

CLINICAL OSTEOLOGY

VOLUME / ROČNÍK 29 YEAR / ROK 2024

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

Několik slov úvodem



Vážené kolegyně, vážení kolegové,

právě máte v rukou poslední číslo Clinical Osteology v roce 2024. Pevně doufám, že je poslední v tomto ročníku, ale že není poslední v historii. Musím ale napsat, že v ohrožení časopis opravdu je.

Důvodů ohrožení je několik. Jsme početně poměrně malá odborná společnost, a to jak česká, tak slovenská – časopis je společný pro obě národní odborné společnosti. To s sebou nese obtíže v množství článků, které do redakce přicházejí a mohou být po recenzi otištěny. Je to navíc umocňováno tím, že vlastně každý z nás má svou základní odbornost a možná publikuje i tam. To by samozřejmě nevadilo. Myslím, že hlavním důvodem je změna systému hodnocení publikací – nebo alespoň jedním z hlavních důvodů. Budme realisté – nemůžeme očekávat, že pokud se v klinické osteologii někomu podaří kvalitní vědecká studie (a ony se daří českým i slovenským klinickým osteologům!), tak ji pošle do tuzemského časopisu a nepokusí se o publikaci v zahraničním časopise s odpovídajícím ohlasem a především odpovídajícím impakt faktorem. Pro pracovníky z klinických pracovišť je to vlastně povinnost a také jsou podle toho hodnoceni. To je realita. Někde dokonce považuje vedení zdravotnického či akademického zařízení publikaci v časopise bez IF (a mezi ně Clinical Osteology jistě patří) za chybu, která snižuje vnitřní hodnocení autora („zbytečně se rozptylujete a tříštíte síly“!). To je realita, která se ale týká naprosté většiny českých či slovenských časopisů, až na čestné výjimky. Musíme se s tím vyrovnat.

Nezbývá než si položit otázku, k čemu tedy vlastně domácí časopisy jsou a co by v nich mělo být. A tady jsem poměrně razantním zastáncem jiného názoru. Nemůžeme přece čekat, že ze všech pracovišť budou po nůších vycházet práce, které „zboří svět“. A tak bychom proto měli říct, že kliničtí osteologové nevymyslí nic, co by stálo za sdělení ostatním? Že jim k odbornému vzdělání stačí už natrvalo jen atestace a případně občasná účast na kongresu? To přece není pravda! Každou chvíli slyším nějakou zajímavou kazuistiku, otázku z praxe, nejistotu – to všechno by mohlo a možná i mělo být součástí nějakého diskusního fóra v časopise! A hlad po edukaci je velký. Pořádáme kurzy pro lékaře v denzitometrii a terapii a dosud je absolvovalo více než 300 lékařů v ČR. A fascinující pro mne je (velmi příjemně), že jsme na žádost lékařů v praxi „museli“ (velmi rádi!!!) vypsat další celodenní kurz pro „pokročilé“ a byl téměř ihned „vyprodán“. Přesvědčuje mne to o tom, že hlad po vzdělání v klinické osteologii je a že časopis by mohl velmi výrazně přispět k jeho uspokojení. To je určitě úloha domácích časopisů – edukační texty, přehledové práce, zajímavé případy z praxe a mnohé další.

Aby to mohlo fungovat, musí ale být zájem i ze strany čtenářů. Slibuji, že redakční rada a další vrcholové odborníci budou psát edukační a přehledové práce, naléhavě ale vyzývám všechny čtenáře, aby se s ostatními podělili o své zkušenosti a zajímavé případy – třeba i nejasné a nevyjasněné. To učiní časopis zajímavý, poučný a čtivý. Je to ale na nás na všech a bez pozitivní odezvy z praxe to není možné. Tak, prosím, nenechejme Clinical Osteology zahynout!

Musím současně zmínit i organizační záležitosti. Před 6 lety jsme po dohodě všech smluvních stran ukončili spolupráci s nakladatelstvím Trios, které od počátku vzniku vydávalo časopis (tehdy pod názvem Osteologický bulletin), a od 23. ročníku časopisu, tedy od roku 2018 vydáváme časopis ve spolupráci s nakladatelstvím Facta Medica (pod názvem Clinical Osteology). Oběma nakladatelstvím jsme velmi zavázáni – Trios stál u počátku a výrazně pomohl vzniku časopisu a dal mu skvělé základy. Na ty úspěšně navázala Facta Medica, vylepšila formu a formát, změnili jsme název a dosáhli společně mnoha dalších úprav a vylepšení. Časopis má dnes už historii 29 ročníků, dostávají ho všichni členové SMOS i SOMOK v rámci členského příspěvku a jsem přesvědčen, že se v něm objevilo a objevuje mnoho zajímavých a důležitých sdělení, že přináší cenné informace a je velmi užitečným komunikačním fórem. Změněná ekonomická situace a vlivy uvedené výše vedly k tomu, že jsme se letos s nakladatelstvím Facta Medica vzájemně dohodli na ukončení spolupráce. Ale pevně věřím, že časopis bude pokračovat!

Příští ročník začneme vydávat ve spolupráci s nakladatelstvím Solen a jsem si jist, že to opět bude spolupráce velmi přátelská, vstřícná a oboustranně prospěšná. V časopise budou drobné změny – pokusíme se, aby každé číslo mělo jedno hlavní, nosné téma, doplněné dalšími zajímavými články, zachováme rubriku přehledu zahraniční literatury a budeme moc rádi, pokud se do publikační aktivity zapojí mnohem více těch, kteří se klinickou osteologií zabývají. Jak už jsem zmiňoval, uvítáme články a kazuistiky z praxe, velmi oceníme názory a zkušenosti těch, kteří se úspěšně rozběhnutým Populačním screeningovým programem stali našimi velmi blízkými spolupracovníky, tedy praktických lékařů a ambulantních gynekologů – ale jistě i všech ostatních kolegů a kolegyň. Doufám, že

i slovenští kolegové budou mít zájem na další spolupráci při tvorbě a vydávání společného časopisu a že současné problémy úspěšně překonáme.

Mohl bych psát o dalších problémech, ale je adventní čas, který nemá být naplněn problémy, ale radostí, spokojeností a pohodou. Užijte si Advent a hlavně prožijte krásné vánoční svátky v radosti, klidu a v kruhu svých blízkých. Je to jistě i správná doba, abychom si připomenuli vše, co se nám podařilo, čím jsme někomu pomohli, abychom poděkovali všem, kteří pomohli nám, a abychom si rozmysleli, co dobrého a prospěšného bude cílem našeho úsilí v roce 2025.

