

CLINICAL OSTEOLOGY

VOLUME / ROČNÍK 28 YEAR / ROK 2023

NUMBER / ČÍSLO

4

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

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

indexed in | indexováno v | indexované v

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



Vytvořeno
pro nás



KVALITNÍ BIOSIMILÁRNÍ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK PRO KARLA, 70 A ANNU, 63

Movymia[®]
Teriparatide

Biosimilární teriparatid společnosti Stada¹

- ✓ Evropská výroba a distribuce*
- ✓ Ekologicky udržitelné, vícedávkové injekční pero
- ✓ Schváleno pro několik indikací osteoporózy u žen a mužů¹
- ✓ Nákladově efektivní varianta umožňující lepší dostupnost léčby teriparatidem

*Dodavatelský řetězec je neustále optimalizován a místo výroby se může změnit
1. Movymia SPC (09/2021).

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

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

Vážené kolegyně, vážení kolegové



uzavíráme další ročník časopisu Clinical Osteology, a tedy uzavíráme také rok 2023. Rok v klinické osteologii „nabitý událostmi“. Některé z nich je potřeba alespoň krátce zmínit dříve, než se dostanu k obsahu tohoto čísla a k časopisu vůbec.

Jistě každý najdete při ohlédnutí se zpět řadu důležitých okamžiků a skutečností a pohled každého z nás se v něčem jistě liší. Co je ale nepochybně důležité pro všechny klinické osteology v ČR, ale hlavně pro náš obor a naše pacienty je spuštění tzv. Populačního programu včasného záchytu osteoporózy. Trvalo to mnoho let, máme za sebou několik více či méně úspěšných (nebo, chcete-li, neúspěšných) pokusů. Už to vypadalo téměř beznadějně, ale tentokrát jsme společným úsilím SMOS, Sdružení praktických lékařů ČR, České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP (a především ve spolupráci se Sdružením soukromých gynekologů ČR) našli společnou řeč i s vedením Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR. Naše „lékařská“ strana jasně deklarovala nezbytnost změnit situaci, ve které ČR patří mezi země Evropské unie s velmi nízkým diagnostickým potenciálem (a nedostatkem diagnostických DXA-přístrojů), obrovským deficitem ve včasném záchytu (diagnostic gap) i sekundární prevenci (FLS) a nedostatečným rozšířením (dostupné!) léčby (treatment gap). Úsilí jednotlivých pracovišť, byť místně velmi úspěšné například v programu FLS, nemůže nahradit celostátní systémové řešení. Vedení VZP vědomo si závažnosti problému bylo velmi vstřícné a společně s námi velmi ochotné problém řešit. Tak s platností od 1. dubna 2023 vznikl zmíněný Populační program.

Musím přiznat, že jsme ani netušili, s jak velkým zájmem se u praktických lékařů a registrujících gynekologů setká. V rámci Programu (jak jistě všichni víte) vznikla možnost, aby jak praktický lékař, tak ambulantní gynekolog mohli požádat o souhlas s nasmlouváním DXA-přístroje a jeho provozováním. Nyní tedy mohou (mnohem raději říkám „musí“) pacientky a pacienti s primární osteoporózou i léčit. Vyšetření (odstupňované dle věku s využitím dotazníku FRAX a stanovení BMD metodou DXA) se stalo automatickou součástí pravidelných preventivních prohlídek. Rozšířením preskripce bisfosfonátů pro všechny lékařské specializace se rozšířil terapeutický prostor pro antiresorpční léčbu. Dokážete (ale možná ani nedokážete) si představit, že to byla obrovská práce, a chci všem, kteří se na její přípravě a realizaci podíleli, moc a moc poděkovat. Nechci jmenovat všechny členy výboru SMOS, kteří se na úspěšném spuštění Populačního programu podíleli, ale přece jenom musím zmínit alespoň prim. MUDr. Richarda Piknera, Ph.D., a pro „záznam do historie“ rád zmíním z našich partnerů předsedu České gynekologické a porodnické společnosti a Sdružení soukromých gynekologů ČR pana MUDr. Vladimíra Dvořáka, Ph.D., dále předsedu Sdružení praktických lékařů ČR pana MUDr. Petra Šonku, dále také pana PhDr. Mgr. Jana Bodnára, LL.M., náměstka ředitele VZP, a všechny jejich spolupracovníky a samozřejmě mnoho dalších.

Během krátké doby požádalo o souhlas s nákupem a provozováním DXA mnoho desítek (nyní už přes 100) kolegů z terénu a na mnoha místech ČR se už program úspěšně rozbíhá. Není to jednoduché – školíme kolegy „z terénu“ v základech diagnostiky, a především terapie osteoporózy. Kurzem pro lékaře již prošlo téměř 150 kolegů a kolegyně. Ještě větší počet proškolených je mezi sestrami (správněji nelékařskými zdravotnickými pracovníky), u kterých se toto vzdělávání „potkává“ i se změněnými Národními radiologickými standardy a z nich vyplývajícími nutnými školeními. Co nás ale těší nejvíce, je skutečnost, že to snad nikdo nebere jako nepřijemnou povinnost, ale že o školení a další a další přednášky i nad rámec povinností je opravdu zájem. A mnohdy o školení v daleko širším rozsahu, než je tzv. povinný. Dokonce někteří z kolegů v „terénních praxích“ projevují zájem i o možnost atestace z klinické osteologie!

Nelze zastírat, že to přineslo i mnoho problémů. Program se rozbíhá pomalu a zatím extrémně přetěžuje současná osteologická pracoviště. Prodlužují se objednací doby návštěv pacientů, narůstá neklid a nervozita přetížených osteologů. Není, bohužel, vzácností, že kolegové z ambulantních pracovišť si „rádi“ pořídí DXA-přístroj, provozují ho, ale do terapie už se zapojit nechtějí. To by ovšem zcela popřelo smysl celého Programu! Proto budeme společně s plátcí zdravotní péče v tomto ohledu důrazně usilovat o nápravu a vytvářet tlak na jednotlivá pracoviště, aby propojovala diagnostiku s terapií na jednom místě, což je jediné smysluplné. Pevně věřím, že jsou to problémy přechodné, „startovací“ a že je úspěšně překonáme. Koneckonců vlastně musíme! Takovou šanci o zásadní zlepšení péče o nemocné s osteoporózou jsme totiž doposud nikdy neměli – a pokud ji nevyužijeme nyní, tak už ji nikdy mít nebudeme!

Rok 2023 však samozřejmě nebyl naplněn jen Populačním programem. Uskutečnil se společný kongres SMOS a SOMOK v Olomouci a byl velmi úspěšný – odborně, lidsky i organizačně. Zazněly skvělé přednášky domácích i zahraničních kolegů (pořád mám v sobě a už se toho patrně nezabavím, že slovenské kolegy považuji za „domácí“),

keré ukázaly další posun oboru kupředu, přinesly mnoho dobrých podnětů a zajímavostí, stejně jako přednesené kazuistiky, trendová a posterová sdělení. Kéž nám ta tradice, zájem a kvalita vydrží! Příští kongres bude na Slovensku a už se na něj jistě s mnoha z vás těším. Nelze ale nepřipomenout, že také v roce 2024 proběhne tradiční plzeňská konference Sekundární osteoporóza. Její program máte do značné míry možnost sestavovat sami, tak toho využijte – a přijďte do Plzně!

Samozřejmě není vše růžové. Potýkáme se s přetížeností pracovišť, jak jsem již výše zmínil, prodlužují se objednací doby, což občas ústí v narůstající nervozitu a celkovou dysharmonii – ale věřím, že to vše je jen přechodné.

Co zatím „přechodné“ není a co je alarmující, je přetrvávající kritický nedostatek kvalitních článků do časopisu *Clinical Osteology*. Jistě je plno kvalitních osteologických časopisů ve světě, dnes naštěstí většinou bez problémů zájemcům dostupných. Považoval bych ale za chybu a věřím, že i většina členů SMOS a SOMOK, kdybychom ztratili „vlastní časopis“ českých a slovenských osteologů. V konkurenci zahraničních odborných časopisů s významným impakt faktorem, v současnosti otevřených pro publikování prací i autorům z Česka a Slovenska, nemá a nebude mít *Clinical Osteology* šanci získat od „domácích“ autorů práce špičkové vědecké a výzkumné kvality, a tak nebude mít (pro akademická pracoviště téměř nezbytný) významný impact factor, což je pro autory demotivující. To je pochopitelné a obě odborné společnosti, redakční rada i vydavatel to musejí přijmout jako fakt. Přesto bychom si měli všichni uvědomit, že pokud jsme schopni uspořádat zajímavé a odborné přínosné kongresy dvou společností a máme si co sdělit, stejně tak je to možné a náležité činit i na stránkách našeho společného časopisu. Náš časopis nám všem nabízí možnost publikovat kvalitní přehledové články o zajímavostech z oboru, kazuistiky, komentáře a další texty. Nebojte se přispět ani vy! Každý z vás je schopen napsat zajímavé sdělení z praxe, probrat zajímavý případ – a všichni se z toho můžeme poučit, případně přidat vlastní zkušenosti. Je to – a může to být – vlastně taková na papír přenesená diskuse s kolegy. Časopis by měl fungovat jako otevřené fórum všech osteologů i ostatních odborníků, kteří se při péči o své pacienty dostanou k osteologické problematice. Na kongresech si rádi podiskutujeme – udělejme to občas i písemně, protože jak víme, „littera scripta manet“. Redakce je velmi otevřená dalším textům, námětům, komentářům, tak zvaným dopisům redakci, ale i otázkám, které mohou vyvolat další diskusi a odpovědi. Vždyť je a může to být zajímavé pro všechny. Využijte toho – časopis je nás všech!

Letošní čtvrté číslo má několik textů věnovaných nejen vápníku, ale i některým dalším minerálním látkám. Možná jim věnujeme nedostatečnou pozornost, možná bychom o nich měli vědět více – tak máme příležitost s tím začít. To by také měla být role našeho časopisu – vzdělávat.

Přeji vám všem úspěšný rok 2024, přeji úspěšný rozvoj Populačního programu a dalšímu zlepšení péče o naše pacienty a přeji i našemu časopisu, abyste jej všichni vnímali jako „náš“ a přispívali do něj.

S úctou

Vladimír Palička

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

předseda Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu, zástupce vedoucího odborného redaktora časopisu *Clinical Osteology*

Clinical Osteology

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

ročník 28, rok 2023, číslo 4

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



vydávaný vydavatelstvem Facta Medica



Obsah | Content

opening words | slovo úvodem | slovo úvodom

Několik slov úvodem | A few words for beginning | V. Palička 115

original papers | původní články | pôvodné články

Effect of toxic metals on the bone regeneration |
Vliv toxických kovů na regeneraci kostí | O. Korenkov, K. Larina 118

reviews | přehledové články | prehľadové články

Metabolismus vápníku a jeho poruchy: hyperkalcemie a hypokalcemie | Calcium
metabolism and its disorders: hypercalcemia and hypocalcemia | A. Tenčíková 125

Effects of selected heavy metals on the metabolism and healing processes
of craniofacial bones | Vliv vybraných těžkých kovů na metabolismus a procesy
hojení kraniofaciálních kostí | K. Bijowski, P. Bortnik, G. Kornowska, D. Goździewski,
P. Lewandowska, A. Czachorowski, J. Borys 133

from international literature | ze zahraniční literatury | zo zahraničnej literatúry

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii |
Latest research and news in osteology | E. Šteňová 139



Effect of toxic metals on the bone regeneration

Vliv toxických kovů na regeneraci kostí

Oleksii Korenkov, Kateryna Larina

Sumy State University, Sumy, Ukraine

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

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 23. 10. 2023

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 7. 12. 2023

Abstract

Background: At present, the healing of broken bones can very often occur in conditions of excessive intake of lead and cadmium, as these elements are among the ten most common environmental pollutants according. At the same time, there are no works in the scientific literature devoted to the combined subchronic effect of excessive amounts of Pb and Cd on the structure of the direct performers of reparative osteogenesis – bone regenerate cells. **Aim:** To establish the subchronic effect of excessive amounts of lead and cadmium on the micro- and ultrastructure of bone regenerate cells. **Material and methods:** The experiment was conducted on 24 white Wistar rats, which were divided into 2 groups. Group I animals consumed drinking water of standard quality, and group II animals received water with a mixture of lead nitrate and cadmium chloride dissolved in it at a dose of 87.74 mg/kg and 2.14 mg/kg through a gastric tube for 3 months. For all the animals 24 and 3 days before the end of the 3-month experiment in the middle of the tibial diaphysis there was reproduced a hole defect with a diameter of 1.5 mm to the bone marrow canal. The study of micro- and ultrastructure of bone regenerate cells was performed using scanning and transmission electron microscopy. **Results:** It was found that under the conditions of subchronic intake of excessive amounts of lead and cadmium in the regenerate lymphocytes, large perinuclear spaces and cytoplasm enlightenment were observed, osteocytes of the regenerate bone tissue had mainly short processes, and in osteoblasts there were electron-transparent cisterns of the granular endoplasmic reticulum, nuclear membrane invagination, an area of electronic transparency of the matrix and lysis of mitochondria cristae. **Conclusion:** Subchronic receipt of excessive amounts of lead and cadmium in the body leads to dystrophic and destructive changes in the cellular elements of bone regenerate and slowing their maturation.

Keywords: cadmium – electron microscopy – lead – rats – reparative osteogenesis

Abstrakt

Úvod: V současné době může velmi často docházet k hojení zlomenin kostí v podmínkách nadměrného příjmu olova a kadmia, protože tyto prvky patří mezi deset nejčastějších znečišťujících látek v životním prostředí. Zároveň v odborné literatuře chybí práce věnované kombinovanému subchronickému účinku nadměrného množství olova a kadmia na strukturu přímých činitelů reparační osteogeneze – buněk regenerujících kostí. **Cíl:** Zjistit subchronický účinek nadměrného množství olova a kadmia na mikro- a ultrastrukturu buněk regenerujících kostí. **Materiál a metody:** Pokus byl proveden na 24 bílých potkanecích Wistar, kteří byli rozděleni do 2 skupin. Jedinci skupiny I konzumovali pitnou vodu standardní kvality a jedinci skupiny II dostávali po dobu 3 měsíců žaludeční sondou vodu se směsí dusičnanu olovnatého a chloridu kadmiovatého v dávce 87,74 mg/kg a 2,14 mg/kg. U všech jedinců byl 24 a 3 dny před koncem 3měsíčního experimentu ve střední části diafýzy tibie vytvořen otvor o průměru 1,5 mm zasahující až do dutiny dřevňové. Studium mikro- a ultrastruktury buněk kostní regenerace bylo provedeno pomocí skenovací a transmisní elektronové mikroskopie. **Výsledky:** Bylo zjištěno, že v podmínkách subchronického příjmu nadměrného množství olova a kadmia byly v regenerovaných lymfocytech pozorovány velké perinukleární prostory a prosvětlení cytoplazmy, osteocyty regenerované kostní tkáně měly převážně krátké výběžky a v osteoblas-

tech byly elektronově průhledné cisterny granulárního endoplazmatického retikula, invaginace jaderné membrány, oblast elektronické průhlednosti matrix a lýza krystaly mitochondrií. **Závěr:** Subchronický příjem nadměrného množství olova a kadmia v organismu vede k dystrofickým a destruktivním změnám buněčných elementů kostního regenerátu a zpomalení jejich zrání.

Klíčová slova: kadmium – elektronový mikroskop – olovo – potkani – reparační osteogeneze

Introduction

The stability of the elemental composition of the body is one of the most important and mandatory conditions for normal bone regeneration. This is due to the fact that micro- and macroelements are components of enzymes and proteins that are involved in stopping bleeding during trauma, proliferation and differentiation of cellular elements, angiogenesis, oxygenation of regenerate cells, synthesis of components of the organic matrix of bone and its mineralization, energy formation and protection of cells from free radicals [1–3]. However, to perform these functions, each element has an optimal range of concentrations, a decrease or increase in which can lead to pathological changes [4].

