoporózu, avšak nebola dokázaná asociácia

cia s rizikom fraktúry. Na rozdiel od kortikálnej kosti, zmeny mandibulárnej trabekulárnej kosti sú asociované s rizikom zlomenín, a slúžia ako cenný prediktor osteoporózy u žien. Maxila je tvorená prevažne z trabekulárnej kosti, a tu namerané alveolárne BMD koreluje s BMD proximálneho femuru a lumbálnej chrbtice. Viaceré štúdie preukázali pozitívnu koreláciu aj medzi CAL a systémovým BMD.

Zdravý skelet prechádza procesom nepretržitej remodelácie s udrжанím rovnováhy. Zápal sa vyznačuje aktiváciou rôznych imunitných buniek vrodenej a adaptívnej imunity, s následným zvýšením produkcie prozápalových cytokínov, ich vplyvom na diferenciáciu a aktivitu osteoblastov a osteoklastov, a tým na vývoj zápalom asociovej osteoporózy a periodontitídy. Pri oboch ochoreniach zohrávajú zásadnú úlohu nukleárny faktor-kappa B (NF- κ B) a aktivátor proteínu 1 (AP1), ako aj prozápalové cytokíny, ako sú tumor nekrotizujúci faktor, interleukín 1 (IL1) a IL6. Vyšší vek je známym rizikovým faktorom osteoporózy aj paradontózy. Starnutím mikro-

prostredie kostnej drene sa stáva čoraz viac prozápalovým akumuláciou cytokínov, čo spolu s oxidačným stresom spôsobuje zvýšenú náchylnosť kostnej hmoty na osteoimunologické vplyvy. Vo vyššom veku pretrvávajúci oxidačný stres vedie k chronickému bunkovému starnutiu. Vekom vyvolané starnutie sa dokázalo na všetkých úrovniach vývoja osteoblastov. Klírens zostarnutých osteocytov, ale nie progenitorov osteoklastov, významne zmiernil stratu kostnej hmoty. Terapia cielená na starnutie mezenchymálnych buniek je sľubnou stratégiou liečby osteoporózy v budúcnosti.

Osteoporóza je „tichý zlodej kostí“, a jej včasná diagnostika je nápomocná pri prevencii zlomenín. Stomatológom sa odporúča pri vyšetrení identifikovať pacientov s rizikovými faktormi osteoporózy a paradontózy, ako je starnutie a fajčenie, a na základe periodontálneho stavu odporúčať im hodnotenie rizika zlomenín pomocou lekárov primárnej starostlivosti.

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 2023

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

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

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

Periodicita: vychází 4krát ročně | vychádza 4-krát ročne | **Registrační značka** | Registračná značka MK ČR: E 23348 | **ISSN** 2571-1334 (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 19. 4. 2023 | **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 Českoslovacca | 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. (Warszaw, Poland)

©Facta Medica, Ltd, Brno 2023, Czech Republic

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)

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 19. 4. 2023 | **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 Českoslovacca | Bibliographia medica Slovaca