Děkuji vám za vše, co jste pro klinickou osteologii v letošním roce udělali a čím jste prospěli oboru a hlavně jeho pacientům a pacientkám. Přeji vám současně vše dobré v roce 2025, ať se vám daří a jste úspěšní v pracovním životě a spokojení a šťastní v osobním životě a ať jste zdraví!

Požehnané vánoční svátky a vše dobré v příštím roce!



prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
vedoucí redaktor

Clinical Osteology

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

ročník 29, rok 2024, číslo 4

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



vydáváný vydavateľstvom Facta Medica



Obsah | Content

opening words | slovo úvodom | slovo úvodom

Několik slov úvodem | A few words for beginning | V. Palička 119

reviews | přehledové články | prehľadové články

Steroidní kontraceptiva – vliv na kostní metabolismus |
Steroid contraception – the influence on bone metabolism | T. Fait 122

Osteoporóza a jaterní onemocnění | Osteoporosis and liver diseases | M. Koščál 128

Hemofilie a metabolismus kostní tkáně | Hemophilia and bone tissue metabolism |
V. Palička, J. Horáčková, L. Pavlíková, R. Hyšpler 132

comments | komentáře | komentáře

**Co (nového) přináší doporučené postupy osteologických společností
německojazyčných zemí vydané v roce 2023** |
What's (new) in the guidelines of the osteological societies
of the German-speaking countries published in 2023 | Z. Hess 136

case reports | kazuistiky

Krehká krása kosti – pohľad na hodnotenie rizika fraktúry v klinickej praxi: kazuistika |
The fragile beauty of bone – a perspective on fracture risk assessment in clinical practice:
a case report | Z. Killinger 143

Charcotova osteoartropatie nebo Sudeckův syndrom? Kazuistika |
Charcot's osteoarthropathy or Sudeck's Syndrome? A case report | V. Novák 147

Léčba COVID-19 a glukokortikoidy indukovaná osteoporóza: kazuistika |
COVID-19 treatment and glucocorticoid-induced osteoporosis: a case report |
D. Štambera 151

from international literature | ze zahraniční literatury | zo zahraničnej literatúry

Výber z nejnovších vědeckých informací v osteologii |
Latest research and news in osteology | E. Šteňová 157

Steroidní kontraceptiva – vliv na kostní metabolismus

Steroid contraception – the influence on bone metabolism

Tomáš Fait^{1,2}

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

²Katedra zdravotnických studií Vysoká škola polytechnická Jihlava

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

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 25. 10. 2024

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 2. 12. 2024

Souhrn

Kombinovaná hormonální antikoncepce má díky své estrogenní složce protektivní vliv na kostní hmotu. Tento efekt lze využít zejména u žen s poruchami menstruačního cyklu a perimenopauzálních žen. Extrémně nízké dávky etinylestradiolu u adolescentních dívek mohou narušit dosažení maxima kostní minerální denzity. Depotní medroxyprogesteronacetát není u žen s rizikem osteoporózy vhodnou antikoncepcí.

Klíčová slova: čistě gestagenní antikoncepce – fraktury – kombinovaná hormonální antikoncepce – kostní minerální denzita

Summary

The combined hormonal contraception have positive influence on bone mineral density due to its estrogen component. This effect could have clinical application in group of women with menstrual cycle's disorders and in perimenopausal women. Extremely low doses of ethinylestradiol could forestall the achievement of bone mineral density peak. Depot medroxyprogesterone acetate is not suitable contraception for women with risk of osteoporosis.

Key words: bone fractures – bone mineral density – combined hormonal contraception – only gestagen contraception

Úvod

Přes svou zdánlivou neměnnost je kost vysoce metabolicky aktivním orgánem. Z pohledu péče o zdraví ženy nás zajímá možnost prevence osteoporózy. Kostní denzita (BMD – Bone Mineral Density) při osteoporóze klesá pod –2,5 standardní odchylky v důsledku převahy osteoklastické resorpce nad osteoblastickou apozicí. Na prvním místě ve faktorech negativně ovlivňujících kostní remodelaci je hypogonadismus, dále hypertyreóza, hyperparatyreóza, nízká pohybová aktivita, užívání kortikoidů, nedostatek vitamínu D, nedostatek vápníku, kouření, dlouhodobá heparinizace a abúzus alkoholu [1].

Riziko a rychlost vývoje osteoporózy jsou determinovány dvěma faktory: dosaženou maximální BMD a rovnováhou kostního metabolismu. Využití hormonální sub-

stituční terapie v prevenci osteoporózy u žen v perimenopauze a časně postmenopauze je obecně známo a přijaté [2]. Stejně tak lze hormonální substituční terapii v této indikaci použít i u žen s předčasným ovariálním selháním [3]. Na druhou stranu léky, které snižují přirozenou hladinu estrogenu, mohou negativně ovlivnit kostní minerální denzitu [4].

Hormonální antikoncepce má za cíl zabránit otěhotnění, a to zejména blokadou ovulace a/nebo blokadou folikulogeneze. Za tím účelem používá dominantně etinylestradiol, ale i jiné estrogeny nebo progestiny. Hormonální substituční terapie má nahradit chybějící estrogen po vyhasnutí funkce vaječníků, a proto používá estradiol, případně estradiol valerát. V použité dávce není hormonální substituce schopna blokovat případnou folikulogenezu.

Gynekolog může ovlivnit kostní zdraví ženy i správnou volbou hormonální antikoncepce. Větší skupinu hormonální antikoncepce představuje **kombinovaná hormonální antikoncepce** (CC – Combined hormonal Contraceptives) obsahující estrogení a gestagení složku, v níž dominantním estrogenem je v současnosti stále etinylestradiol (EE) v dávce 15–35 mg. Existují i přípravky s estradiolvalerátem, 17-beta estradiolem a estetolem. Aplikační cesta je nejčastěji perorální, ale dostupné jsou i náplasti a vaginální kroužky. Základní charakteristikou CC je vedle zablokování ovulace udržování pravidelného pseudomenstruačního cyklu. Přítomnost estrogenu s sebou nese některá rizika a kontraindikace (**tab**), ale také přínosy. K přínosům patří právě ochrana kostní hmoty.