The intensification of technogenesis as a characteristic feature of the 3rd Millennium may be one of the reasons for the violation of homeostasis of chemical elements in the body and, as a result, the regeneration of bone tissue [5–7]. At the same time, we note that of all the inorganic compounds that enter the biosphere as a result of human activity, lead and cadmium are among the ten most dangerous according to the World Health Organization. The latter continue to accumulate in the environment and enter the human body in excess. For example, in Ukraine, sanitary and toxicological studies have found that samples of drinking water from agricultural and processing enterprises of the agro-industrial complex contain Pb (0.1 mg/l) and Cd (0.035 mg/l) exceeding the maximum permissible concentrations from 10 to 35 times [8]. The latter indicates that for the people who live in these territories, healing of broken bones can very often occur in conditions of consumption of drinking water, which does not meet hygienic requirements. Note that the reported concentrations of lead and cadmium in drinking water are relatively small compared to their average lethal doses. According to Lu HK and co-authors, the average lethal dose of lead and cadmium for rats is 2633 mg/kg and 64 mg/kg, which is much higher than the content of these heavy metals in the drinking water of the agro-industrial complex of Ukraine [9]. Therefore, probably the greatest severity of negative effects from such concentrations of lead and cadmium can be manifested during their long-term subchronic or chronic intake into the body. It should also be noted that there is evidence in the lit-

erature regarding a separate effect of increased concentrations of lead and cadmium on bone regeneration [10–13]. The results of these studies show that the excess of lead delays the healing process of bone fractures, suppresses the mineralization of bone tissue, and cadmium reduces the expression of genes that are involved in the differentiation of osteoblasts, the activity of the enzyme alkaline phosphatase, the mineralization of regenerative bone tissue, delays the growth, density and biomechanical properties of bones [3,14–17]. The mechanism of this effect is due to the ability of heavy metals to reduce the antioxidant potential of the body, generate reactive oxygen species, displace and replace essential micro- and macronutrients in the molecules of enzymes and other biologically active substances, as well as to suppress signaling systems that activate the process of differentiation of cellular elements of bone tissue [18–26]. During the review of the literature, we also found works on the combined effect of excess lead and cadmium on the microscopic structure of bone tissue and its physiological regeneration [9,27,28]. However, we have not found work on the combined effect of excessive amounts of lead and cadmium on the micro- and ultrastructural structure of the direct performers of reparative osteogenesis – bone regenerate cells.

So, the purpose of our work was to establish the subchronic effect of excessive amounts of lead and cadmium on the micro- and ultrastructure of bone regenerate cells.

Material and methods

Animals

An experimental morphological study was conducted on 24 Wistar rats with a weight of about 300 grams. Animal experiments were approved by the Commission on biomedical ethics of Sumy State University (Minutes No 1/1 of 16.01.2023) and were performed in accordance with the rules of the "European Convention for the protection of vertebrates used for experimental and other scientific purposes". Throughout the experiment, the animals were properly cared for and kept on a standard diet and had free access to drinking water.

All the animals were divided into 2 groups

- Group I (12 rats) – control animals that consumed drinking water of standard quality [29]

- Group II (12 rats) – animals that were administered 4 ml of water with a mixture of lead nitrate ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$) and cadmium chloride ($\text{CdCl}_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$) from Sigma-Aldrich with a dose of 87.74 mg/kg and 2.14 mg/kg through a gastric tube for three months. The choice of this dose was based on studies by Lu HK and co-authors, who studied the experimental acute combined effect of lead and cadmium on bone damage in rats and established their average lethal dose of LD50 (2 633 mg/kg for lead and 64 mg/kg for cadmium) [9]. In our experiment, the dose of lead and cadmium was 1/30 of the LD50, which, according to Lu HK and co-authors, corresponds to a subchronic toxicological effect on the rat body after three months of use [27].

Surgical intervention

24 and 3 days before the end of the three-month consumption of water with heavy metal salts by animals in the operating room under intramuscular ketamine anesthesia (50–75 mg/kg, Calypsol: Gedeon Richter, Budapest, Hungary), observing aseptic and antiseptic conditions, surgical intervention was performed. Before the operation, the rats were fixed on a Board in a position on their back and the wool was cut off on their shins. The operating field was treated with 3% alcohol solution of iodine. Then there was made a longitudinal incision of the skin and fascia along the line of margo anterior tibia, took them aside and exposed the tibial diaphysis. In the middle of the diaphysis, the defect was applied to the bone-marrow canal using a drill (Korund-NX, VIOLA, Kiev, Ukraine) with a ball mill with a diameter of 1.5 mm at low rpm and under jet cooling with saline solution. The place of application of the defect was chosen taking into account the least traumatization of soft tissues. The operating wound was sutured with a catgut suture.

Animals were removed from the experiment by decapitation under deep ketamine anesthesia (100 mg/kg) on the 3rd and 24th day from the moment of injury. Scanning and transmission electron microscopy was used to study the micro- and ultrastructure of bone regenerate cells.

Scanning electron microscopy

To study the cell elements of the regenerate by scanning electron microscopy, fragments of the tibia with the injury site were fixed in a 2.5% buffer solution of glutaraldehyde for 24 hours. Then they were washed with a buffer solution and placed for final fixation in a 1% buffer solution of osmium tetrachloride for 1 hour. Dehydration was performed in alcohols of increasing concentration and acetone. Bone samples were glued to metal tables with conductive glue, filed with carbon in

a standard vacuum unit of the VUP-5 type (Selmi, JSC, Sumy, Ukraine) and examined with a scanning electron microscope “REM 106-I” (Selmi, JSC, Sumy, Ukraine).

Transmission electron microscopy

To study the cell elements of the regenerate by transmission electron microscopy, a part of the bone marrow was cut out and fixed in a 2.5% buffer solution of glutaraldehyde for 24 hours. Decalcification was performed in a solution of Trilon B at a temperature of 4 °C. After decalcification, the tissue pieces were washed with a buffer solution and placed for final fixation in a 1% buffer solution of osmium tetroxide for 1 hour. Dehydration was performed in alcohols of increasing concentration and acetone. Then the pieces of tissue were soaked in a mixture of epoxy resins (EPON-Araldite). Polymerization of the blocks was carried out in a thermostat at a temperature of 60 °C for 2 days. Ultrathin sections were made on ultramicrotome UMTF-6M (Selmi, JSC, Sumy, Ukraine), mounted on electrolytic grids, which after contrasting with lead citrate were studied under an electron microscope EMV-100BR (Selmi, JSC, Sumy, Ukraine).

Results

On the 3rd day after the injury in animals of both groups, granulation tissue and a conglomerate of cells that had morphological features of neutrophils, platelets, red blood cells, osteogenic cells, macrophages and lymphocytes were found in the area of the bone defect when viewed on a raster electron microscope. However, in ultrathin sections of regenerate in the animals of both groups, lymphocytes were mainly detected. In animals of the first group, the nuclei of lymphocytes occupied a significant part of the cytoplasm, the nuclear membrane was smooth, and the perinuclear spaces were not expanded. On the periphery of the core matrix in the form of large osmiophilic depressions there were localized granules of condensed chromatin, and in the Central region of the core of karyoplasm had a low electronic density and contained a small number of granules of decondensed chromatin. The well-developed granular endoplasmic reticulum, whose cisterns were significantly expanded, and numerous ribosomes were detected on the membranes, also attracted attention. At the same time, in animals of the second group, the nuclei of lymphocytes were also large, containing mainly condensed chromatin, and the granules of decondensed chromatin were located in the Central region of the nucleus. The core matrix had a low electron density, and the perinuclear spaces, unlike the animals of the first group, were greatly expanded. Lymphocytes of animals of the second group were also characterized by the presence

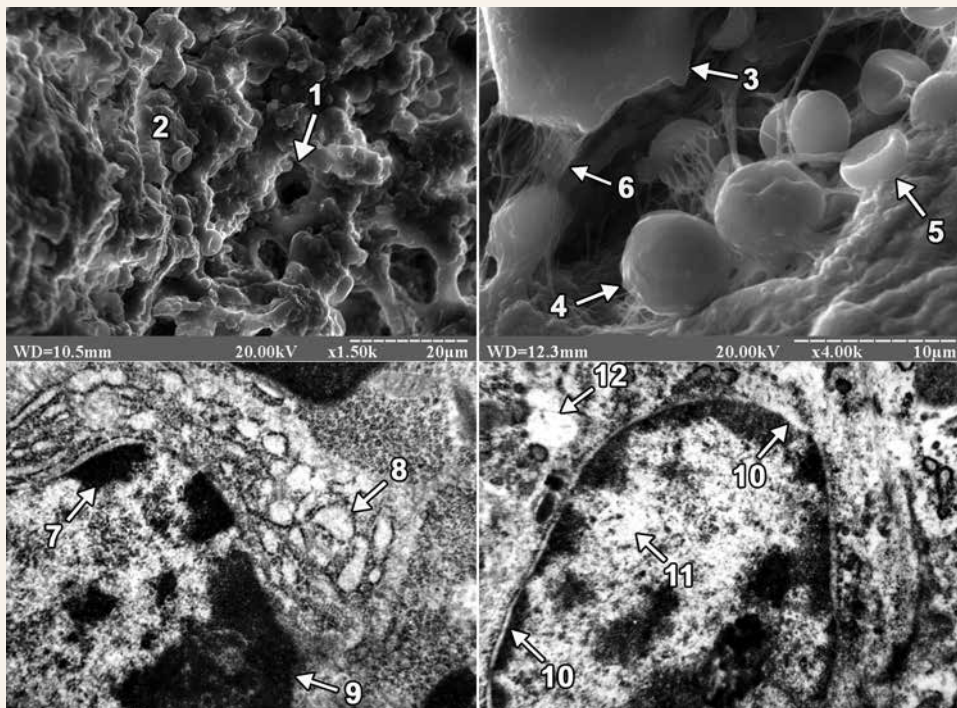
of an enlightened cytoplasm, which contained separate cisterns of the granular endoplasmic reticulum (fig. 1).

On the 24th day of the experiment, the site of the bone defect was filled with regenerate bone tissue, which included primary and secondary osteoblasts in both groups of animals. Primary osteoblasts were located on the surface of the trabeculae of the regenerate bone tissue, and secondary osteoblasts created bone plates and turned into secondary osteocytes. At the same time, the difference in the structure of the external surface of osteocytes between the animals of the experimental groups attracted attention. The latter consisted in the fact that in the first group of animals the bone tissue of the regenerate was dominated by osteocytes with long processes, and in the second group of animals – with short ones (fig. 2).

In ultrathin sections of regenerate of the animals of both experimental groups, osteoblasts were mainly found, the cytoplasmic membrane of which formed short processes, and clusters of collagen fibers were detected in the adjacent intercellular substance. In os-

teoblasts of animals of the first group, the perinuclear spaces were not expanded, granules of condensed chromatin were concentrated along the periphery of the nucleus, and the matrix retained an average electron density. Mitochondria with a large number of cristae and a fine-grained matrix of medium electron density were detected in the cytoplasm. In osteoblasts, hyperplasia of the granular endoplasmic reticulum was also detected, and its cisterns were flattened and filled with a non-fibrous substance of medium electron density. Numerous ribosomes were located on the membranes of the endoplasmic reticulum and in the cytoplasm. Golgi's lamellar cytoplasmic complex had a typical structure and localization in the cytoplasm, and its smooth membranes were stacked. But in animals of the second group, the nuclei of osteoblasts had deep intaginations, chromatin, which was localized along the nuclear membrane in the form of an osmiophilic ring. The perinuclear spaces were not expanded. The mitochondria of osteoblasts had a rounded shape, the matrix – a coarse-fiber structure with areas of electronic transparency, partially

Fig. 1 | Components of the tibial regenerate on the 3rd day after the injury. Vessels (1) of regenerate granulation tissue (2) in animals of the first group. Electronic scan. X 1500. Macrophages (3), lymphocytes (4), red blood cells (5) surrounded by a network of fibrous structures (6) in animals of the second group. Electronic scan. 4000X. Condensed chromatin (7), expanded cisterns of the granular endoplasmic reticulum (8), nucleolus (9) of the lymphocyte in animals of the first group. The TEM image. 35000X. Expanded perinuclear spaces (10), areas of illumination of the nucleus matrix (11) and cytoplasm (12) of the lymphocyte in animals of the second group. TEM image. 35000X.



destroyed by cristae. A small number of free-lying ribosomes and ribosomes, which were associated with endoplasmic reticulum membranes, were also observed in the cytoplasm. In this case, the granular endoplasmic reticulum represented a system of electron-transparent vacuoles of various shapes and sizes (fig. 2).

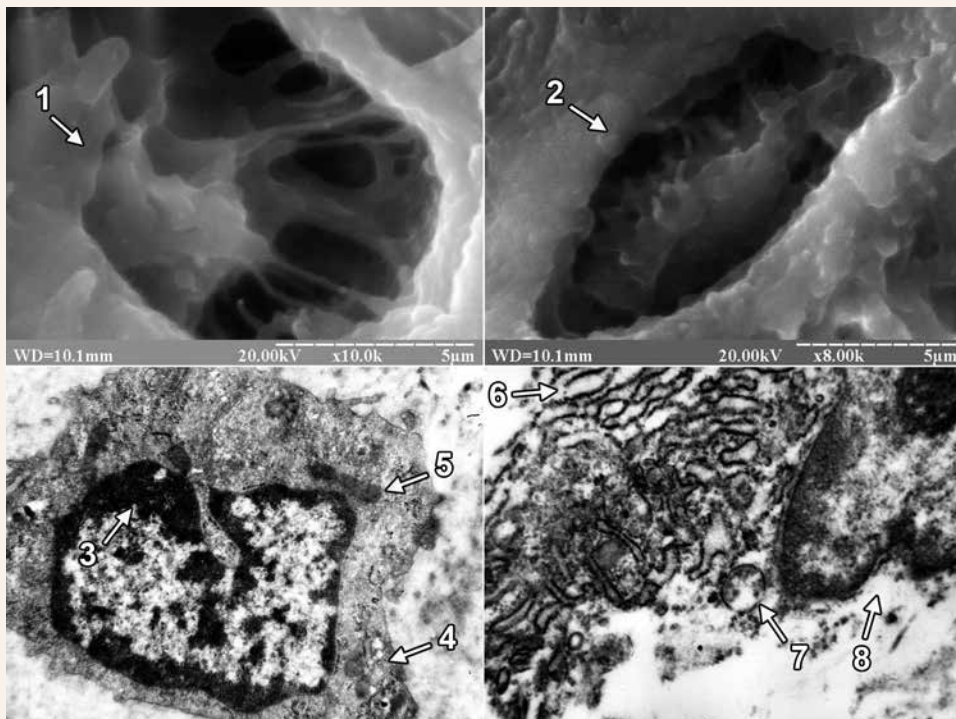
Discussion

The study using scanning electron microscopy found that in the area of the bone defect on the 3rd day after its application, the rats of both groups showed signs of traumatic inflammation. The latter consisted in the presence of polymorphism of blood cells and connective tissue cell elements that provided the formation of granulation tissue. At the same time, we note that no differences between the 2 groups of animals during this period of the experiment were found using scanning electron microscopy. However, using transmission electron microscopy, it was found that the intake of excessive amounts of lead and cadmium in the body led to a decrease in the biosynthetic activity of lympho-

cytes, as well as the appearance of dystrophic and destructive changes in them. The latter was evidenced by the presence in the regenerate lymphocytes of a small number of cisterns of granular endoplasmic reticulum, a strongly expanded perinuclear space and an enlightened cytoplasm.

On the 24th day after the injury, using scanning electron microscopy, it was found that osteoblasts and osteocytes appeared on the surface of trabeculae and in the lacunae of bone tissue of regenerate of the animals of both experimental groups. Osteocytes in animals of the 1st group had mainly long, and in animals of the second group short processes. It should be noted that the size of the processes of osteocytes is one of the important morphological signs of their maturity. Thus, it is known that mature (secondary) osteocytes have long processes and are located in lacunae of lamellar bone tissue, while immature (primary) osteocytes of coarse-fibrous bone tissue are characterized by short processes [2]. Thus, in the last period of the experiment, primary or immature osteocytes prevailed in the bone tissue of re-

Fig. 2 | Tibial regenerate cells on the 24th day after the injury. Osteocyte with long processes (1) in the bone lacuna in animals of the first group. Electronic scan. 10000X. Osteocyte with short processes (2) in the bone lacuna in animals of the second group. Electronic scan. 8000X. Condensed chromatin (3), parallel oriented smooth membranes of the Golgi complex (4), mitochondria (5) of the osteoblast in animals of the first group. TEM image. 35000X. Expanded electron-transparent cisterns of the granular endoplasmic reticulum (6), matrix enlightenment and cristae lysis of mitochondria (7), deep invaginations of the nuclear membrane of osteoblast (8) in animals of the second group. TEM image. 33000X.



generate of the animals of the 2nd group. In turn, Lu H et al, examining the distal epiphysis of the thighs of rats with scanning electron microscopy after ingesting excessive amounts of lead and cadmium, indicated a decrease in the size of bone lacunae, but did not report the cellular elements that are located there [27]. We also note that there are works in the scientific literature devoted to the excessive influence of lead and/or cadmium on the ultrastructure of cellular elements of bone tissue. However, such studies were conducted in conditions of physiological regeneration of bone tissue in the epiphyses, as well as on cultured osteoblasts of the skull bones. So, for example, Lu H et al using transmission electron microscopy found that when the rats received an excessive amount of lead and cadmium combination to the osteoblasts of the femoral epiphysis, there was a decrease in the number of organelles, focal cytolysis, as well as condensation and marginalization of chromatin in combination with a greater more floc [27]. According to the data of Zhao H and co-authors, mitochondria were changed in the conditions of 24-hour exposure to an increased concentration of cadmium alone in cultured osteoblasts of rat skull bones [30]. Thus, after Cd treatment at a dose of 1 µM, swollen mitochondria with featureless crystals were observed in osteoblasts, and an increase in the Cd dose from 2 to 5 µM led to the disappearance of mitochondrial crystals and the appearance of cytoplasmic vacuolation. In turn, in the presence of an excess of lead alone, Bonucci E et al found that the greatest changes in the tibial and femoral bones of Collie puppies were exposed to osteoclast nuclei, which were subjected to pyknosis and contained inclusion bodies with a high content of lead [31]. At the same time, osteoblasts and osteocytes did not contain inclusion bodies, since lead does not reach a high enough concentration in these cells. In our study, under the conditions of ingestion of excessive amounts of lead and cadmium into the body of rats, signs of dystrophic and destructive changes were observed in osteoblasts of regenerate bone tissue. The latter was evidenced by the presence in the nuclei of osteoblasts of an electron-transparent matrix, numerous intussusceptions of nuclear membrane, partially destroyed cristae, coarse-fiber structure and areas of electronic transparency of the matrix of mitochondria, as well as electron-transparent cisterns of the granular endoplasmic reticulum.

Conclusion

Subchronic receipt of excessive amounts of lead and cadmium in the body leads to the occurrence of dystrophic and destructive changes in the cellular elements of bone regenerate and slowing their maturation.

References

1. Pepa GD, Brandi M. Microelements for bone boost: the last but not the least. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13(3): 181–185. Available on DOI: <<https://doi.org/10.11138/ccmbm/2016.13.3.181>>.
2. Omelyanenko NP. *Histophysiology, Biochemistry, Molecular Biology*. CRC Press: Boca Raton, Florida, USA 2013.
3. Zofkova I, Davis M, Blahos J. Trace elements have beneficial, as well as detrimental effects on bone homeostasis. *Physiol Res* 2017; 66(3): 391–402. Available on DOI: <<https://doi.org/10.33549/physiolres.933454>>.
4. Roberts JL, Drissi H. Advances and Promises of Nutritional Influences on Natural Bone Repair. *J Orthop Res* 2020; 38(4): 695–707. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1002/jor.24527>>.
5. Nechytailo L, Danyliv S, Kuras L et al. Dynamics of changes in cadmium levels in environmental objects and its impact on the bio-elemental composition of living organisms. *Braz J Biol* 2023; 84: e271324. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1590/1519-6984.271324>>.
6. Priya PS, Nandhini PP, Arockiaraj J. A comprehensive review on environmental pollutants and osteoporosis: Insights into molecular pathways. *Environ Res* 2023; 237(Pt 2): 117103. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117103>>.
7. Rodríguez J, Mandalunis PM. A Review of Metal Exposure and Its Effects on Bone Health. *J Toxicol* 2018; 2018: 4854152. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1155/2018/4854152>>.
8. Vasilenko TO, Merciful RO, Masyuk DM et al. Sanitary and Toxicological assessment of drinking water of agricultural enterprises for the content of heavy metals. *Bulletin of Sumy national agrarian University. Series "Animal Husbandry"* 2017; 5/2(32): 20–26.
9. Lu HK, Dai SJ, Yin ZQ, Yuan GP et al. Study on damage of bone in rat induced by experimental acute combined exposure to lead and cadmium. *Chin Vet Sci* 2012; 42(12): 1278–1282.
10. Carmouche JJ, Puzas JE, Zhang X et al. Lead exposure inhibits fracture healing and is associated with increased chondrogenesis, delay in cartilage mineralization, and a decrease in osteoprogenitor frequency. *Environ Health Perspect* 2005; 113(6): 749–755. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1289/ehp.7596>>.
11. Tarasco M, Cardeira J, Viegas NM et al. Anti-Osteogenic Activity of Cadmium in Zebrafish. *Fishes* 2019; 4(1): 11. Available on DOI: <<https://doi.org/10.3390/fishes4010011>>.
12. Gur E, Waner T, Barushka-Eizik O et al. Effect of cadmium on bone repair in young rats. *J Toxicol Environ Health* 1995; 45(3): 249–260. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1080/15287399509531994>>.
13. Tang L, Chen X, Bao Y et al. CT Imaging Biomarkers of Bone Damage Induced by Environmental Level of Cadmium Exposure in Male Rats. *Biol Trace Elem Res* 2016; 170(1): 146–151. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1007/s12011-015-0447-8>>.
14. Browar AW, Leavitt LL, Prozialeck WC et al. Levels of Cadmium in Human Mandibular Bone. *Toxics* 2019; 7(2): 31–36. Available on DOI: <<https://doi.org/10.3390/toxics7020031>>.
15. Nawrot T, Geusens P, Nulens TS et al. Occupational cadmium exposure and calcium excretion, bone density, and osteoporosis in men. *J Bone Miner Res* 2010; 25(6): 1441–1445. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1002/jbmr.22>>.
16. Dahl C, Sogaard AJ, Tell GS et al. Do cadmium, lead, and aluminum in drinking water increase the risk of hip fractures? ANOREPOS study. *Biol Trace Elem Res* 2014; 157(1): 14–23. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1007/s12011-013-9862-x>>.
17. Wallin M, Barregard L, Sallsten G et al. Low-Level Cadmium Exposure Is Associated With Decreased Bone Mineral Density and Increased Risk of Incident Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study. *J Bone Miner Res* 2016; 31(4): 732–741. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1002/jbmr.2743>>.
18. Winiarska-Mieczan A. Protective effect of tea against lead and cadmium-induced oxidative stress – a review. *Biometals* 2018; 31(6): 909–926. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1007/s10534-018-0153-z>>.
19. Wang X, Bao R, Fu J. The Antagonistic Effect of Selenium on Cadmium-Induced Damage and mRNA Levels of Selenoprotein Genes and Inflammatory Factors in Chicken Kidney Tissue. *Biol Trace Elem Res* 2018; 181(2): 331–339. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1007/s12011-017-1041-z>>.
20. Berroukche A, Labani A, Terras MM. Antagonist effects of cadmium and zinc on the histological structures of the lungs, liver and kidneys in Wistar

rats. *Environnement Risques Sante* 2015; 14(2): 163–171. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1684/ers.2015.0772>>.

21. Huang X, Liu T, Zhao M et al. Protective Effects of Moderate Ca Supplementation against Cd-Induced Bone Damage under Different Population-Relevant Doses in Young Female Rats. *Nutrients* 2019; 11(4): 849. Available on DOI: <<https://doi.org/10.3390/nu11040849>>.

22. Rani A, Kumar A, Lal A et al. Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review. *Int J Environ Health Res* 2014; 24(4): 378–399. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1080/09603123.2013.835032>>.

23. Patra RC, Rautray AK, Swarup D. Oxidative stress in lead and cadmium toxicity and its amelioration. *Vet Med Int* 2011; 2011: 457327. Available on DOI: <<https://doi.org/10.4061/2011/457327>>.

24. Al-Ghafari A, Elmorsy E, Fikry E et al. The heavy metals lead and cadmium are cytotoxic to human bone osteoblasts via induction of redox stress. *PLoS One* 2019; 14(11): e0225341. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225341>>.

25. Beier EE, Sheu TJ, Dang D et al. Heavy metal ion regulation of gene expression: mechanism by which lead inhibits osteoblastic bone-forming activity through modulation on the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *J Biol Chem* 2015; 290(29): 18216–18226. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.629204>>.

26. Sun K, Mei W, Mo S et al. Lead exposure inhibits osteoblastic differentiation and inactivates the canonical Wnt signal and recovery by icaritin in MC3T3-E1 subclone 14 cells. *Chem Biol Interact* 2019; 303: 7–13. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.01.039>>.

27. Lu H, Yuan G, Yin Z et al. Effects of subchronic exposure to lead acetate and cadmium chloride on rat's bone: Ca and Pi contents, bone density, and histopathological evaluation. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(2): 640–647.

28. Yuan G, Lu H, Yin Z et al. Effects of mixed subchronic lead acetate and cadmium chloride on bone metabolism in rats. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(5): 1378–1385.

29. Lopes RH, Silva CRDV, Salvador PT et al. Surveillance of Drinking Water Quality Worldwide: Scoping Review Protocol. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(15): 8989. Available on DOI: <<https://doi.org/10.3390/ijerph19158989>>.

30. Zhao H, Liu W, Wang Y et al. Cadmium induces apoptosis in primary rat osteoblasts through caspase and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Vet Sci* 2015; 16(3): 297–306. Available on DOI: <<https://doi.org/10.4142/jvs.2015.16.3.297>>.

31. Bonucci E, Barckhaus RH, Silvestrini G et al. Osteoclast changes induced by lead poisoning (saturnism). *Appl Pathol* 1983; 1(5): 241–250.

WORLD CONGRESS OF INTERNAL MEDICINE

THE 37TH WCIM 2024 PRAGUE CZECH REPUBLIC

30. 10. – 2. 11. 2024



WWW.WCIM2024.COM

Metabolizmus vápníku a jeho poruchy: hyperkalcemie a hypokalcemie

Calcium metabolism and its disorders: hypercalcemia and hypocalcemia

Alexandra Tenčíková

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

✉ **MUDr. Alexandra Tenčíková** | alex.tencikova@gmail.com | www.3ik.fnol.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 8. 12. 2023

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 18. 12. 2023

Abstrakt

Vápník (Ca^{2+}) je jeden z nejvýznamnějších iontů v těle. Zajišťuje řadu funkcí, jako je proces kostní mineralizace, hemokoagulace, nervosvalový přenos, svalová kontrakce, přenos intracelulárních dějů a aktivace enzymů. V lidském těle se vyskytuje především extracelulárně a jeho největší zastoupení (přibližně 99%) je v kostech a zubech ve formě hydroxyapatitu. V krvi se nachází ve formě volné (ionizované), vázané na proteiny (především albumin) a vázané v komplexech. Hladina celkového vápníku je tedy závislá na hladině albuminu, proto je při jeho abnormální hladině preferováno stanovení ionizovaného vápníku, nebo korigování koncentrace vápníku dle koncentrace albuminu v séru. Hormonální regulace je zprostředkována parathormonem (PTH) a kalcitriolem. Kalcitonin hraje minoritní roli v metabolismu vápníku, chrání tělo zejména před náhlým zvýšením kalcemie a na významu nabývá v období gravidity a laktace. Metabolizmus vápníku je úzce propojen s metabolismem fosfátů a magnezia a je závislý na střevní absorpci, kostní remodelaci a renální reabsorpci. Poruchy metabolismu vápníku vycházejí z poruch všech těchto regulačních mechanismů. Přehledový článek shrnuje poznatky o metabolismu vápníku a zaměřuje se na stavy vedoucí k hyperkalcemii a hypokalcemii.

Klíčová slova: hyperkalcemie – hypokalcemie – metabolismus vápníku

Abstract

Calcium (Ca^{2+}) is one of the most important ions in the body. It plays numerous body functions such as skeletal mineralization, blood coagulation, nerve conduction, muscle contraction, transmission of intracellular processes and enzyme activation. In human body, it occurs mainly extracellularly, and its greatest amount (about 99 %) is in the bones and teeth in the form of hydroxyapatite. Serum calcium exists in free form (ionized), bound to proteins (mainly albumin) and bound to complexes. The level of total serum calcium is therefore dependent on the level of serum albumin. When its level is abnormal, ionized calcium or calcium corrected for albumin is preferred. The hormonal regulation is mediated by parathyroid hormone (PTH) and calcitriol. Calcitonin plays a minor role in calcium metabolism, protects the body from sudden increases of calcium levels, and becomes more important during pregnancy and lactation. Calcium metabolism is closely linked to the phosphate and magnesium metabolism and is dependent on intestinal absorption, bone remodeling and renal reabsorption. Disorders of calcium metabolism are caused by disorders of regulatory mechanisms. This review summarizes knowledge about calcium metabolism and focuses on conditions leading to hypercalcemia and hypocalcemia.

Key words: calcium metabolism – hypercalcemia – hypocalcemia

Metabolismus vápníku

Vápník je jeden z nejvýznamnějších prvků v lidském těle a podílí se na řadě funkcí, jako je proces kostní mineralizace, nervosvalový přenos, svalová kontrakce, hemokoagulace, přenos intracelulárních dějů a aktivace enzymů. Lidské tělo obsahuje přibližně 1 000–1 300 g vápníku. Vápník je uložen především v kostech a zubech ve formě hydroxyapatitu (99,3 %), v měkkých tkáních (0,6 %) a v extracelulární tekutině (0,1 %). Právě intracelulární hladina vápníku je zásadní pro fungování nervosvalového přenosu, svalovou kontrakci a hemokoagulaci [1,2].

Celkový vápník v séru představuje součet vápníku ionizovaného (48 %), vápníku vázaného na proteiny, především albuminu (45 %) a vápníku vázaného v komplexech (7 %). Hladina celkového vápníku v séru je tedy ovlivněna sérovou hladinou albuminu. V případech, v nichž je hladina albuminu abnormální, je preferováno stanovení ionizovaného vápníku, nebo je potřeba korigovat koncentraci vápníku v séru dle koncentrace albuminu. Při hyperalbuminemii je falešně zvýšená hladina celkového vápníku a frakce ionizovaného vápníku klesá, a naopak při hypoalbuminemii je hladina celkového vápníku falešně snížena, ale hladina ionizovaného vápníku se nemění. I poruchy acidobazické rovnováhy (ABR) ovlivňují vazbu na albumin, a tím mění frakci ionizovaného kalcia. Alkalóza snižuje a acidóza zvyšuje ionizované kalcium [1,2].