Druhou skupinou hormonální antikoncepce je **anti-koncepce čistě gestagení**. I ta v současnosti domi-

nantně funguje na principu narušení folikulogeneze, nikoli však úplné blokace. Nemá absolutní kontraindikace, ale nenavozuje pravidelné pseudomenstruace. Krvácení při ní je nepravidelné, nebo zcela chybí. Perorální přípravky jsou založeny na užívání 0,075 mg desogestrelu denně nebo 4 mg drospirenonu v režimu 24 dní denně a 4 dny tzv. hormone free interval. Subkutánní implantáty obsahují etonogestrel. Mezi gestagení antikoncepci je řazen i nitroděložní systém s levonorgestrellem. Společnou charakteristikou těchto čistě gestageních přípravků je, že sice narušují ovulaci, ale neblokují folikulogenezi, tedy neindukují hypoestrinní stav uživatelek a jsou tedy z pohledu kostního zdraví neutrální [5].

Poslední skupinou čistě gestagení antikoncepce jsou intramuskulární či podkožní injekce medroxyprogesteronacetátu. Ty nejen že mají – na rozdíl od ostatních kontraceptiv – velmi dlouhý návrat k ovulačním cyklům po vysazení, ale prokazatelně v dlouhodobém užívání mají negativní vliv na kostní minerální denzitu, byť i ten je možno označit za přechodný [6].

Tab | Kontraindikace kombinované hormonální antikoncepce

relativní kontraindikace	vrozené koagulopatie
	rodinná anamnéza TEN a ICHS do 45 let
	hemodynamicky významná srdeční vada
	hepatopatie a cholecystolitíza
	hyperlipidemie
	DM bez komplikací
	některá systémová onemocnění (SLE aj)
	srpková anémie
	porfyrie
	antifosfolipidový syndrom
absolutní kontraindikace	hyperprolaktinemie
	kouření u ženy nad 35 let
	anamnéza TEN, CMP a ICHS
	akutní onemocnění jater, tumory jater
	primární plicní hypertenze
	neléčená hypertenze
	DM s orgánovými komplikacemi
	karcinom prsu a endometria
	endometroidní karcinom ovaria
	bolesti hlavy s neurologickými symptomy
	těhotenství
	kojení do 6 měsíců věku kojení
	dlouhodobá imobilizace

CMP – cévní mozková příhoda **DM** – diabetes mellitus **ICHS** – ischemická choroba srdeční **SLE** – systémový lupus erythematosus **TEN** – tromboembolická nemoc

Dosažení maximální kostní denzity

Převaha novotvorby kosti nad jejím odbouráváním končí mezi 20. a 25. rokem, mezi 25. a 30. rokem jsou oba procesy v rovnováze. Práce Bonjoura ovšem kladou vrchol dosažení kostní hmoty do nižšího věku. Popisují dramatické snížení nárůstu kostní hmoty u dívek mezi 2. a 4. rokem po menarché, tj. ve 14–15 letech. BMD v lumbálních obratlích L2, L3 a L4 dosáhne v té době 99,2 %, 105,1 % a 94,1 % hodnot zjištěných v 20–35 letech [7].

Estrogeny působí na kost především přímo prostřednictvím buněčných receptorů. V osteoblastech tlumí produkci cytokinů, které stimulují osteoklasty (IL1, IL6, TNFalfa, M-CSF, GM-CSF), a uvolňují z osteoblastů faktory, které inhibují aktivitu osteoklastů (TGFbeta, IGF1). Stimulují proliferaci osteoblastů a syntézu kolagenu I. Dalšími mechanismy vlivu estrogenů na kost je jejich kompetice s parathormonem, indukce tvorby kalcitriolu a zvýšení sekrece kalcitoninu [8].

Karlsson určoval hladiny osteokalcinu kontinuálně 24 hodin v krvi 9 uživatelek CC (30 µg EE + 150 µg desogestrel nebo levonorgestrel) ve věku 22–31 let (průměr 26 let) před jejím nasazením a po 2 a 3 měsících užívání. Zjistil signifikantní pokles hladiny osteokalcinu [9].

Burr v prospektivní 2leté studii 123 žen ve věku 18–31 let zjistil částečný restriktivní vliv CC na fyziologický nárůst kostní hmoty při fyzické zátěži [10].

Mladé dívky

Polatti podával 100 dívkám ve věku 19–22 let po 5 roků 20 µg EE + 150 µg desogestrelu a kontrolní stočlenné skupině žádné preparáty. Skupina bez terapie zaznamenala signifikantní vzestup BMD o 7,8 % za 5 let. Ve skupi-

ně s CC nedošlo k tomuto fyziologickému nárůstu kostní hmoty. Ani u jedné skupiny se nezměnily hladiny sérové alkalické fosfatázy a močového hydroxyprolinu [11].

Mais sledoval 19 žen ve věku 20–30 let, které 12 měsíců užívaly 20 µg EE a 150 µg desogestrelu. V kostní denzitě nedošlo k signifikantním změnám oproti měření před užíváním. Signifikantně se snížil poměr hydroxyprolinu ku kreatininu v moči i hladina sérové alkalické fosfatázy. To svědčí o snížení kostního obratu [12].

Rodin v populační studii 102 nullipar ve věku 18–32 let, ze kterých 45 užívalo CC s obsahem 30–40 µg nejméně 2 roky a 17 užívalo stejnou kombinaci, ale před 2 a více lety, nezjistil signifikantní rozdíly mezi skupinami v BMD, osteokalcinu ani alkalické fosfatáze [13].

Naproti tomu Recker v souboru 156 žen ve věku 18–26 let zjistil u uživatelek (34 současných a 43 bývalých) CC signifikantně vyšší celkovou kostní denzitu proti neuživatelkám (79 žen) [14].

Paoletti ve 12měsíční prospektivní studii zjistil stejně signifikantní pokles vylučování pyridynolinu a deoxypyridinolinu močí ve srovnání uživatelek CC s 20 µg EE a s 30 µg EE (v kombinaci s 75 µg gestodenu). V obou skupinách rovněž vzrostly stejně hladiny SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) proti srovnatelným post-adolescentním uživatelkám. BMD nebyla měřena [15].

K opatrnosti ve volbě extrémně nízkodávkovaných CC u adolescentek vyzývá většina autorit v oblasti. Tyto přípravky blokují folikulogenezi, ale dodávají do organismu menší než přirozené množství estrogenů, a tím navozují stav mírného hypoestrinizmu, který není pro vývoj kostní hmoty ideální [16–18].

Ženy s poruchami menstruačního cyklu

Protektivní vliv užívání CC na kostní hmotu u mladých žen s oligomenoreou potvrzuje ve své práci Seeman. V souboru 65 dívek s mentální anorexií a 52 kontrol prokázal, že BMD v lumbální páteři u 16 pacientek užívajících CC v délce $31,8 \pm 8,3$ měsíce byla vyšší než u 49 pacientek neužívajících CC ($1,14 \pm 0,05$ vs $1,02 \pm 0,02$; $p < 0,02$), ale stále nižší než u zdravých kontrol ($1,14 \pm 0,05$ vs $1,27 \pm 1,02$; $p < 0,01$). Nicméně v krčku kosti stehenní nebyl tento vliv patrný [19].

Haengi prokázal ochranný vliv CC na BMD u dívek s hypotalamickou či ovariální amenoreou v souboru 154 dívek (21 amenorea, 123 zdravé). 15 dívek s amenoreou při užívání 0,03 mg etinylestradiolu a 0,15 mg desogestrelu denně dosáhlo ročního nárůstu BMD 0,2–2,9 % s významným nárůstem v lumbální páteři ($p < 0,0012$) a Wardově trojúhelníku ($p < 0,033$) [20].

Premenopauza a perimenopauza

Po fázi stabilní přestavby kostní hmoty začíná pozvolna převažovat resorpce s rychlostí úbytku kostní hmoty

0,5–1,0 % ročně. Po vyhasnutí ovariální funkce se pak proces výrazně zrychlí. V prvních 5–10 letech po menopauze ztrácí 75 % žen 2 % kostní hmoty za rok, zbývajících 25 % ztrácí až 7 % (tzv. fast losers). Užívání CC substituuje estrogení deficit, a má tak prokazatelně pozitivní vliv na kostní metabolismus [2].

Shargil v 3leté prospektivní studii 200 perimenopauzálních žen ve věku 41–49 let (průměr 44 let) ve skupině žen užívajících trifázickou kontracepci s 30–40 µg EE nezjišťuje žádnou změnu BMD, ve skupině bez terapie pak průměrnou ztrátu 2 % BMD ročně, která se začíná projevovat po 12 měsících [21].

Gambacciani v prospektivní studii podával 2 randomizovaným skupinám perimenopauzálních žen (3–6 měsíců amenorea, věk 40–48 let) 500 mg kalcia denně nebo CC ve složení 30 µg EE + 75 µg gestodenu. Ženy užívající kalcium vykazovaly signifikantní ztrátu BMD po 12 i 24 měsících, naproti tomu skupina s CC vykazovala mírný signifikantní vzestup BMD. Po 24 měsících byl rozdíl mezi skupinami 5 % z iniciální hodnoty. Ženy s kalcie vykazovaly signifikantní růst markerů kostní přestavby (poměr hydroxyprolin/kreatinin v moči, sérová alkalická fosfatáza), ženy s CC signifikantní pokles [22].

Ve 2leté prospektivní studii 3 skupin po 27 členkách srovnával Gambacciani perimenopauzální ženy s pravidelnou menstruací, oligomenoreické a užívající CC (20 µg EE + 150 µg desogestrel). V oligomenoreické skupině vzrůstala délka cyklu, klesaly hladiny estradiolu a zvyšovaly se hladiny folikulostimulačního hormonu. Současně vzrůstala hladina plazmatického osteokalcinu, hydroxyprolinu v moči a signifikantně klesala hodnota kostní denzity v obratlech. Ve skupině s CC se neměnila hladina osteokalcinu, klesl odpad hydroxyprolinu a signifikantně vzrostla denzita. U žen s pravidelnou menstruací nedocházelo k žádným změnám ve sledovaných parametrech [23].

Anamnéza užívání nízkodávkované CC u 29 % z 222 perimenopauzálních žen (věk 47,9–59,6 roku, průměr 53,4) v populační studii OSTRE (Kuopio Osteoporosis Study) byla spojena s lehkým, ale signifikantním zvýšením BMD páteřních obratlů ($1,134 \pm 0,155$ g/cm² vs $1,123 \pm 0,161$ g/cm²; $p = 0,014$) [24].

V rámci studie OFELY porovnával Garnero kostní denzitu, markery osteoresorpce a kostní novotvorby 52 žen ve věku 35–49 let užívajících CC s dávkou EE 30 µg průměrně 6,7 roku s kontrolní skupinou 156 žen. Signifikantní snížení bylo zjištěno ve všech markerech kostní přestavby. Osteokalcin $7,7 \pm 2,7$ vs $10,1 \pm 3,1$ ng/ml (–24 %; $p < 0,001$); kostní frakce alkalické fosfatázy $7,5 \pm 2,3$ vs $8,8 \pm 2,7$ ng/ml (–15 %; $p < 0,003$); C-terminální propeptid kolagenu typu I $77,2 \pm 93,1$ vs $93,1 \pm 31,9$ ng/ml (–17 %; $p = 0,001$); crosslaps 175 ± 91 vs 211 ± 105 µg/mmol (–17 %; $p = 0,03$); NTX $16,2 \pm 5,9$ vs $22,5 \pm 9,4$ nmol

(-28 %; $p < 0,001$). Kostní denzita obou skupin se signifikantně nelišila [25].

Hreshchshyn v souboru 588 žen ve věku 24–79 let nezjistil rozdíly mezi uživatelnými a neuživatelnými CC [26].

Murphy [27] v studii 841 žen ve věku 41–76 let zjistil signifikantně vyšší BMD ve všech měřených místech u uživatelek (42 %, průměrně 66,4 měsíce). Tento efekt však zanikl při přihlédnutí k věku pacientky.

Horsman [28] ve skupině 120 postmenopauzálních žen podával různé dávky EE neoponované gestageny. Ztráta kostní hmoty pokračovala při dávce nižší než 15 µg, stabilizovaný stav byl mezi 15 a 25 µg, při vyšších dávkách se objevil přírůstek kostní hmoty.

Lindsay [29] v přehledu několika menších kazuistických studií prokazuje signifikantně vyšší BMD u žen s anamnestickým užíváním CC oproti neuživatelným na počátku menopauzy a lineární závislost nárůstu kostní denzity na délce užívání.

Také Enselzberger [30] v populační studii 200 postmenopauzálních žen prokazuje vztah mezi délkou užívání a ochranou kostní hmoty. U žen užívajících CC déle než 10 let zjistil nesníženou BMD u 99 %, u neužívajících jen u 86 % ($p < 0,01$).

Obdobně Kleerekoper [31] v souboru 2 297 žen s 30% prevalencí užívání CC prokázal signifikantně vyšší BMD (OR 2,19) u uživatelek proti ostatním ženám.