Vstřebávání vápníku je zajištěno dvěma procesy. Transcelulární transport představuje aktivní přenos, který je satureovatelný a řízený kalcitriolem. Paracelulární transport je proces pasivní difuze. Aktivní transport se nachází hlavně v duodenu, jejunu, méně v tlustém střevě a chybí v ileu. Pasivní transport se nachází ve všech částech střeva. Pokud přijímáme v potravě málo vápníku, dominuje vstřebávání aktivní, naopak při vysoce kalciové dietě převažuje transport pasivní [3]. Vstřebávání váp-

níku je ovlivněno několika faktory, které jsou uvedeny v tab. 1. Je třeba připomenout, že již od 12. týdne těhotenství se u matky zdvojnásobuje vstřebávání vápníku, aby byly pokryty potřeby pro plod, avšak po porodu absorpce klesá na původní hodnotu [4]. Vstřebávání kalcia je také zvýšeno v období růstu v dětství a adolescenci [1]. Z denního příjmu vápníku 1 000 mg je vstřebáno 400 mg tenkým střevem, okolo 200 mg je vyloučeno střevní sekrecí, což znamená, že čistá absorpce je 200 mg (zhruba 20 %) a celkově je 800 mg vyloučeno stolicí. Přibližně 500 mg vápníku je denně směřeno mezi kosti a extracelulární tekutinou [2].

Ledviny zpětně vstřebávají až 98 % vápníku. I zpětná reabsorpce vápníku ledvinami je ovlivněna několika faktory. Mezi faktory zvyšující vylučování kalcia řadíme kofein, alkohol, glukokortikoidy, metabolickou a respirační acidózu, klíčková diuretika, renální tubulární acidózu nebo imobilizaci. Faktory podporující zpětné vstřebávání kalcia jsou tiaزيدová diuretika, kalcitriol a parathormon [1,2].

Hormonální regulace

Kalcium senzitivní receptor (CaSR) se řadí mezi G-proteiny, nacházející se na povrchu buněk a velmi citlivě detekuje hladinu kalcemie. Reguluje tak sekreci PTH, reabsorpci kalcia v distálním tubulu a ve štítné žláze kontroluje sekreci kalcitoninu [1]. Kalcemie je regulována nejenom hormonální cestou, tedy prostřednictvím PTH, kalcitriolu a kalcitoninu, ale i nehoronální cestou, jež představuje rychle směřitelnou cestu, jak upravit kalcemii, jedná se o vápník vázaný na proteiny a vápník v kostech [5].

PTH je hlavní kalcitropní hormon. Má hyperkalcemizující a fosfaturické účinky. Zvyšuje kalcemii tím, že zvyšuje reabsorpci vápníku v distálním tubulu a zvyšuje aktivitu 1 α -hydroxylázy, což vede ke zvýšenému vstřebávání vápníku ve střevě. Jeho kontinuální působení v kostech

Tab. 1 | Faktory ovlivňující vstřebávání kalcia střevem

faktory ZVYŠUJÍCÍ vstřebávání	faktory SNIŽUJÍCÍ vstřebávání
kalcitriol	deficit kalcitriolu
acidita žaludku	hypochlorhydrie až achlorhydrie (resekce žaludku, PPI, H ₂ -blokátory)
laktóza	laktózová intolerance
těhotenství	s věkem se zvyšující deficit estrogenů
děti, adolescenti	tvorba nevstřebatelných komplexů (bisfosfonáty, fluoridy, fosfáty, oxaláty, fytáty)
	nadměrná konzumace kofeinu
	nadměrná konzumace alkoholu
	nikotin
	glukokortikoidy

H₂-blokátor – blokátor receptoru pro histamin 2. typu PPI – inhibitory protonové pumpy

vede ke zvýšené osteoklastické resorpci, respektive zvyšuje expresi RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa beta/ligand pro receptor aktivující jaderný faktor κB) [1,6].

Kalcitriol ovlivňuje vstřebávání vápníku jednak genomickou cestou, tedy podporuje transkripci genů pro vitamin D receptor (VDR), kalbindin, kalmodulin a jiné proteiny podílející se na transportu kalcia, jednak negenomickou cestou, tedy zvyšuje fluiditu membrány pro kalcium. Mimoto kalcitriol podporuje vstřebávání fosforu i magnezia [7].

Kalcitonin je antagonistou parathormonu a má hypokalcemizující, ale také fosfaturické účinky. Zvyšuje renální exkreci vápníku i fosforu a tlumí vstřebávání vápníku tím, že tlumí sekreci žaludečních šťáv. Kalcitonin má mírné antiresorpční účinky. Jeho receptory se nacházejí na osteoklastech a inhibuje jejich funkci. Kalcitonin se řadí mezi neuropeptidy a mezi jeho účinky patří i analgetický účinek cestou zvýšení hladin β-endorfinů, tohoto účinku se terapeuticky využívalo u stavů spojených s bolestí (například komplexní regionální bolestivý syndrom). Zásadní význam spočívá v ochraně těla před náhlým zvýšením kalcemie. Jeho nedostatek (po totální tyreoidektomii) nevede k hyperkalcemii a chronický nadbytek (např. u medulárního karcinomu štítné žlázy nebo ektopické produkci kalcitoninu u karcinomu plic nebo prsou) nevede k hypokalcemii. Na významu nabývá v období gravidity, laktace a intrauterinního vývoje, v nichž jsou jeho hladiny zvýšeny, a chrání tak kosti před ztrátou vápníku [1].

Považují za důležité zmínit i fosfaturický hormon neboli fibroblastový růstový faktor 23 (FGF23), dříve nazývaný fosfatonin, protože hraje zásadní roli v kalciofosfátovém metabolismu. Stimulem pro jeho tvorbu je hyperfosfatemie nebo zvýšení hladiny kalcitriolu. Je syntetizován v osteocytech a osteoblastech a působí především v ledvinách a příštítných tělískách. Jeho vazba na receptor fibroblas-

tového růstového faktoru 1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1- FGFR1) je slabá a k úplnému účinku potřebuje koreceptor Klotho, který tuto vazbu posílí. FGF 23 snižuje zpětnou reabsorpci fosfátů v proximálním tubulu, snižuje aktivitu 1α-hydroxylázy, a navíc snižuje tvorbu parathormonu, což má za následek pokles fosfatemie. Tito pacienti mívají normální nebo snížené hladiny kalcitriolu a k poklesu kalcemie nedochází. V praxi lze FGF23 využít jako marker mortality u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, především hemodialyzovaných. Nadbytek FGF23 působí kardiotoxicky a vede k hypertrofii levé komory.

Výčet stavů se zvýšenými hladinami FGF23 je uveden v tab. 2 [8].

Poruchy metabolismu vápníku a jejich diagnostika

Poruchy metabolismu vápníku vycházejí především z poruch regulačních mechanismů, jako jsou poruchy v oblasti trávicí soustavy, kostí, příštítných tělísek, dále pak z poruch metabolismu vitamínu D, kalcitoninu, VDR či CaSR. Poruchy FGF23 nevedou k poruše metabolismu vápníku, ale poruše metabolismu fosfátu.

Diagnostika se opírá o stanovení hodnot celkového vápníku a albuminu v séru, v případě abnormálních hodnot albuminu stanovujeme hodnoty ionizovaného vápníku nebo vápníku korigovaného na albumin [9]. Při podezření na poruchu acidobazické rovnováhy stanovujeme pH krve [10]. Současně stanovujeme hladiny magnezia a fosforu v séru. V moči stanovujeme koncentraci a odpady zmíněných iontů. Současně stanovujeme hladiny regulačních hormonů, především parathormonu, kalcidiolu (25OHD), případně kalcitoninu, FGF23 a kalcitriolu (1,25(OH)₂D) [9]. Základní odběry doplníme o krevní obraz, vyšetření alkalické fosfatázy (ALP) a ledvinné parametry. Další vyšetření indikujeme podle možné etiologie [10].

Tab. 2 | Stav se zvýšenými hladinami FGF23

laboratorní nález	onemocnění	příčina
primární zvýšení FGF23	hypofosfatemická křivice/osteomalacie X-vázaná (XLH)	mutace PHEX
	hypofosfatemická křivice/osteomalacie AR	mutace DMP1
	hypofosfatemická křivice/osteomalacie AD	mutace FGF23
	tumorem indukovaná rachitida/osteomalacie (TIO)	tvorba FGF23 nádorovými buňkami
	McCuneův-Albrightův syndrom/fibrózní dysplazie	zvýšená exprese FGF23
sekundární zvýšení FGF23	CKD-MBD	hyperfosfatemie

AD – autosomálně dominantní AR – autosomálně recesivní CKD-MBD – Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder/kostní a minerálová porucha při chronických onemocněních ledvin DMP1 – dentin matrix protein 1 PHEX – Phosphate-regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome

Hyperkalcemie a její projevy

Hyperkalcemie je definována jako zvýšená hladina celkového sérového vápníku nad normální hodnotu deklarovanou užitou laboratoří (ve většině případů > 2,65 mmol/l) při normální hladině albuminu [1]. Těžká nebo rychle vzniklá hyperkalcemie je život ohrožující stav.

Hlavní příznaky hyperkalcemie zahrnují anxieta, kognitivní deficit, změny v chování, svalové slabosti a bolesti, obstipaci, zvracení, nauzeu, dehydrataci, polyurii, polydipsii, akutní renální selhání, zkrácení QTc a v nejhorším případě zástavu srdce v systole. Důsledky dlouhotrvající hyperkalcemie jsou kalcifikace cév s rozvojem aterosklerózy a arteriální hypertenze, nefrolitiáza a nefrokalcinóza. Při hyperkalcemii může dojít k rozvoji peptického vředu z důsledku nadměrné aktivity gastrinu a k rozvoji akutní pankreatitidy v důsledku nadprodukce trypsinogenu. Patrný je častější výskyt krystalových artopatií, jako je dna nebo nemoc z ukládání krystalů kalcium pyrofosfát dihydrátu [11,12].

Až 90 % hyperkalcemii je způsobeno buď primární hyperparatyreózou (PHPT) nebo malignitou. Při opakované zvýšené hladině kalcia společně se zvýšenou hladinou parathormonu prvně pomysleme na primární nebo terciární hyperparatyreózu a vyloučíme familiární hypokalciurickou hyperkalcemii. V těchto případech bývá hyperkalcemie mírnější a častěji asymptomatická oproti maligní hyperkalcemii, u které bývají hodnoty > 3,0 mmol/l a jsou častěji symptomatické. Terciární hyperparatyreóza se objevuje nejčastěji při chronickém onemocnění ledvin [1].

Primární hyperparatyreóza je definována jako konstantní hyperkalcemie s elevací hodnot parathormonu nebo nepřiměřeně normální hladinou parathormonu vzhledem k hyperkalcemii. Patofyziologickým podkladem je autonomní nadprodukce parathormonu s klonální dysregulací růstu paratyreoidey se společně sníženou expresí CaSR [13]. Příčinou nadprodukce parathormonu je adenom v 75–85 % případů, postižení více tělísek (multiglandular parathyroid disease), hyperplazie nebo vícečetné adenomy v 15–20 % případů a v méně než 1 % karcinom paratyreoidey [14]. Genetický podklad PHPT je patrný zhruba v 10 % případů. Řadíme sem mnohočetné endokrinní neoplázie (MEN-1, MEN-2A, MEN-4), syndrom hyperparatyreózy a tumorů čelisti (Hyperparathyroidism-Jaw Tumor – HPT-JT), familiární izolovanou hyperparatyreózu (FIHPT), těžkou neonatální hyperparatyreózu (Neonatal Severe Hyperparathyroidism – NSHPT) a familiární hypokalciurickou hyperkalcemii (FHH) [13]. FHH také nazývaná jako benigní FHH je projevem inaktivační mutace CaSR u heterozygotů. U homozygotů se projevuje jako NSHPT. Jsou popsány 3 subtypy FHH, přičemž většina případů je FHH1. Subtypy se

liší postiženou doménou CaSR. FHH se typicky projevuje celoživotní hyperkalcemií ≤ 3,0 mmol/l, nízkou exkrecí kalcia, často hypofosfatemii, ale hodnota parathormonu je normální až v 80 % případů [15]. K odlišení FHH využíváme výpočet frakční exkrece kalcia (FE Ca), u primární hyperparatyreózy by měla být FE Ca > 0,01 [14]. Nicméně někteří pacienti s PHPT se mohou také prezentovat nízkou exkrecí kalcia (např. pacienti s deficitem vitamínu D nebo renální insuficiencí). V těchto případech si můžeme pomoci genetickým testováním na mutace CaSR [16].

S maligní hyperkalcemií se setkáváme u pacientů s pokročilým nálezem onkologického onemocnění ve 20–30 % případů. Nacházíme ji jak u solidních tumorů, tak u hematologických malignit. Maligní hyperkalcemie je asociována s horší prognózou. Existuje několik cest vzniku maligní hyperkalcemie: prostřednictvím nadbytku PTHrP (Parathyroid Hormone-related Peptide/parathormonu podobný peptid, např. Grawitzův tumor, bronchiální tumor), nadbytku PTH (např. karcinom ovaria, tymom), nadbytku kalcitriolu (nádory s vlastní 1 α -hydroxylázou, např. Hodgkinův lymfom) a poslední cesta je prostřednictvím nádorových cytokinů vedoucích ke zvýšené expresi RANKL (např. osteolytické metastázy u karcinomu prsou nebo myelom). Za přibližně 80 % maligních hyperkalcemií stojí ektopická produkce PTHrP a za přibližně 20 % stojí osteolytické metastázy, ostatní příčiny jsou velmi vzácné [1,17].

Mezi další příčiny hyperkalcemie řadíme intoxikaci vitamínem D, granulomatózní onemocnění způsobené zvýšenou aktivitou 1 α -hydroxylázy (např. sarkoidóza, TBC, syfilis). Hyperkalcemii způsobenou z nadměrného požití mléčných výrobků nebo nadužíváním antacid nazýváme milk-alkali syndrom. Stav s vyšším kostním obratem, respektive s převahou vyšší kostní resorpce, mohou vést k hyperkalcemii. Mezi takové stavy řadíme hypertyreózu, imobilizaci, intoxikaci vitamínem A, feochromocytom a akromegalii [1,2]. Na tomto místě je důležité připomenout, že konzumace provitaminů vitamínu A rostlinného původu (karotenoidů) je neškodná, ale nadměrné užití aktivního vitamínu A, často ve volně prodejných preparátech, může působit toxicky a způsobit nadměrnou resorpci kosti [18].

U dětí bychom neměli zapomenout na perinatální nebo infantilní formu hypofosfatazie, která může být spojena s hyperkalcemií a sekundární hypoparatyreózou, avšak dominujícím nálezem je nízká hladina ALP [19]. Například v recentní retrospektivní studii Whytea et al 2019 mělo hyperkalcemii 14 z 21 dětí s perinatální a infantilní hypofosfatazií [20]. Projevy zahrnují křivici, hypomineralizaci skeletu, fraktury a předčasnou ztrátu dočasných zubů [21]. Mezi další vzácnější jednotky patří tranzitorní neonatální hyperparatyreóza, idiopatická

infantilní hyperkalcemie (IIH), Bartterův syndrom typu 1 (neonatální forma), Jansenova metafyzární chondrodysplazie, Williamsův-Beurenův nebo Downův syndrom, jak je uvedeno v tab. 3 [6].

Hypokalcemie a její projevy

Hypokalcemie je definována jako koncentrace celkového kalcia v séru pod normální referenční mezí, ve vět-

šině laboratoří je to hodnota < 2,25 mmol/l při normální hladině albuminu [1].