Signifikantně vyšší BMD obratlů i krčku kosti stehenní popisuje u žen s anamnézou užívání déle než 6 let také Kritz-Silverstein [32].

Fraktury

Bohužel, míra zlepšení kostní denzity není přímo úměrná ochraně proti zlomeninám. Záleží též na struktuře kosti.

Cooper v souboru 46 000 žen sledovaných po 10 let, ze kterých 59 % užívalo CC průměrně 4 roky, zjistil signifikantně vyšší riziko zlomenin ve srovnání s neuživatelnými (RR 1,2; 95% CI 1,08–1,34). U uživatelek po 35. roku věku bylo RR nesignifikantně vyšší (RR 1,05). Pro zlomeniny předloktí nebyl patrný rozdíl mezi uživatelnými a neuživatelnými [33].

Michaelson [34] našel ve skupině 1 327 žen s frakturou stehenní kosti a 3 312 randomizovaně vybraných kontrol 130 (11,6 %) respektive 562 (19,1 %) žen s anamnézou užívání CC. Uživatelky vykazovaly 25% snížení rizika zlomeniny (RR 0,75), při dávce 50 mg EE a více dokonce snížení o 44 %. Při srovnání věku, ve kterém ženy užívaly CC, bylo zjištěno RR pro zlomeninu kosti stehenní 0,69 při užívání po 40. roce, 0,82 pro věk 30–39 a 1,26 pro užívání před 30. rokem věku ve srovnání s ženami, které nikdy CC neužívaly.

Přehledy

Taitel [35] v přehledu prací do roku 1995 prezentuje 15 denzitometrických studií sledujících celkem 6 555 žen, které

potvrzují protektivní vliv CC na kostní hmotu ve smyslu jejího zvýšení oproti neuživatelným a 9 studií s 2 637 ženami neprokazující žádný vliv. Snížení kostní přestavby ve smyslu poklesu markerů potvrzuje 8 studií (2 196 žen), nulový účinek demonstrují 2 studie s 39 probandkami.

De Cherney [36] shrnul 9 studií s pozitivním vlivem CC na kostní denzitu a 4 prokazující nulový vliv. Vyvozuje z nich závislost pozitivního efektu na dávce EE a délce podávání. Optimální vliv má dávka 20–35 µg EE denně.

Rovněž Kuohung [37] referuje 9 studií s pozitivním závěrem a 4 se závěrem nulového významu užívání CC.

Také Cochrane databáze přináší poměrně neutrální výsledky z pohledu fraktur. Chybí placebem kontrolované studie. Případné změny BMD nejsou spojeny se signifikantními změnami v riziku výskytu fraktur [38].

Depotní medroxyprogesteron acétát

Snížení BMD při podávání depotního medroxyprogesteronacetátu je mírné a přechodné [39]. Nedoporučujeme tuto terapii ženám v riziku osteoporózy a mladým dívkám v době tvorby kostního peaku. Studie zkoumající účinky medroxyprogesteronacetátu u adolescentních žen ukázala, že jeho podávání bylo spojeno s významným poklesem hustoty kostního minerálu od výchozích hodnot, nicméně že hustota kostního minerálu se vrátila k výchozím hodnotám po 1–3 letech od ukončení podávání [40]. U žen jakéhokoli věku, pokud vyžadují užívání medroxyprogesteronacetátu po dobu delší než 2 roky, by měl být pečlivě přehodnocen poměr přínosu a rizika léčby [41,42].

Závěr

Exogenně podávané estrogény prokazatelně snižují kostní obrát, a tím brání fyziologické ztrátě kostní hmoty u žen starších 30 let. Z tohoto pohledu je nanejvýše vhodné zejména v rámci prevence osteoporózy podávat postmenopauzálním ženám preparáty hormonální substituční terapie, perimenopauzálním ženám hormonální substituční terapii nebo CC a premenopauzálním ženám CC.

Nedostatečně prozkoumaný a kontroverzní je věk do 25 let, v němž kost ještě nedosáhla fyziologického maxima denzity. U adolescentních dívek, u kterých se kost teprve vytváří, je s extrémně nízkodávkovanými (≤ 15 µg etinyl-estradiolu) přípravky nutno zacházet rozvážně a neužívat je, pokud existují významné rizikové faktory pro osteoporózu.

Pozitivní vliv CC na kostní denzitu je úměrný délce jejího užívání. Účinek preparátu je závislý na jeho složení. Částečně záleží na dávce etinylestradiolu, význam gestagenní složky nebyl dosud dostatečně zkoumán.

Čistě gestagenní antikoncepce ve formě perorální, subkutánních implantátů a nitroděložních systémů s le-

vonorgestrelem má na kostní zdraví neutrální vliv. Depotní medroxyprogesteron acetát je spojen s poklesem kostní minerální hustoty.