Klinický obraz akutní hypokalcemie představuje tetanii (pozitivní Chvostkův nebo Trousseauův příznak), jež zahrnuje parestezii, myalgie, svalové křeče, laryngospasmus, brochospasmus a hyperventilační tetanii. Mezi další projevy mohou být prodloužení QTc, AV-blokády, apatie a letargie [10]. Mezi známky chronické hypokal-

Tab. 3 | Etiologie hyperkalcemie

laboratorní nález	etiologie hyperkalcemie	příklady
hyperkalcemie s normální nebo zvýšenou hladinou PTH	PHPT	autonomní nadprodukce PTH: adenom, vícečetné adenomy MGD hyperplazie karcinom paratyreoidey součást hereditárních syndromů: mnohočetná endokrinní neoplazie (MEN1, MEN2A, MEN4), familiární izolovaná hyperparatyreóza (FIHPT) syndrom hyperparatyreózy a tumorů čelistí (HPT-JT) těžká neonatální hyperparatyreóza (NSHPT) familiární hypokalcicurická hyperkalcemie (FHH1/2/3)
hyperkalcemie se sekundárně sníženou hladinou PTH	poléková	lithium tiazidová diuretika parathormon a jeho deriváty
	intoxikace vitamínem D	
	granulomatózní onemocnění	sarkoidóza tuberkulóza syfilis
	milk-alkali syndrom	exces antacid exces mléčných výrobků
	maligní hyperkalcemie	ektopická produkce PTHrP ektopická produkce PTH nadprodukce kalcitriolu nádorovými buňkami nádorové cytokiny
	terciární hyperparatyreóza	chronické renální onemocnění
	hyperkalcemie s vysokým kostním obratem	intoxikace vitamínem A feochromocytom imobilizace hypertyreóza akromegalie
	hypofosfatazie (perinatální, infantilní)	
	Bartterův syndrom typu 1 (neonatální forma)	
	Jansenova metafyzární chondrodysplazie	
	Williamsův-Beurenův syndrom	
	Downův syndrom	
	idiopatická infantilní hyperkalcemie (IIH)	
	tranzitorní neonatální hyperparatyreóza	

MGD – MultiGlandular parathyroid Disease/postižení více tělísek PTHrP – parathyroid hormone-related peptide/parathormonu podobný peptid PTH – parathormon

Tab. 4 | Etiologie hypokalcemie

laboratorní nález	etiologie hypokalcemie	příklady
hypokalcemie s nízkou nebo nepřiměřeně normální hladinou parathormonu	chirurgie v oblasti krku	hypoparatyreóza tranzitorní (ústup do 6 měsíců) nebo permanentní
	autoimunitní hypoparatyreóza	hypoparatyreóza familiární izolovaná, autoimunitní polyglandulární syndrom typu I (APS1)
	genetické příčiny hypoparatyreózy	autosomálně dominantní hypokalcemie typu 1 a 2 izolovaná hypoparatyreóza (AR, AD, X-vázaná) Di Georgův syndrom Kennyův-Caffeyův syndrom Sanjadův syndrom Kearnsův-Sayreho syndrom mitochondriální encefalomyopatie s laktátovou acidózou a epizody podobné iktu (MELAS) syndrom nedostatku mitochondriálního trifunkčního proteinu (MTP)
	infiltrativní procesy příštítných tělísek	sarkoidóza amyloidóza Riedelova tyreoiditida
	metastatické procesy příštítných tělísek	karcinom prsu, plic leukemie
	radiační destrukce příštítných tělísek	
	depozice v příštítných tělískách	mědi – Wilsonova choroba, železa – hemochromatóza
	tranzitorní hypoparatyreóza	popáleniny sepsy těžké akutní stavy
	funkční hypoparatyreóza	hypomagnezemie, hypermagnezemie
hypokalcemie se sekundárně zvýšenou hladinou parathormonu	pseudohypoparatyreóza (1a/1b/1c/2)	Albrightova hereditární osteodystrofie přítomná u typů 1a, 1c
	tranzitorní neonatální pseudohypoparatyreóza	
	infantilní osteopetróza	
	renální osteopatie s nízkým kostním obratem	adynamická kostní choroba osteomalacie
	polékové	furosemid antiremodelační preparáty (aminobisfosfonáty, denosumab) kalcitonin fenytoin glukokortikoidy kalcimimetika
	nedostatek vitamínu D	malabsorpce nespecifické střevní záněty laktózová intolerance nutriční deficit operace či ozáření v oblasti gastrointestinálního traktu jaterní či ledvinné onemocnění hepatobiliární onemocnění
	rabdomyolýza	
	TLS	
	tubulopatie	Fanconiův syndrom Gitelmanův syndrom
	vitamin D dependentní rachitida (VDDR1A/1B/2A/2B/3)	

AD – autosomálně dominantní AR – autosomálně recesivní TLS – tumor lysis syndrom/syndrom nádorového rozpadu

emie vznikající v důsledku zvýšeného kalciofosfátového součinu řadíme ektopické kalcifikace (např. v bazálních gangliích, kůži a cévách). Může se vyskytovat katarakta nebo zubní abnormality [1]. Vážnou, avšak raritní komplikací hypokalcemie je hypokinetická dilatační kardiomyopatie, která je potenciálně reverzibilní po zajištění adekvátní léčby [22]. Další projevy jsou odvislé od etiologie hypokalcemie.

Prvním krokem při diferenciální diagnostice hypokalcemie je stanovení hladiny PTH. Pokud je nízká, napovídá nám, že jsou postižena příštítná tělíska. Pokud je naopak hladina PTH zvýšená, jedná se o jeho sekundární zvýšení. V prvním případě se nejčastěji jedná o pooperační hypoparatyreózu (až v 75 % případů), a buď dojde k úpravě do 6 měsíců (tranzitorní hypoparatyreóza), nebo nikoli (permanentní hypoparatyreóza) [14].

Další skupinou jsou hypoparatyreózy vznikající na autoimunitním podkladě s tvorbou aktivujících protilátek proti CaSR nebo jako součást autoimunitního polyglandulárního syndromu typu 1 (APS1, společně s kandidózou a Addisonovou chorobou) projevující se již během dětství. Mezi genetické příčiny hypoparatyreózy se řadí aktivační mutace CaSR nazývající se autosomálně dominantní hypokalcemie typu 1 a typu 2 (ADH1/2), jež se liší postiženou doménou CaSR. U ADH vidáme supresi parathormonu s hyperkalcérií, hypokalcemií, hyperfosfatemii a hypomagnezemií. Další genetickou poruchou je Di Georgův syndrom zahrnující hypoparatyreózu s hypokalcemií, hypoplazií až agenezí tymu s imunitním deficitem a vrozenou vývojovou vadou srdce [1,14,23,24].

Při hypokalcemii se sekundárně zvýšenou hladinou parathormonu, a je-li pacientem dítě, velmi pravděpodobně se jedná o pseudohypoparatyreózu (PHP). Toto dědičné onemocnění je charakteristické rezistencí nebo špatnou odpovědí cílových orgánů na parathormon, ale i na jiné hormony, jako je tyreotropní hormon nebo pohlavní hormony. V projevech napodobuje hypoparatyreózu, ale hladina parathormonu je zvýšená. Je popsáno několik typů PHP (1a, 1b, 1c a 2). Mezi typem 1 a 2 je rozdíl v odlišné odpovědi cAMP (cyklický adenosin-monofosfát) na podání parathormonu. U PHP 1 dochází k jeho snížení, oproti tomu u PHP 2 je cAMP v normální hodnotě. Mutace GNAS1 (kódující alfa podjednotku G-proteinu, jež má klíčovou roli v přenosu intracelulárních dějů) je přítomna u typu 1a, 1b a pseudohypoparatyreózy (PPHP). Podtypy 1a, 1c jsou charakterizovány generalizovanou rezistencí hormonů, kdežto u subtypu 1b je rezistence omezená pouze na parathormon v ledvinách. Postižení s typem PHP 1a, 1c a s PPHP mají přítomný typický fenotyp nazývaný Albrightova hereditární osteodystrofie (AHO). Pacienti s PPHP mají normální hladiny vápníku i parathormonu [25,26]. Typickými projevy AHO jsou malá postava,

kulatý obličej, obezita, kožní a podkožní kalcifikace, zkrácení IV. nebo V. metakarpů a metatarzů [23]. Tranzitorní neonatální pseudohypoparatyreóza představuje přechodnou rezistenci cílových tkání vůči parathormonu pro nevyzrálou recepturu u nezralých novorozenců [27].

Infantilní „maligní“ osteopetroza je vzácné dědičné onemocnění, autosomálně recesivní, jež je způsobeno mutací chloridového kanálu CLCN7, RANK nebo RANKL vedoucí k neschopnosti osteoklastu resorbovat kost. Kosti jsou hutné, sklerotizované, a dřevňová dutina se tak zmenšuje, což může vést k pancytopenii s rozvojem extramedulární hematopoézy. V důsledku nefungující remodelace se vyvíjí hypokalcemie, která může být závažná, ale může i chybět [23,28,29].

Vitamin D dependentní rachitidy (VDDR) vedou jak k hypokalcemii, tak k hypofosfatemii. VDDR1A je způsobena mutací pro 1 α -hydroxylázu a je přítomen deficit kalcitriolu. U VDDR1B je přítomna mutace pro 25-hydroxylázu, chybí tedy jak kalcidiol, tak kalcitriol. VDDR2A je způsobena inaktivační mutací pro VDR, což má za následek rezistenci cílových tkání na vitamin D a přibližně 50 % pacientů má alopecii, která se vyvíjí později po narození v důsledku narušeného cyklu vlasového folikulu. Doposud nebyl objeven gen, který zapříčiňuje VDDR2B, jisté ale je, že v mnoha případech se jedná o poruchu převodních proteinů. U obou variant jsou hladiny kalcidiolu i kalcitriolu normální nebo zvýšené. Pro VDDR3 je typická aktivační mutace CYP3A4, která vede ke zvýšené degradaci vitamínu D. Při laboratorním vyšetření je patrný pokles kalcidiolu i kalcitriolu [30]. Další stavy vedoucí k hypokalcemii jsou rabdomyolýza a syndrom nádorového rozpadu vznikající v důsledku zvýšení nabídky fosfátů. Ostatní stavy jsou uvedeny v tab. 4 [2].

Závěr

Lze konstatovat, že výčet stavů, které vedou k rozvratu kalciové homeostázy je poměrně rozsáhlý a je třeba mít na paměti, že stanovení hodnoty celkového vápníku při abnormální hladině albuminu nebo poruše ABR nás může uvést v omyl. V takových případech je nutné zjistit hodnotu ionizovaného vápníku. Homeostáza vápníku je závislá na střevní absorpci, kostní remodelaci a renální reabsorpci. Tyto procesy jsou hormonálně regulovány především parathormonem, kalcitriolem a minoritně kalcitoninem a FGF23. Při podezření na poruchu kalciové homeostázy je nutné současně s vápníkem stanovit hladinu fosforu a magnezia v séru, odpady a koncentrace těchto iontů v moči a současně stanovit hodnotu parathormonu, kalcidiolu, případně kalcitriolu. Mezi nejčastější příčiny hyperkalcemie u dospělých patří nepochybně primární hyperparatyreóza a maligní hyperkalcemie jako projev paraneoplastického syndromu.

Hypokalcemii u dospělých zjišťujeme nejčastěji při deficitu vitamín D nebo u hypoparathyreózy, včetně hypomagnezemie. U novorozenců a dětí musíme při diferenciální diagnostice hyperkalcemie a hypokalcemie myslet i na vzácné dědičné jednotky. Rozsah klinických projevů hypokalcemie i hyperkalcemie je individuální a nemusí nutně korelovat s hladinami vápníku. Nadto jsou projevy závislé také na etiologii hyperkalcemie a hypokalcemie.

Literatura

- Broulík P. Onemocnění způsobená poruchami kalciofosfátového metabolismu. Jessenius. Maxdorf: Praha 2017. ISBN 978–80–7345–523–1.
- Tinawi M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. *Cureus* 2021; 13(1): e12420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.12420>>.
- Fleet JC. Vitamin D-Mediated Regulation of Intestinal Calcium Absorption. *Nutrients* 2022; 14(16): 3351. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu14163351>>.
- Kovacs CS. Calcium and Phosphate Metabolism and Related Disorders During Pregnancy and Lactation. [Updated 2021 Aug 1]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR et al (eds). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279173/>>.
- Goyal A, Anastasopoulou C, Ngu M et al. Hypocalcemia 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430912/>>.
- Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM et al. Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Miner Res* 2017; 32(11): 2157–2170. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3296>>.
- Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. [Updated 2021 Dec 31]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR et al. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>>.
- Kurpas A, Supel K, Idzikowska K et al. FGF23: A Review of Its Role in Mineral Metabolism and Renal and Cardiovascular Disease. *Dis Markers* 2021; 2021: 8821292. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2021/8821292>>.
- Jenšovský J, Džupa V (eds). Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu. Univerzita Karlova – Nakladatelství Karolinum: Praha 2018. ISBN 978–80–246–3741–9.
- Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician* 2012; 58(2): 158–162.
- Žofková I. Osteologie a kalcium-fosfátový metabolismus: aktuální témata. Grada: Praha 2012. ISBN 978–80–247–3919–9.
- Tonon CR, Silva TAAL, Pereira FWL et al. A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. *Med Sci Monit* 2022; 28: e935821. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.12659/MSM.935821>>.
- Minisola S, Arnold A, Belaya Z et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2022; 37(11): 2315–2329. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4665>>.
- Kršek M, Čáp J, Šumník Z et al. Doporučený postup České endokrinologické společnosti pro diagnostiku a léčbu primární hyperparathyreózy a hypoparathyreózy. *Vnitř Lék* 2021; 67(Suppl A).
- Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalcemic hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32(5): 609–619. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.004>>.
- Govrin CM. The Importance of Functionally Characterizing Calcium-Sensing Receptor Variants in Individuals With Hypercalcemia. *J Endocr Soc* 2022; 6(6): bvac052. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jeendo/bvac052>>.
- Almuradova E, Cicin I. Cancer-related hypercalcemia and potential treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1039490. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1039490>>.
- Borgan SM, Khan LZ, Makin V. Hypercalcemia and vitamin A: A vitamin to keep in mind. *Cleve Clin J Med* 2022; 89(2): 99–105. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.89a.21056>>.
- Šumník Z, Souček O, Lebl J. Hypofosfatázie: Kdy na ni myslet a jak ji léčit. *Pediatr praxi* 2016; 17(3): 146–149.
- Whyte MP, Leung E, Wilcox WR et al. [Study 011–10 Investigators]. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study. *J Pediatr* 2019; 209: 116–124.e4. Dostupné z DOI <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.01.049>>.
- Koberová Ivančáková R, Radochová V, Skálová S et al. Hypofosfatázie a X-vázaná hypofosfatemická křivice v dětském věku. *LKS* 2023; 33(12): 224–229.
- Mutlu U, Cakmak R, Sonsöz MR et al. A rare cause of dilated cardiomyopathy: hypocalcemia. *Arch Endocrinol Metab* 2022; 66(4): 582–586. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000474>>.
- Lebl J, Al Taji E, Koloušková S et al. Malý atlas dětské endokrinologie. Galén: Praha 2013. ISBN 978–80–7492–065–3.
- Govrin CM, Stokes VJ, Boon H et al. Activating Mutations of the G-protein Subunit $\alpha 1$ Interdomain Interface Cause Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(3): 952–963. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dg251>>.
- Ucciferro P, Anastasopoulou C. Pseudohypoparathyroidism. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547709/>>.
- Sarathi V, Wadhwa R. Albright Hereditary Osteodystrophy. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559141/>>.
- Vracovská M, Kutílek Š, Pikner R. Novorozenecká hypokalcémie – tranzitorní neonatální pseudohypoparathyreóza. *Čes-Slov Pediatr* 2017; 72(2): 132–136. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.55095/CSPediatric2023/044>>.
- Sobacchi C, Villa A, Schulz A et al. CLCN7-Related Osteopetrosis 2007. [Updated 2022 Jan 20]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al (eds). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: 1993–2023. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1127/>>.
- Kutílek Š, Hála T. Syndrom osteopetrózy – rodina s mramorovými kostmi. *Osteol Bull* 2015; 20(3): 130–134.
- Levine MA. Diagnosis and Management of Vitamin D Dependent Rickets. *Front Pediatr* 2020; 8: 315. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.00315>>.

Effects of selected heavy metals on the metabolism and healing processes of craniofacial bones

Vliv vybraných těžkých kovů na metabolismus a procesy hojení kraniofaciálních kostí

Kamil Bijowski¹, Piotr Bortnik¹, Gabriela Kornowska², Dawid Goździewski², Patrycja Lewandowska², Antoni Czachorowski², Jan Borys¹

¹Department of Maxillofacial and Plastic Surgery, Medical University of Białystok/Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej i Plastycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku/Białystok, Poland

²Student science club at the Department of Maxillofacial and Plastic Surgery, Medical University of Białystok/Studenckie Koło Naukowe, Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej i Plastycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku/Białystok, Poland

✉ **Kamil Bijowski, MD** | kamilbijo@gmail.com | www.umb.edu.pl

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 2. 12. 2023

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 17. 12. 2023

Abstract

Introduction: The healing of craniofacial bones is a complex and multi-stage process that can be influenced by many factors of endogenous and exogenous origin. These factors include heavy metals, which play a significant role in the metabolism of the human body. Fractures of the craniofacial bones carry a particular risk, both because of their proximity to many important anatomical structures but also because of the function they represent for the beginning of two important systems: the digestive system and the respiratory system. It is therefore important to restore full function and normal bone metabolism as soon as possible. **Objective:** The aim of this study was to review the scientific literature on the effects of selected heavy metals: cadmium, zinc, lead, mercury, iron on the metabolism and healing processes of craniofacial bones. **Material and methods:** An analysis of the available sources shows that cadmium, zinc and lead have a negative impact on the physiological processes leading to skeletal fusion. In contrast, iron play a positive role in bone-forming processes. The effect of mercury on craniofacial bone metabolism is not yet fully understood. **Summary:** In summary, it can be concluded that heavy metals affect the healing processes and metabolism of craniofacial bones to varying degrees. The impact of these substances is not always negative. It should be borne in mind that it is extremely important to minimise the supply of some of these substances during the healing process directed at bone fusion.

Key words: bone metabolism – heavy metals – metals – skeletal bone healing processes

Abstrakt

Úvod: Hojení kraniofaciálních kostí je složitý a vícestupňový proces, který může být ovlivněn mnoha faktory endogenního i exogenního původu. Mezi tyto faktory patří i těžké kovy, které hrají významnou roli v metabolismu lidského těla. Zlomeniny kraniofaciálních kostí představují zvláštní riziko, a to jednak kvůli jejich blízkosti mnoha důležitým anatomickým strukturám, ale také s ohledem na jejich funkci v počátečních částech dvou důležitých ústrojí: trávicího a dýchacího. Je proto vždy důležité co nejdříve obnovit plnou funkci a normální metabolismus kostí. **Cíl:** Cílem této studie byl přehled odborné literatury o vlivu vybraných těžkých kovů: kadmia, zinku, olova, rtuti a železa

na metabolismus a procesy hojení kraniofaciálních kostí. **Materiál a metody:** Z analýzy dostupných pramenů vyplývá, že kadmium, zinek a olovo mají negativní vliv na fyziologické procesy vedoucí k srůstu kostí. Naproti tomu železo hraje pozitivní roli v procesech tvorby kostí. Vliv rtuti na metabolismus kraniofaciálních kostí není dosud zcela objasněn. **Shrnutí:** Souhrnně lze konstatovat, že těžké kovy v různé míře ovlivňují procesy hojení a metabolismus kraniofaciálních kostí. Dopad těchto látek není vždy negativní. Je třeba mít na paměti, že je nesmírně důležité minimalizovat přísun některých z těchto látek během procesu hojení zaměřeného na kostní fúzi.

Klíčová slova: kostní metabolismus – těžké kovy – kovy – procesy hojení kostí

Introduction

In a constantly and dynamically developing world, people are often exposed to substances that have a negative impact on their health. We can count heavy metals among such factors.

Heavy metals is a general term for metals and semi-metals with a high density (above 4.5 g/cm³), often exhibiting toxic effects on the human body [1]. They can be delivered to the body through food, contaminated water, in the workplace through inhalation of contaminated air, or in smokers through inhaled tobacco smoke, which is rich in lead, mercury, nickel or cadmium, among others [1].

Bone healing after a fracture is a complex process and multistage process, which we divide into successive phases: inflammatory, proliferative, osseous formation and the ongoing remodelling and modelling phase. These processes lead to the restoration of tissue continuity. They may be influenced by the presence of substances physiologically not involved in the bone healing mechanism, such as heavy metals [2,3].

Heavy metals that can affect the healing processes of the craniofacial bones are: Cadmium, Zinc, Lead, Mercury, Iron.

Cadmium

Cadmium is considered to be one of the most harmful metals found in nature. As one of the main sources of cadmium in the diet are considered to be products of plant origin (75 %). Cadmium concentrations in cereals and plant roots reach 25 µg/kg. The concentration of this element in plants strongly depends on the growing region and the proximity of cadmium emitters to the environment, influencing the contamination of the area [4]. Potatoes, which are rich in this element due to the cadmium-rich fertilisers used in their cultivation, play a major role [5]. Another equally important source of cadmium is food products of animal origin, the main role being played by the offal of adult animals and certain shellfish. Fish meat and crustaceans contains cadmium at 0.01–0.02 mg/kg, in offal it is much higher, reaching values of 0.2 to 1.6 mg/kg [5].

Cadmium is one of the components of tobacco smoke, and the burning of one cigarette provides the

smoker's body with approximately 0.1–0.2 µg of cadmium [5].

Cd enters the human body mainly via the oral or respiratory system. The oral cavity, as well as the entire craniofacial cavity as the first element of the respiratory system and the digestive system, is strongly exposed to the negative effects of this metal. Once cadmium enters the body, it accumulates in the liver, kidneys, testes and bones and it is in these organs that it causes the most damage [5].

An epidemiological study by Alfvén T et al found that even small, sustained doses of cadmium can affect bone structure, metabolism and density [6]. These studies were confirmed in experiments on rats administered CdCl₂ (1 mg/kg body weight) over a period of 49 days. On the day the laboratory animals were killed, an atomic absorption spectrometry (ASA) test was performed on the bones of these animals. The experiment proved that continuous exposure to even low doses of cadmium alters the structure of the spongy bone, which is abundant in craniofacial bones, among others [7].

Another issue is the effect of Cd on fracture incidence. In a study conducted in Belgium by CadmiBel in people with doubled U-Cd concentrations (in urine), a much higher incidence of fractures was observed, with a significantly higher frequency in women (RR = 1.73, 95% CI = 1.16–2.57). In contrast, in men, the rate was lower at (RR = 1.20, 95% CI = 0.75–1.93) [8].

Cadmium exacerbates the incidence of osteoporosis, which in turn affects the increased risk of fractures in the elderly. A study by Wallin et al demonstrated an association between high urinary cadmium concentrations and low BMD (densitometry) and an increased risk of osteoporosis-related fractures [9–11].

In a study by Sughis et al conducted on a group of 155 Pakistani school-aged children, it was noted that a doubling of urinary Cd concentration was associated with a 1.72-fold higher urinary DPD (Pyrilinks D) and a 1.21-fold higher urinary calcium content in the children studied. These results indicate a direct link between exposure to even low doses of cadmium and bone resorption also among adolescents [12].

Zinc

Zinc has been known as an essential element since 1970. The daily requirement for this element is approximately 10 mg. 85 % of zinc is stored in bone and muscle [13]. Zinc is a cofactor for many enzymes, mainly metalloproteins, and has many physiological roles. The element stimulates bone-forming processes and inhibits bone resorption [14,15]. Zinc-dependent enzymes are involved in bone metabolism [16]. Zinc has been shown to activate alkaline phosphatases, which enable mineral deposition in bone [17]. The cellular mechanism of the beneficial action of this element is that it stimulates the differentiation and proliferation of osteoblastic cells [18].

In 2007, a study was conducted on the effect of zinc supplementation on alkaline phosphatase activity and bone fracture healing [18]. It was shown that zinc supplementation for 60 days had a stimulating effect on callus formation during fracture healing. Zinc stimulates protein synthesis in osteoblasts through the activation of aminoacyl-tRNA synthetase and enables the growth of bone components and an increase in calcium content [19].

Zinc supplementation is useful as a stimulant for healing of fractures of the facial bones and bones of the musculoskeletal system. [19]. Clinical studies have shown that serum skeletal alkaline phosphatase activity is used as an indicator of the rate of bone formation. Zinc additionally reduces the secretion of cytokines that inhibit the activation and formation of osteoclasts [20]. It has been shown that zinc supplementation can positively influence bone formation as it does not induce inflammatory processes, but affects the BMP protein [21].

In oral maxillofacial surgery, zinc alloy systems are used to stabilise bone fractures. Zinc is involved in the regeneration of hard tissues, it also promotes wound healing and keeps the periodontium healthy [22,23]. Zinc alloys and zinc itself have excellent osteogenic properties and low reactivity.

Ping Li et al. suggested that zinc-copper alloy is a good implant material for maxillofacial bone and improves cell proliferative activity [24]. The effectiveness of internal stabilisation of maxillofacial fractures with Zn-Mg-Fe alloy was also evaluated. In comparison with PLLA and Ti alloy, in addition to good stabilisation, it additionally enabled new bone formation due to the osteogenesis of zinc ions produced during degradation [25].

Topical injection of zinc ($ZnCl_2$) salts increases bone mechanical strength and stability after healing of bone fractures [26]. In contrast, Tokudome et al. found that topical injection around the alveolar bone of zinc stearate and zinc octanoate improves the formation of this bone and inhibits osteoclast activity within it [26].

Zinc is used for Guided Bone Regeneration (GBR) membranes. Membranes made of pure zinc with 300 μ m holes

showed the best osteogenic capacity in a rat model of cranial defect. This ability was compared to membranes made of Ti, as demonstrated by Guo et al in their study [27]. Chou and research group prepared a GBR membrane with Zn and HAp and compared its performance with collagen membrane and defects not filled by any membrane. Bone regeneration in the Zn-HAp group was significantly higher than in the other groups [28].

Zinc-doped bone subsystems also play an important role in maxillofacial surgery. These materials can release zinc ions to inhibit osteoclasts, stimulate osteoblast activity and form new mineralised tissue [26].

So far, no ideal agent has been found for the treatment of bone fractures and defects, but zinc and its compounds may act as a pharmacological tool to stimulate the healing of bone fractures in the craniofacial region.

Lead

The widespread presence of lead in the environment results in constant exposure of the human body to this element. Its effects depend on the dose received by an individual. The main sources of exposure to this element occur in environments such as: battery or paint factories, ferrous and non-ferrous metallurgy, ceramics, machinery and printing industries, scrap yards [29].

It is an element absorbed into the human body mainly through the respiratory tract, the skin, and to a lesser extent through the digestive system. Acute poisoning by this compound is rare, but chronic poisoning causes pathology in the nervous and digestive systems [30].

Lead has the ability to accumulate in the human body: 90–95 % of total lead in the body is stored in mineralised tissues such as teeth and bones, which is related to its ability to replace other divalent cations in the hydroxyapatite network (calcium, magnesium and iron). Lead is able to directly affect the mechanisms of bone mineralisation by acting on the activity of osteoclasts and osteoblasts, but it can also indirectly affect these mechanisms by damaging organs (e.g. kidneys) involved in calcium homeostasis. The strong inhibition of calcium assimilation caused by lead poisoning, together with the metabolic imbalances it induces, can lead to the development of various bone pathologies, such as osteoporosis. These changes in composition and structure have a direct impact on the mechanical properties of bones, reducing their hardness and resistance to external stresses and impairing their physiological function [31].

Studies by Terrizzi et al, Han et al and Kim et al also demonstrated the pathological effect of lead on the healing of the mandibular alveolar bone, with a consequent loss of volume linked to a pathology in the me-

tabolism of calcium, which is a bone constituent quite important in the need for bone regeneration. This is due to the structure of hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) of which calcium is the main component, it has osteo-inductive properties and is one of the main building blocks of mineral tissues in the human body, so abnormal calcium metabolism will be the cause of insufficient or disappearance of hydroxyapatite [32,33].

The co-occurrence of additional periodontal disease with elevated lead levels in the body increased the likelihood of failure of craniofacial bone healing [32,33].

The study by Álvarez-Lloret et al. showed a significant decrease in bone mineral density (BMD) and bone volume/tissue volume (BV/TV) ratio in the trabecular bone of lead-exposed rats compared to the control group. SEM images also confirmed this impairment of the trabecular structure of the alveolar bone. Their study showed higher porosity and reduced bead density in the lead-exposed group, particularly in the inter-root area of the mandibular molars. Reduced traits of the trabecular microarchitecture of the alveolar bone are associated with an increased incidence of osteoporosis and fracture risk [31].

Mercury

Even in very low concentrations, mercury poses a threat to living organisms. There is currently no information on the metabolic functions of this element. Mercury can occur in organic and inorganic forms. Organic compounds can be up to ten times more toxic. By reacting with proteins containing sulfhydryl groups in their structure, they can interfere with most enzymatic reactions [30].

Mercury is an element which, together with Cadmium (Cd) and Lead (Pb), forms the so-called "trio of death metals". Its introduction into the body can take place by ingestion, inhalation as well as through the skin, the issue that differentiates mercury from the other two elements is its additional occurrence in amalgam fillings [34].

Mercury can accumulate in bone and cartilage tissue, which can cause osteoarthritis, especially in people with a genetic susceptibility to autoimmunity. Mercury is selectively captured by cells that are affected by rheumatoid arthritis and osteoarthritis. In addition, mercury is captured by fibroblasts in organs involved in multisystem connective tissue disorders. Mercury provokes autoimmune, inflammatory, genetic and epigenetic changes that have been described in a number of arthropathies and bone and connective tissue diseases [30].

The very easy availability of Hg results in its greater or lesser impact on the human body. The consequences of bone fusion pathology are that mercury can build up in place of calcium in carbonates or hydroxyapatites,

which are the natural building materials of cartilage and bone, resulting in abnormalities when these tissues need to fuse/heal [35].

Paula Beatriz de Oliveira Nunes et al. conducted a study in which they investigated the effects of long-term exposure to inorganic mercury on the alveolar bone of adult rats [36]. Changes were observed in the physicochemical components of the alveolar bone of exposed animals. The bone changes represented a tissue response at the microstructural level, such as an increase in bone volume. However, no significant dimensional changes (bone height) were observed. Exposure to inorganic mercury at this dose may promote microstructural changes and alterations in the organic and inorganic components of alveolar bone [36].

Even in low concentrations, mercury poses a risk to living organisms, as any metabolic function of this element is unknown. Organic forms of mercury are more toxic (up to 10 times more toxic) than inorganic forms, and the distribution in the body depends on the type of compound and the time of exposure [30].

Iron

The human body needs balanced levels of iron, and both elevated and reduced levels of this micronutrient have their significant effects on osteoclast and osteoblast metabolism, contributing to loss of bone mass [37].

Iron deficiency is the most common micronutrient deficiency worldwide and has negative effects on pregnancy outcomes in women and on immune function and neurological development in children [38]. Iron excess, as well as iron deficiency, disrupts the balance between bone destruction and synthesis, affecting the differentiation and activity of osteoclasts and osteoblasts. Iron excess as well as iron deficiency is accompanied by weakened bones, suggesting that balanced bone homeostasis requires optimal iron levels [39].

Dietary iron comes in two forms: hem iron and non-hem iron. The main sources of hem iron are animal products, i.e. red meat, poultry and fish and seafood. The non-hemic form can be found in legumes, cereals and vegetables. Furthermore, iron bioavailability is dependent on the correct amount of hydrochloric acid. Which is especially true for non-hem iron, which requires a low pH for proper absorption [40,41].