Literatura

1. Broulík P. Osteoporóza. Maxdorf: Praha 1999. ISBN 80–85800–93–4.
2. Fait T, Vrablík M. Hormone replacement therapy (HRT) short-ages for treating menopause: What can clinicians do to relieve symptoms and concerns? *Sci* 2024; 6(3): 46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/sci6030046>>.
3. Fait T, Kushniruk N. Předčasná ovariální selhání v každodenní praxi. *Gynek Porod* 2022; 6(1): 22–24.
4. Watts NB, Binkley N, Owens CD et al. Bone mineral density changes associated with pregnancy, lactation, and medical treatments in premenopausal women and effects later in life. *J Womens Health (Larchmt)* 2021; 30(10): 1416–1430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2020.8989>>.
5. Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception* 2006; 73(5): 470–487. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2005.12.010>>.
6. Fait T. Antikoncepce. 4th ed. Maxdorf: Praha 2023. ISBN 978–80–7345–773–0.
7. Bonjour J, Theintz G, Buchs B et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(3): 555–563. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem-73-3-555>>.
8. Jilka RL. Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency: a 1998 update. *Bone* 1998; 2(23): 75–81. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(98\)00077-5](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(98)00077-5)>.
9. Karlsson R, Eden S, von Schoultz B. Oral contraception affects osteocalcin serum profiles in young women. *Osteoporosis Int* 1992; 2(3): 118–121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01623817>>.
10. Burr DB, Yoshikawa T, Tedgarden D et al. Exercise and OC use suppress the normal age-related increase in bone mass and strength of the femoral neck in women 18–31 years of age. *Bone* 2000; 27(6): 855–863. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(00\)00403-8](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(00)00403-8)>.
11. Polatti F, Perotti F, Filippa N et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995; 51(4): 221–224. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(95\)00036-a](http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(95)00036-a)>.
12. Mais V, Frusetti F, Ajossa S et al. Bone metabolism in young women taking a monophasic pill containing 20 mg ethinylestradiol: prospective study. *Contraception* 1993; 48(5): 445–452. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(93\)90134-s](http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(93)90134-s)>.
13. Rodin A, Chapman M, Foelman I. Bone density in users of combined oral contraception. *Br J Fam Plann* 1991; 16: 125–129.
14. Recker RR, Davies KM, Hinders SM et al. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992; 268(17): 2403–2408.
15. Paoletti AM, Orru M, Floris S et al. Evidence that treatment with monophasic oral contraceptive formulations containing ethinylestradiol plus gestodene reduces bone resorption in young women. *Contraception* 2000; 61(4): 259–263. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824\(00\)00104-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824(00)00104-9)>.
16. Čepický P. Kombinovaná hormonální kontracepce s extrémně nízkou dávkou estrogenu. *Mod Gyn Por* 2000; 9(4): 719–721.
17. Teslík L. Komentář. Praktické rady pro předepisování hormonální antikoncepce mladistvým. *Gyn po Promoci* 2002; 4: 33–34.
18. Makalová D, Hořejší J. Antikoncepce pro mladistvé. *Mod Gyn Por* 2001; 10(3): 456–462.
19. Seeman E, Szmukler GI, Formica C et al. Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use and exercise. *J Bone Miner Res* 1992; 7(12): 1467–1474. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650071215>>.
20. Haenggi W, Casez JP, Birkhaeuser MH et al. Bone mineral density in young women with long-standing amenorrhea: limited effect of hormone replacement therapy with ethinyl estradiol and desogestrel. *Osteoporosis Int* 1994; 4(2): 99–103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01623232>>.
21. Shargil AA. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound: a three year prospective study. *Int J Fertil* 1985; 30(1): 18–28.
22. Gambacciani M, Spinetti A, Capagli B et al. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a low dose oral contraceptive preparation: effects on bone mineral density and metabolism. *Maturitas* 1994; 19: 125–131. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122\(94\)90062-0](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122(94)90062-0)>.
23. Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F et al. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Obstet Gynecol* 1994; 83(3): 392–396.
24. Tuppurainen M, Kröger H, Saarikoski S et al. The effect of previous oral contraceptive use on bone mineral density in perimenopausal women. *Osteoporosis Int* 1994; 4(2): 93–98. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01623231>>.
25. Garnero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Decreased bone turnover in oral contraceptive users. *Bone* 1995; 16(5): 499–503. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00075-0](http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282(95)00075-0)>.
26. Hreshchysyn MM, Hopkins A, Zylstra S et al. Associations of parity, breast-feeding and birth control of pills with lumbar spine and femoral neck bone densities. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(2): 318–322. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(88\)80075-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(88)80075-9)>.
27. Murphy S, Khaw KT, Compston JE. Lack of relationship between hip and spine bone mineral density and oral contraceptive use. *Eur J Clin Invest* 1993; 23(2): 108–111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.1993.tb00749.x>>.
28. Horsman A, Jones M., Francis R et al. The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. *Engl J Med* 1983; 309(23): 1405–1407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198312083092301>>.
29. Lindsay R, Tohme J, Kanders B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in climacteric women. *Contraception* 1986; 34(4): 333–340. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(86\)90086-7](http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(86)90086-7)>.
30. Enzelsberger H, Metka M, Heytmanek G et al. Influence of oral contraceptive use on bone density in climacteric women. *Maturitas* 1988; 9(4): 375–378. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122\(88\)90103-x](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122(88)90103-x)>.
31. Kleerekoper M, Brienza RS, Schulz LR. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. *Arch Intern Med* 1991; 151(10): 1971–1976.
32. Kritz-Silverstein D, Barret-Connor E. Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. *Am J Public Health* 1993; 83(1): 100–102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2105/ajph.83.1.100>>.
33. Cooper C, Hannaford P, Croft P et al. Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study. *Bone* 1993; 14(1): 41–45. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282\(93\)90254-8](http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282(93)90254-8)>.
34. Michaelson K, Baron JA, Farahmand BY et al. Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. *Lancet* 1999; 353(9163): 1481–1484. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09044-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09044-8)>.
35. Taitel HF, Lippman JS. Effect of oral contraceptives on bone mass. *Female Patient* 1995; 20: 1–16.
36. DeCherney A. Bone-sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(1 Pt 1): 15–20. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70366-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70366-6)>.
37. Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence based analysis. *Contraception* 2000; 61(2): 77–82. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824\(00\)00086-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824(00)00086-x)>.
38. Lopez LM, Grimes DA, Schulz F et al. Steroidal Contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst rev* 2011;

(7): CD006033. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006033.pub4>>.

39. Modesto W, Bahamondes MV, Bahamondes L. Prevalence of Low Bone Mass and Osteoporosis in Long-Term Users of the Injectable Contraceptive Depot Medroxyprogesterone Acetate. *J Women's Health (Larchmt)* 2015; 24(8): 636–640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2014.5077>>.

40. Clark MK, Sowers MR, Nichols S et al. Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone

acetate. *Fertil Steril* 2004; 82(6): 1580–1586. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.04.064>>.

41. Golden NH. Bones and birth control in adolescent girls. *J Pediatr Adolescent Gynecol* 2020; 33(3): 249–254. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2020.01.003>>.

42. Coombs CV, O'Leary TJ, Tang JC et al. Hormonal contraceptive use, bone density and biochemical markers of bone metabolism in British Army recruits. *BMJ Mil Health* 2023; 169(1): 9–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjmilitary-2020-001745>>.

Osteoporóza a jaterní onemocnění

Osteoporosis and liver diseases

Mojmír Koščál^{1,2}

¹Interní oddělení – osteocentrum, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a.s., nemocnice Středočeského kraje

²Osteologické centrum FN Královské Vinohrady, Praha

✉ **MUDr. Mojmír Koščál** | kostniamb@onmb.cz | www.klaudianovanemocnice.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 13. 11. 2024

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 9. 12. 2024

Abstrakt

Rostoucí pozornost věnovaná vzájemnému působení jater a kostí podnítila zájem o cílené intervence u různých forem osteoporózy. Poškození jater vyvolané různými jaterními chorobami může způsobit nerovnováhu v metabolismu kostí, což ukazuje na nové regulační paradigma mezi játry a kostmi. Úloha jater při vzniku osteoporózy však stále není dostatečně objasněna. Zkoumání přesných regulačních mechanismů (játra–kost) proto může nabídnout inovativní klinické přístupy k léčbě onemocnění spojených s játry a kostmi.