A study was carried out, through which it was shown that approximately 7 out of 10 people with sickle cell bone disease (sickle cell SCD) with high iron levels had reduced bone mass. Thus, iron was found to have an inferior effect on a person's overall bone function. The most common form of hereditary haemochromatosis (HH) has a strong correlation with osteoporosis, its development being linked to iron. In addition, patients with

this condition were characterized by a higher incidence of wrist fractures, as well as vertebral fractures [42].

In the case of menopause, we can see hormonal fluctuations and changes in iron metabolism. At the same time as estrogen reduction, an up to 3-fold increase in ferritin has been noted in postmenopausal women, while the rate of bone reduction itself is faster and in a manner closely related to ferritin intake. It has also been observed that there is an inverse relationship between ferritin and, more specifically, serum ferritin in the female sex at ≥ 45 years of age. With all these observations, it has been demonstrated that an increase in total iron may be an independent factor for increased bone reduction in postmenopausal women [37].

One recent study has shown that the effect itself of low iron levels may be biphasic, namely a mild low level of this metal stimulates the activity of bone-forming cells, while a low level of iron decreases their activity [36,43]. Confirmation of the deleterious effects of excessive iron is the higher prevalence of such conditions in people with haemochromatosis, a genetic disorder involving excessive iron absorption. In everyday clinical practice, excess iron is treated with iron chelators, and successful treatment can prevent osteopenia and osteoporosis. This significantly reduces the propensity for bone fractures in the future and accelerates bone healing processes [37,41,43]. Accumulation of iron contributes to the progression of osteoporosis by inhibiting osteogenesis and promoting osteoclastogenesis, impacting the risk of femur bone fractures [44].

Summary

Environmental and occupational exposure to heavy metals is very high in today's ever-evolving world. These elements affect the overall health of the body, including the healing processes of the facial bones and bones of musculoskeletal system. The impact of heavy metals on the healing of bone fractures will be the same for both facial bones and other bones in the human body. The presence of heavy metals affects the risk of developing osteoporosis, and consequently, the fragility of all bones, which may lead to bone fractures.

The role of specialists – including dentists – is to take into account the effects of heavy metals on the healing processes of the craniofacial bones and the patient's environmental exposure to these elements. Consideration of these issues is essential to properly plan treatment and speed up the patient's recovery.

Literature

1. Mackenbach JP, Damhuis RA, Been JV. De gezondheidseffecten van roken. [The effects of smoking on health: growth of knowledge reveals even grimmer picture]. *Ned Tjdschr Geneesk* 2017; 160: D869.

2. De la Vega RE, Atasoy-Zeybek A, Panos JA et al. Gene therapy for bone healing: lessons learned and new approaches. *Transl Res* 2021; 236: 1–16. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2021.04.009>>.
3. Åkesson A, Barregard L, Bergdahl IA et al. Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect* 2014; 122(5): 431–438. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307110>>.
4. Feki-Tounsi M, Hamza-Chaffai A. Cadmium as a possible cause of bladder cancer: a review of accumulated evidence. *Environ Sci Pollut Res Int* 2014; 21(18): 10561–10573. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11356-014-2970-0>>.
5. Satarug S, Baker JR, Urbenjapol S et al. A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol Lett* 2003; 137(1–2): 65–83. Available on DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0378-4274\(02\)00381-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-4274(02)00381-8)>.
6. Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect* 2004; 112(10): 1099–1103. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.6751>>.
7. Graniel-Amador MA, Torres-Rodríguez HF, Jiménez-Andrade JM et al. Cadmium exposure negatively affects the microarchitecture of trabecular bone and decreases the density of a subset of sympathetic nerve fibers innervating the developing rat femur. *Biometals* 2021; 34(1): 87–96. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10534-020-00265-x>>.
8. Qing Y, Yang J, Zhu Y et al. Dose-response evaluation of urinary cadmium and kidney injury biomarkers in Chinese residents and dietary limit standards. *Environ Health* 2021; 20(1): 75. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12940-021-00760-9>>.
9. Wallin M, Barregard L, Sallsten G et al. Low-level cadmium exposure is associated with decreased cortical thickness, cortical area and trabecular bone volume fraction in elderly men: The MrOS Sweden study. *Bone* 2021; 143: 115768. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2020.115768>>.
10. Ahmed MF, Mokhtar MB. Assessing Cadmium and Chromium Concentrations in Drinking Water to Predict Health Risk in Malaysia. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(8): 2966. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17082966>>.
11. Engström A, Michaëlsson K, Suwazono Y et al. Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women. *J Bone Miner Res* 2011; 26(3): 486–495. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.224>>.
12. Sughis M, Penders J, Haufroid V et al. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in children: a cross-sectional study. *Environ Health* 2011; 10: 104. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-10-104>>.
13. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother* 2003; 57(9): 399–411. Available on DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0753-3322\(03\)00081-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0753-3322(03)00081-7)>.
14. Miggiano GA, Gagliardi L. Dieta, nutrizione e salute dell'osso. [Diet, nutrition and bone health]. *Clin Ter* 2005; 156(1–2): 47–56.
15. Uchiyama S, Ishiyama K, Hashimoto K et al. Synergistic effect of beta-cryptoxanthin and zinc sulfate on the bone component in rat femoral tissues in vitro: the unique anabolic effect with zinc. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(11): 2142–2145. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1248/bpb.28.2142>>.
16. Hill T, Meunier N, Andriollo-Sanchez M et al. The relationship between the zinc nutritive status and biochemical markers of bone turnover in older European adults: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(Suppl 2): S73-S78. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602303>>.
17. Hosea HJ, Taylor CG, Wood T et al. Zinc-deficient rats have more limited bone recovery during repletion than diet-restricted rats. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004; 229(4): 303–311. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/153537020422900404Z>>.

18. Huang T, Yan G, Guan M. Zinc Homeostasis in Bone: Zinc Transporters and Bone Diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 21(4): 1236. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms21041236>>.
19. Sadighi A, Roshan MM, Moradi A et al. The effects of zinc supplementation on serum zinc, alkaline phosphatase activity and fracture healing of bones. *Saudi Med J* 2008; 29(9): 1276–1279. Erratum in *Saudi Med J* 2008; 29(12): 1836.
20. Yan S, Liu Y, Tian X et al. Effect of extraneous zinc on calf intestinal alkaline phosphatase. *J Protein Chem* 2003; 22(4): 371–375. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1023/a:1025394224669>>.
21. Begam H, Nandi SK, Chanda A et al. Effect of bone morphogenetic protein on Zn-HAp and Zn-HAp/collagen composite: A systematic in vivo study. *Res Vet Sci* 2017; 115: 1–9. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.01.012>>.
22. Zhong Y, Li X, Hu DY et al. Control of Established Gingivitis and Dental Plaque Using a 1450 ppm Fluoride/Zinc-based Dentifrice: A Randomized Clinical Study. *J Clin Dent* 2015; 26(4): 104–108.
23. Seyedmajidi SA, Seyedmajidi M, Moghadamnia A et al. Effect of zinc-deficient diet on oral tissues and periodontal indices in rats. *Int J Mol Cell Med* 2014; 3(2): 81–87.
24. Li P, Zhang W, Dai J et al. Investigation of zinc copper alloys as potential materials for oral and maxillofacial osteosynthesis implants. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2019; 103: 109826. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2019.109826>>.
25. Xia D, Yang F, Zheng Y et al. Research status of biodegradable metals designed for oral and maxillofacial applications: A review. *Bioact Mater* 2021; 6(11): 4186–4208. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.011>>.
26. Tokudome Y, Otsuka M. Possibility of alveolar bone promoting enhancement by using lipophilic and/or hydrophilic zinc related compounds in zinc-deficient osteoporosis rats. *Biol Pharm Bull* 2012; 35(9): 1496–1501. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1248/bpb.12-00218>>.
27. Guo H, Xia D, Zheng Y et al. A pure zinc membrane with degradability and osteogenesis promotion for guided bone regeneration: In vitro and in vivo studies. *Acta Biomater* 2020; 106: 396–409. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2020.02.024>>.
28. Chou J, Komuro M, Hao J et al. Bioresorbable zinc hydroxyapatite guided bone regeneration membrane for bone regeneration. *Clin Oral Implants Res* 2016; 27(3): 354–360. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/clr.12520>>.
29. Wilk A, Kalisińska E, Róžański J et al. Kadm, ołów i rtęć w nerkach człowieka. *Medycyna Środowiskowa – Environmental Medicine* 2013; 16(1): 75–81.
30. Ciria-Recasens M, Blanch-Rubió J, Coll-Batet M et al. Comparison of the effects of ossein-hydroxyapatite complex and calcium carbonate on bone metabolism in women with senile osteoporosis: a randomized, open-label, parallel-group, controlled, prospective study. *Clin Drug Investig* 2011; 31(12): 817–824. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF03256920>>.
31. Álvarez-Lloret P, Benavides-Reyes C, Lee CM et al. Chronic Lead Exposure Alters Mineral Properties in Alveolar Bone. *Minerals* 2021; 11(6): 642. Available on DOI: <<https://doi.org/10.3390/min11060642>>.
32. Han DH, Lee HJ, Lim S. Smoking induced heavy metals and periodontitis: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys 2008–2010. *J Clin Periodontol* 2013; 40(9): 850–858. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12133>>.
33. Kim Y, Lee BK. Association between blood lead and mercury levels and periodontitis in the Korean general population: analysis of the 2008–2009 Korean National Health and Nutrition Examination Survey data. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; 86(5): 607–613. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00420-012-0796-y>>.
34. Ye X, Qian H, Xu P et al. Nephrotoxicity, neurotoxicity, and mercury exposure among children with and without dental amalgam fillings. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212(4): 378–386. Available on DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.ijheh.2008.09.004>>.
35. Łanocha N, Kalisińska E, Kosik-Bogacka DI et al. Concentrations of trace elements in bones of the hip joint from patients after hip replacement surgery. *J Trace Elem Med Biol* 2012; 26(1): 20–25. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2011.11.006>>.
36. Nunes PBO, Ferreira MK, Ribeiro Frazão D et al. Effects of inorganic mercury exposure in the alveolar bone of rats: an approach of qualitative and morphological aspects. *Peer J* 2022; 10: e12573. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.7717/peerj.12573>>.
37. Tulewicz-Marti E, Szwarc P, Więcek M et al. Effect of Intravenous Iron Administration on Bone Mineral and Iron Homeostasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease-Results of a Prospective Single-Centre Study. *J Pers Med* 2023; 13(3): 458. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jpm13030458>>.
38. Rioux FM, LeBlanc CP. Iron supplementation during pregnancy: what are the risks and benefits of current practices? *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32(2): 282–288. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1139/H07-012>>.
39. Isidori A, Borin L, Elli E et al. Iron toxicity – Its effect on the bone marrow. *Blood Rev* 2018; 32(6): 473–479. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2018.04.004>>.
40. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci* 2014; 19(2): 164–174.
41. Frewin R, Hensen A, Provan D. ABC of clinical haematology. Iron deficiency anaemia. *BMJ* 1997; 314(7077): 360–363. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.314.7077.360>>.
42. Jeney V. Clinical Impact and Cellular Mechanisms of Iron Overload-Associated Bone Loss. *Front Pharmacol* 2017; 8: 77. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00077>>.
43. Sun L, Guo W, Yin C, et al. Hepcidin deficiency undermines bone load-bearing capacity through inducing iron overload. *Gene* 2014; 543(1): 161–165. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2014.02.023>>.
44. Liu LL, Liu ZR, Cao LJ et al. Iron accumulation induced by hepcidin1 knockout accelerates the progression of aging osteoporosis. *J Orthop Surg Res* 2024; 12;19(1): 59. Available on DOI: <<http://doi.org/10.1186/s13018-024-04535-z>>.

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii

Latest research and news in osteology

Emőke Šteňová

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

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

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 8. 12. 2023

Vplyv rôznych vitamínov na zdravie kostí a vznik osteoporózy

Skalny AV, Aschner M, Tsatsakis A et al. Role of vitamins beyond vitamin D3 in bone health and osteoporosis (Review). *Int J Mol Med*; 53(1): 9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2023.5333>>.

Nutričné faktory majú zásadný vplyv na prevalenciu osteoporózy, pričom kalcium a vitamín D sa považujú za kritické pre zdravie kostí. Existuje však viac dôkazov, že iné mikronutrienty vrátane minerálov a stopových prvkov, vitamínov a polyfenolov, môžu zmeniť riziko rozvoja osteoporózy. Vitamíny A, E, K, C a B, sa podieľajú na regulácii kostného obratu a ich nedostatok možno považovať za diétny rizikový faktor osteoporózy. Epidemiologické štúdie sú však nekonzistentné, ako aj hypotézy molekulárnych mechanizmov, ktoré sú základom pochopenia úlohy vitamínov pri modulácii zdravia kostí (okrem vitamínu D). Predpokladá sa, že účinky vitamínov na metabolizmus kostí a patogenézu osteoporózy závisia od konkrétnej formy vitamínu alebo expozičnej dávky.

Vitamín E

Vitamín E má osteoprotektívny efekt, ale biologické účinky sú silne závislé od jednotlivých foriem. Epidemiologické štúdie preukázali, že hladina α -tokoferolu v sére je významne spojená s BMD, zatiaľ čo jeho nedostatok súvisí so zvýšeným rizikom zlomenín. Izoméry tokoferolu a tokotrienolu zvyšujú kvalitu kostí a podporujú regeneráciu na zvieracích modeloch osteoporózy. Osteogénne účinky tokoferolu sa pripisujú antioxidantnému efektu vitamínu E, inhibícii osteoblastovej ferroptózy a apoptózy, ako aj aktivácii dráh TGF1 β /Smad a PI3K/Akt. Ešte silnejšie osteogénne účinky boli preukázané pre tokotrienol, ktorý podporuje signalizáciu BMP-2 a Wnt/ β -katenínu, a chráni bunky pred oxidač-

ným stresom a apoptózou. Obe formy inhibujú osteoklastogenézu cestou RANKL.

Vitamín K

Vitamín K (VK) je vitamín rozpustný v tukoch, ktorý sa nachádza vo forme VK1 (fylochinón), VK2 (menachinón), VK3 (menadión) a syntetických derivátov. Ukázalo sa, že VK2, ktorý je najčastejšie prítomný vo forme menachinónu 4, 7 a 10 (udávajúceho počet izoprenylových skupín v polohe C3), sa podieľa na regulácii kostnej remodelácie. Klinické a laboratórne údaje ukazujú, že suplementácia VK účinne zvyšuje BMD a znižuje riziko zlomenín u žien po menopauze. Okrem toho zvyšuje antiosteoporotické účinky suplementácie vitamínu D a kalcia. Ukázalo sa, že osteogénny účinok VK2 ako MK4 a MK7 sa pripisuje aktivácii signalizácie BMP2 (Bone Morphogenetic Protein 2) a Wnt/ β -katenínu a zlepšeniu inhibičných účinkov prozápalových cytokínov, bráni apoptóze a ferroptóze osteoblastov. Inhibuje aj kostnú resorpciu inhibíciou osteoklastogenézy a aktiváciou down-reguláciou signalizácie RANKL s posunom k aktivácii osteoprotegerínu. Ukázalo sa tiež, že VK zabraňuje vaskulárnej kalcifikácii aktiváciou MGP (Matrix Gla Protein), čím smeruje kalcium z cievnej steny k jeho ukladaniu v kostiach. Preto VK možno považovať za protektívny faktor aj vaskulárnej kalcifikácie.