Klíčová slova: játra – jaterní onemocnění – léčba – osteoporóza – transplantace jater

Abstract

Increasing attention to the interaction between liver and bone has stimulated interest in targeted interventions for various forms of osteoporosis. Liver damage induced by various liver diseases can cause imbalances in bone metabolism, suggesting a new regulatory paradigm between liver and bone. However, the role of the liver in the development of osteoporosis is still not well understood. Therefore, investigating the precise regulatory mechanisms (liver–bone) may offer innovative clinical approaches to treat liver and bone-related diseases.

Keywords: liver – liver disease – liver transplantation – osteoporosis – treatment

Úvod

Metabolické onemocnění skeletu může komplikovat řadu chronických chorob trávicího traktu. Delší dobu může probíhat asymptomaticky a projevit se až některou závažnou komplikací, především frakturami. Nejčastějším typem metabolického onemocnění skeletu komplikujícího choroby gastrointestinálního traktu je sekundární osteoporóza. Přestože je metabolické onemocnění skeletu léčitelné, primárním přístupem musí být prevence.

Malnutrice, zánět, popřípadě abnormální metabolismus provázející gastrointestinální onemocnění spolu s farmakoterapií mohou vést k závažnému kostnímu poškození. Kouření, absence pohybu, nadměrná konzumace alkoholu či nápojů obsahujících kofein nebo involuce u starších pacientů mohou být dalšími zhoršující faktory.

Osteoporóza může probíhat latentně nebo symptomatologie může být skryta v obtížích připsovaných

gastrointestinálnímu onemocnění. Projevit se může závažnou komplikací, a to frakturami při osteoporóze. Na základě nejnovějších výzkumů je možno konstatovat, že metabolická homeostáza jater má důležitou roli v patogenezi osteoporózy.

Jaterní onemocnění a osteoporóza

Osteoporóza je definována jako systémové onemocnění skeletu charakterizované poklesem kostní hmoty a zhoršením mikroarchitektury s následným zvýšením křehkosti kostí a náchylnosti ke zlomeninám. Tradičně se osteoporóza dělí na primární a sekundární. Primární osteoporózu lze rozdělit na postmenopauzální osteoporózu, senilní osteoporózu a idiopatickou osteoporózu. Osteoporóza způsobená endokrinním onemocněním, onemocněním krve, podvýživou, léky nebo jinými chorobami v různém věku u mužů a žen byla definována

jako sekundární osteoporóza. S nárůstem stárnutí a vysokým výskytem chronických metabolických onemocnění se postupně zvyšuje výskyt osteoporózy a zvyšuje se i výskyt zlomenin souvisejících s osteoporózou. Osteoporóza proto zůstává celosvětově rostoucím problémem.

Kost je dynamická, mineralizovaná tkáň, která v těle plní životně důležité funkce, včetně poskytování opory, ochrany, ukládání vápníku, uložení kostní dřeviny a usnadnění pohybu. Během lidského růstu a vývoje potřebuje kost neustálou a dynamickou remodelaci, aby se přizpůsobila tělesným změnám. Homeostatické udržování dynamických změn navíc vyžaduje sladění působení osteoblastů a osteoklastů. Při narušení rovnováhy však dochází v důsledku různých patologických změn k osteoporóze. Snížená rovnováha při remodelaci kostí se stárnutím a po menopauze může mít za následek buď osteoporózu, nebo osteopenii.

Játra jsou největším vnitřním orgánem v lidském těle a jsou zodpovědná za metabolismus a ukládání 3 hlavních živin: sacharidů, tuků a bílkovin. Mimo to se játra podílejí na odbourávání a vylučování alkoholu, léčivých a toxických látek a na produkci a vylučování žluči. Proteiny pocházející z jater, známé jako hepatokiny, mohou také regulovat metabolismus vzdálených tkání.

Fyzická vzdálenost oddělující játra a kost brání přímé fyzické interakci mezi těmito dvěma tkáněmi a proteiny, enzymy a cytokiny vylučované játry se stávají důležitým způsobem ovlivňování kostního metabolismu. Kost byla navíc nedávno charakterizována jako endokrinní orgán, který slouží jako reostat regulující metabolismus glukózy, a tyto faktory pocházející z kostí mohou regulovat globální energetickou homeostázu tím, že mění citlivost na inzulín, potravní řetězec a zapojení adipocytů. Osteokiny odvozené z kostí mohou také regulovat metabolismus jater prostřednictvím endokrinního systému. Vzájemné působení mezi játry a kostmi proto v posledních letech přitahuje stále větší zájem. Různá poškození jater mohou narušit sekreční a biosyntetické funkce jater a dále vést k abnormálnímu metabolismu kostí.

Úbytek kostní hmoty způsobený cirhózou

Historicky se závažnost jaterní cirhózy hodnotí podle Childovy-Pughovy klasifikace a skóre MELD (Model for End-Stage Liver Disease). U pacientů s jaterní cirhózou se často vyvíjí osteoporóza, jejíž výskyt se pohybuje přibližně mezi 20–50 % a která je definována jako jaterní osteodystrofie.

Cirhóza obvykle následuje po chronickém zánětu. Zánět byl identifikován jako potenciální rizikový faktor osteoporózy. Během cirhózy uvolňují sinusoidální endotelové buňky, Kupfferovy buňky a hepatocyty prozánětlivé

cytokiny, jako je tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-alfa), interleukin 6 (IL6) a interleukin 1 beta (IL1beta), které způsobují celkové zvýšení závažnosti zánětu v organizmu a mohou mít za následek také snížení kostní hmoty. Bylo zjištěno, že cirkulující hladiny IL6 a TNFalfa jsou u pacientů s cirhózou významně vyšší. Jiná studie však ukázala, že sérové hladiny IL1 a TNFalfa se mezi pacienty s cirhózou a kontrolními subjekty nelišily, ale hladiny interleukinu 2 (IL2) a IL6 v séru pacientů s cirhózou byly významně zvýšené. Proto je třeba provést další experimenty, aby se prokázal specifický mechanismus, kterým zánětlivé faktory regulují úbytek kostní hmoty vyvolaný cirhózou, neboť konkrétní mechanismus zatím není znám.