Vitamín A

Vitamín A (VA) sa podieľa na regulácii fyziológie kostí prostredníctvom signalizácie receptora kyseliny retinovej, avšak jeho úloha pri osteoporóze sa javí ako nejasná. Zatiaľ čo viaceré štúdie preukázali, že nadmerný príjem VA v potrave a jej akumulácia v organizme je spojená so zníženou BMD a osteoporózou, pozorovania u jedincov s depléciou VA poukázali na nepriaznivé účinky jeho nedostatku. In vitro štúdie však naznačujú

pozitívne účinky VA v mikromolárnych dávkach na osteogenézu, zatiaľ čo nižšie nanomolárne dávky majú inhibičné účinky. Efekt na kosť je sprostredkovaný hlavne moduláciou kostného morfogenetického proteínu 2 (Bone Morphogenetic Protein 2 – BMP2) a dráhou Wnt/p-ka-tenín. Tieto zistenia ukazujú, že príjem VA je potrebné starostlivo monitorovať u jedincov, ktorí sú ohrození, aby sa predišlo nebezpečným účinkom hypovitaminózy aj hypervitaminózy na zdravie kostí.

Vitamín C

Vitamín C (VC) má priaznivé účinky na tvorbu trabekulárnej kosti. Ukázalo sa, že suplementácia VC u žien po menopauze je spojená so zvýšením BMD na viacerých miestach, zatiaľ čo najvyššia BMD bola pozorovaná u žien užívajúcich VC, estrogén a kalcium. Viaceré štúdie dokázali nižšiu prevalenciu zlomenín bedra pri vyššom príjme VC. Predpokladá sa pozitívny vplyv VC na diferenciáciu a aktivitu osteoblastov. VC tiež významne moduluje kostnú resorpciu prostredníctvom regulácie osteoklastogenézy (cez RANKL) a aktivity osteoklastov. Je pozoruhodné, že VC podporuje tvorbu osteoklastov iba v skoršom štádiu osteoklastogenézy, zatiaľ čo v neskorom štádiu zvyšuje apoptózu osteoklastov. Predpokladá sa aj osteogénny efekt VC prostredníctvom aktívacie signalizácie BMP2 a Wnt/ β -katenínu.

Vitamíny skupiny B

Vitamíny skupiny B predstavujú skupinu štruktúrne heterogénnych vo vode rozpustných molekúl, ktoré plnia úlohu kofaktora pre množstvo enzýmov zapojených do ľudského energetického metabolizmu vrátane fyziológie kostí a ochrany pred osteoporózou.

Existujú však určité rozpory týkajúce sa ochranných účinkov vitamínov skupiny B na kosť. Analýza údajov štúdie Framingham Offspring Osteoporosis Study preukázala, že muži a ženy s hladinami vitamínu B₁₂ v plazme < 148 pM sú charakterizovaní zníženou BMD v oblasti bedra a chrbtice. V súlade s tým sa nedostatočný príjem B₁₂ považuje za rizikový faktor osteoporózy u vegánov. Výsledky štúdií hodnotiace vplyv vitamínu B₆ na kosť sú kontroverzné – pri vyššom príjme B₆ dokumentujú aj nižší aj vyšší výskyt zlomenín. Podľa viacerých prác sú hladiny kyseliny listovej významne spojené s BMD. Predpokladá sa, že suplementácia kyselinou listovou v dávke 0,5–5 mg denne môže viesť k zlepšeniu BMD u pacientov s nízkou hladinou kyseliny listovej alebo hyperhomocysteinémiou.

Poznatky o vplyve týchto vitamínov na fyziológiu kostí

Vzhľadom na epidemiologické a laboratórne nálezy sa ukazuje, že antioxidantné vitamíny skupiny E, najmä vo

forme α -tokoferolu a VC, by sa mali považovať za účinné mikronutrienty na redukciu osteoporózy. Zdá sa, že terapeutické okno VA pre zlepšenie zdravia a kvality kostí je dosť úzke a nedostatočný aj nadmerný príjem VA znižuje kvalitu kostí, preto by sa mal suplementovať len u jedincov s nedostatkom VA. Priaznivé účinky suplementácie kyseliny listovej a B₁₂ na zdravie kostí sú pravdepodobne vlastné aj subjektom s nedostatočným príjmom vitamínov, takže udržiavanie optimálneho príjmu vitamínov skupiny B v strave je tiež nevyhnutné na prevenciu osteoporózy. Vzhľadom na existujúce údaje sú potrebné ďalšie štúdie na odhalenie účinkov a mechanizmov, ktoré sú základom vplyvu rôznych foriem a dávok vitamínov na fyziológiu kostí, ako aj závislosť týchto účinkov od základného stavu vitamínov.

Imunologická charakteristika chronickej nebakteriálnej osteomyelitídy u dospelých

Leerling AT, Andeweg EH, Faber J et al. Immunological Characterization of Chronic Nonbacterial Osteomyelitis (CNO) in Adults: A Cross-Sectional Exploratory Study. *JBMR Plus* 2023; 7(12): e10818. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbm4.10818>>.

Chronická nebakteriálna osteomyelitída (CNO) je vzácne ochorenie postihujúce deti aj dospelých. CNO u dospelých sa môže vyskytnúť ako izolované postihnutie kostí alebo so širokým spektrom extraskeletálnych príznakov. Vzhľadom na typickú lokalizáciu lézií v prednej hrudnej stene sa vo viacerých krajinách používa názov sterno-kosto-klavikulárna hyperostóza (SternoCosto-Clavicular Hyperostosis – SCCH). CNO sa môže vyskytnúť v kombinácii so synovitiídou, palmoplantárnou pustulózou (PPP) alebo akné, a preto je bežne označené skratkou SAPHO – synovitída, akné, pustulóza, hyperostóza a osteitída. Patofyziológia CNO nie je jasná. Najskôr ide o autoinflamačné ochorenie, v ktorom aktivácia imunitného systému a prozápalová cytokínová nerovnováha vedú k vzniku lokalizovaných kostných lézií. Dôkazy pre tento patomechanizmus však pochádzajú najmä zo štúdií vykonaných v pediatrickej populácii a zostáva nejasné, do akej miery sa pediatrická CNO podobá dospelému variantu.

Práca autorov z Leiden University Medical Center sa zaoberá imunologickou charakterizáciou dospelých s CNO, skúma prítomnosť rôznych zápalových markerov a cytokínový profil ako parametre systémového zápalu, ktoré by reflektovali aktivitu ochorenia a mohli byť využité ako diagnostické prediktory a biomarkery monitorovania. Do štúdie bolo zaradených 172 pacientov s CNO a 65 kontrolných probandov (91,2 %, resp. 84,6 % žien). Laboratórne výsledky boli extrahované

z elektronických zdravotných záznamov: CRP, ALP, CTx, P1NP a krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu leukocytov, čo umožnilo vypočítanie pomeru (ratio – R) neutrofilov/lymfocytov (NLR), trombocytov/lymfocytov (TLR), lymfocytov/monocytov (LMR). Index systémovej imunitnej inflamácie (SII) bol tiež stanovený násobením počtu trombocytov a NLR. Rádiologická aktivita ochorenia bola hodnotená pomocou SPECT/CT vychytávaním technécia (^{99m}Tc)Tc-HDP-SPECT/CT). U niektorých jedincov prebehla aj analýza širokej škály cytokínov v sére (IL1 β , IL6, IL8, TNF α , IL10, IFN γ , IL12p70, IL13, IL2, IL4, IL17A, IL21, IL22, IL23, IL27, IL31).

Podľa skeletálnej distribúcie malo 80,8 % pacientov len postihnutie v oblasti prednej steny hrudníka a menšia skupina mala zmeny v oblasti stavcov a dolnej čeľuste.

Ako extraskeletálne postihnutie sa vyskytlo PPP a/alebo psoriáza u 30,2 %, artritída u 4,1 % a oba príznaky u 5,2 % pacientov. SII bol zvýšený u pacientov s CNO, ale nie NLR. Pacienti vykazovali nízke absolútne koncentrácie prozápalových cytokínov. Systémový zápal bol výraznejší u pacientov s vertebrálnymi léziami, pridruženým kožným ochorením a výraznou aktivitou ochorenia pri SPECT/CT vyšetrení. Na rozdiel od pediatrických štúdií autori nezistili žiadnu zvýšenú expresiu prozápalových cytokínov IL6, IL8, IL17 a TNF α , ani štatisticky významné rozdiely v sérovej hladine ALP, P1NP a CTx medzi pacientmi a zdravými probandmi. Ďalšie štúdie sú potrebné na vyhodnotenie predpokladanej dysregulácie cytokínov v spektre CNO v dospeljej populácii.

XV. celostátní konference SEKUNDÁRNÍ OSTEOPORÓZA



pořadatel

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

10. - 11. května 2024

Kongresové centrum, Parkhotel PLZEŇ

POZVÁNKA



Důležitá data

15. 3. 2024

Deadline aktivní účasti a zaslání abstrakt

31. 3. 2024

Ukončení platby registračního poplatku
za zvýhodněnou cenu

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

Více informací na webových stránkách akce

www.osteoplzen2024.cz

Organizační
agentura



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

Toto číslo vychází dne | vychádza dňa 28. 12. 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 28. 12. 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

Po recentní osteoporotické zlomenině

RYCHLE NASTARTUJTE NOVOTVORBU KOSTI S PŘÍPRAVKEM EVENITY,

abyste zabránili dalším zlomeninám¹⁻⁴

Pro Vaše pacientky
s prodělanou
osteoporotickou
zlomeninou
a T-skóre $\leq -2,5$ SD*



Prokázaná superiorita ve snížení rizika vertebrálních, nevertebrálních zlomenin, zlomenin celkového proximálního femuru ve srovnání s alendronátem^{1,2}



Vyazuje rychlé a výrazné zlepšení BMD* oproti alendronátu^{1,2} a teriparatidu³ za 12 měsíců užívání.



Inovativní přípravek s duálním efektem, zvyšuje tvorbu kosti a zároveň snižuje její resorpci.¹



Pohodlné podání: dvě předplněné injekční stříkačky, **jednou měsíčně po dobu 12 měsíců**. Po 12 měsících doporučen přechod na antiresorpční léčbu – například denosumab nebo alendronát¹



Přípravek EVENITY* je indikován k léčbě těžké osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem zlomenin.¹

Nejčastější nežádoucí účinky jsou nazofaryngitida a artralgie.¹

Přípravek EVENITY* je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, hypokalcémií a infarktem myokardu nebo cévní mozkovou příhodou v anamnéze.¹

* BMD: hustota minerálu v kosti; SD: směrodatná odchylka

Reference: 1. EVENITY Souhrn údajů o přípravku, srpen 2023. 2. Saag KG, et al. N Engl J Med 2017;377:1417-1427. 3. Langdah BL, et al. Lancet; 2017;390:1585-1594. 4. Cosman F, et al. Osteoporos Int (2022). <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06174-0>.



EVENITY®
(romosozumabum) injekce

Zkrácená informace o přípravku EVENITY

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: EVENITY 105 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje romosozumabum 105 mg v 1,17 ml roztoku (90 mg/ml). **Léková forma:** Injekční roztok (injekce). **Terapeutické indikace:** Přípravek EVENITY je indikován k léčbě těžké osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem zlomenin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka romosozumabu je 210 mg (podávaná ve formě dvou subkutánních injekcí po 105 mg) jednou měsíčně po dobu 12 měsíců. Pacientkám má být před a během léčby adekvátně doplňován vápník a vitamin D. Pacientky vždy obdržely příbalovou informaci a Výstražnou kartu pacientky. Po ukončení léčby romosozumabem se doporučuje přechod na antiresorpční léčbu, aby se prodloužil přínos dosažený romosozumabem i po 12 měsících. K podání dávky 210 mg se použijí 2 subkutánní injekce romosozumabu, které se podávají do oblasti břicha, stehna nebo horní části paže. Druhá injekce se podává okamžitě po první, ale do jiného místa. Aplikaci má provádět osoba, která byla vyškolená v injekčních technikách. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypokalcémie. Infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda v anamnéze. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Infarkt myokardu a cévní mozková příhoda:** V údajích z randomizovaných kontrolovaných studií byl pozorován vyšší výskyt závažných kardiovaskulárních příhod (infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) u pacientek léčených romosozumabem ve srovnání s kontrolními skupinami. Při rozhodování, zda použít romosozumab u konkrétní pacientky, se má zvážit riziko zlomenin po nacházející rok a riziko kardiovaskulárních příhod u této pacientky na základě rizikových faktorů (např. zjištěné kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření, těžká porucha funkce ledvin, věk). Romosozumab se má použít pouze v případě, že předepisující lékař a pacientka souhlasí, že přínos převyšuje riziko. Pokud dojde u pacientky během léčby k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě, je nutné léčbu romosozumabem ukončit. **Hypokalcémie:** U pacientek léčených romosozumabem byla pozorována přechodná hypokalcémie. Hypokalcémie musí být korigována před zahájením léčby romosozumabem a pacientky je třeba sledovat pro případný výskyt známek a příznaků hypokalcémie. Pokud se u pacientek objeví suspektní příznaky hypokalcémie během léčby, je třeba měřit hladiny vápníku. Pacientkám má být adekvátně doplňován vápník a vitamin D. **Hypersenzitivita:** V klinických studiích ve skupině s romosozumabem se vyskytly klinicky významné hypersenzitivní reakce, včetně angioedému, multiformního erytému a urtikárie. Pokud dojde k anafylaktické nebo jiné klinicky významné aler-

gické reakci, musí být zahájena vhodná léčba a ukončeno podávání romosozumabu. **Osteonekróza čelisti (ONJ):** ONJ byla vzácně hlášena u pacientek léčených romosozumabem. Všem pacientkám má být doporučeno, aby udržovaly dobrou hygienu ústní dutiny, chodily pravidelně na zubní prohlídky a okamžitě hlásily jakékoliv ústní příznaky, jako je pohyblivost zubů, bolest, otok nebo nehojící se vředy či vřoky během léčby romosozumabem. **Atypické zlomeniny femuru:** U pacientek léčených romosozumabem byla vzácně hlášena atypická zlomenina diafýzy femuru spojená s malým traumatem (tzv. low-energy trauma fracture), která se může vyskytnout i spontánně. U každé pacientky, která se dostaví s novými nebo neobvyklými bolestmi stehna, kyčle nebo třísla, má být podezření na atypickou zlomeninu u pacientka má být vyšetřena, aby se vyloučila neúplná zlomenina femuru. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** S romosozumabem nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Těhotenství, kojení a fertilita:** Romosozumab není indikován k použití u žen ve fertilním věku a těhotných žen. Údaje o podávání těhotným ženám nejsou k dispozici. Romosozumab není indikován k použití u kojících žen. Informace o vylučování romosozumabu do mateřského mléka nejsou známy. Nejsou k dispozici žádná data o účinnosti romosozumabu na fertilitu u člověka. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky byly nazofaryngitida (13,6 %) a artralgie (12,4 %). Reakce související s hypersenzitivitou se vyskytly u 6,7 % pacientek léčených romosozumabem. Hypokalcémie byla hlášena méně často (u 0,4 % pacientek léčených romosozumabem). V randomizovaných kontrolovaných studiích bylo pozorováno zvýšení vzniku závažných kardiovaskulárních příhod (infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) u pacientek léčených romosozumabem v porovnání s kontrolními skupinami. **Inkompatibilita:** Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2-8 °C), chráňte před mrazem a světlem, s přípravkem nelfeptejte. Před podáním nechte roztok ohřát na pokojovou teplotu. Po vyjmutí z chladničky se přípravek EVENITY nesmí do chladničky vracet, ale může být uchováván v původním obalu při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dnů. Není-li použit do této doby, přípravek musí být zlikvidován. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/19/1411/003

Datum revize textu: 7. srpna 2023

Před předepsáním přípravku, se prosím seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

SC-CZ-AMG785-00022

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.



UCB s.r.o.
Jankovcova 1518/2, 170 00 Praha 7
Tel: +420 221 773 411, www.ucb.com

CZE-785-0923-80007

Amgen s.r.o.
Klimentská 46, 11002 Praha 1
Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

AMGEN