Úbytek kostní hmoty vyvolaný chronickým cholestatickým onemocněním jater

Primární biliární cholangitida (PBC) a primární sklerotizující cholangitida (PSC) jsou důležitými příčinami chronické cholestázy a jsou nejčastějšími příčinami cholestatického onemocnění jater. Uvádí se, že výskyt osteoporózy u pacientů s PBC a PSC se pohybuje od 15 do 40 %. Chronická cholestáza vede ke snížení hladiny žlučových kyselin ve střevě a ovlivňuje vstřebávání vitamínu D a vitamínu K, což dále vede k nedostatečnému vstřebávání solí vápníku. Kromě toho se vitamin D a jeho metabolity musí vázat na vitamin D-vázací protein (VDBP), který je exprimován v játrech, aby mohl cirkulovat v krvi. Expres VDBP však s progresí chronického onemocnění jater klesá. Na rozdíl od výskytu osteoporózy doprovázené nízkou tvorbou kostní hmoty u pacientů s PBC vykazují pacienti s PSC často zvýšenou kostní resorpci. Patogeneze není beze zbytku objasněna. Léčba může být problematická, ale její včasné zahájení je naprosto zásadní.

Úbytek kostní hmoty vyvolaný infekcí virem hepatitidy

Přibližně 5 % světové populace (350–400 milionů lidí) a 2 % světové populace (přibližně 180 milionů lidí na celém světě) jsou chronicky infikovány virem hepatitidy B (HBV), respektive virem hepatitidy C (HCV). Při dlouhodobé infekci HBV a HCV je u těchto osob často hlášen úbytek kostní hmoty. Mechanismus úbytku kostní hmoty u pacientů s virovou hepatitidou však není dostatečně objasněn.

Za zmínku také stojí, že zvýšené riziko osteopenie a osteoporózy je u těchto infekcí spojeno s užíváním antivirových léků. I tuto problematiku je ale třeba ještě prozkoumat.

Úbytek kostní hmoty u ostatních chorob jater

Osteopenie a osteoporóza jsou častým klinickým problémem také necholestatických chronických jaterních

chorob. Prevalence je 5–50 % podle typu jaterního onemocnění. V patogenezi se uplatňují proteino-energetická malnutrice, deficit vitamínu D a hypogonadismus. U chronických hepatopatií bývá snížena jaterní syntéza IGF1 (Insuline-like Growth Factor 1) a osteoprotegerinu. Přídatnými rizikovými faktory mohou být farmakoterapie (glukokortikosteroidy, metotrexát, kličková diuretika), renální tubulární acidóza, alkoholizmus a deficit vitamínu K.

Etanol má toxický účinek závislý na dávce a na osteoblasty a chronická konzumace alkoholu potlačuje osteoblastickou diferenciaci buněk kostní dřene a podporuje adipogenezi, což dále zhoršuje kostní metabolismus. Pacienti s alkoholickou jaterní cirhózou mají tendenci ke vzniku osteoporózy s nízkým obrátem.

Transplantace jater

Transplantace jater je jediným účinným způsobem léčby řady onemocnění jater v konečném stadiu. Míra přežití pacientů po transplantaci se v posledních letech exponenciálně zvýšila, což vedlo k lepšímu pochopení dlouhodobých komplikací sekundárně způsobených základní patologií nebo různými léčebnými postupy, které je třeba dodržovat. Metabolické onemocnění kostí je chronickou komplikací transplantace jater, která snižuje kvalitu života, a příjemci transplantovaných jater mají výrazně zvýšené riziko osteoporózy a zlomenin. Posttransplantační úbytek kostní hmoty se ale vyskytuje u příjemců všech transplantací solidních orgánů a je pravděpodobně způsoben faktory, které jsou nedílnou součástí perioperačního nebo posttransplantačního průběhu.

Transplantace jater je spojena s rizikem rozvoje osteoporózy zejména v časném posttransplantačním období (v prvních 3–6 měsících). Až 35 % pacientů utrpí v prvním roce po transplantaci jater frakturu. Patogeneze není beze zbytku objasněna, glukokortikosteroidy a další imunosupresní léčbou je možno kostní změny vysvětlit jen zčásti. Symptomatická osteoporóza s frakturami představuje překrývání dvou stavů: preexistující osteopenie a rychlý posttransplantační úbytek kostní hmoty. Jeho patogeneze není zatím dostatečně objasněna, přičemž nebyla pozorována žádná souvislost s jaterními funkcemi, ukazateli metabolismu vápníku nebo vitamínu D nebo hladinami osteokalcinu. Časně po transplantaci mají kortikosteroidy nepochybně zásadní vliv na skelet, přičemž je nejvíce postižena trabekulární kost a největší úbytek kostní hmoty se časově shoduje s nejvyšší dávkou steroidů. Důležitý může být i hormonální stav, který se často zlepšuje 4–6 měsíců po transplantaci. Po prvním roce se kostní denzita začne zlepšovat a riziko fraktur klesá.

Léčba

Po potvrzení osteoporózy u jaterních onemocnění je zásadní včasná antiosteoporózní léčba. Obecně se léčba osteoporózy skládá z farmakologické a nefarmakologické léčby. V případě nefarmakologické léčby je kromě dostatečného příjmu vápníku, vitamínu D a bílkovin nutné udržovat adekvátní hmotnost, zůstat aktivní s posilovacím cvičením a vyhýbat se nadměrnému příjmu alkoholu a kofeinu. Kromě toho je třeba se vyhýbat i faktorům, které by mohly vést k poškození jater. Na druhé straně existují dvě skupiny farmakologické léčby osteoporózy: antiresorpční a anabolické látky. Bisfosfonáty, denosumab a raloxifen se zaměřují hlavně na aktivitu osteoklastů a blokují ji, čímž snižují kostní resorpci a úbytek kostní hmoty. Anabolické látky, jako je teriparatid a abaloparatid, mohou navíc přechodně stimulovat receptor parathormonu a stimulovat tak osteoblasty a tvorbu kosti. Kromě toho nelze ignorovat léčbu poškození jater za patofyziologických podmínek. Vzhledem k tomu, že je prokázána souvislost mezi játry a kostmi, byl by lék, který by mohl cílit na obě onemocnění, velkým pokrokem. Dalším výzkumem by měla být vyvinuta přesnější léčba zaměřená na poškození jater a osteoporózy.

Závěr

Osteoporóza je častou komplikací chronických chorob gastrointestinálního traktu včetně onemocnění jater. Kromě terapie základního onemocnění je zásadně důležitá identifikace přídatných rizikových faktorů osteoporózy a jejich odstranění nebo alespoň redukce. Po případném potvrzení osteoporózy je zásadní včasná antiosteoporózní léčba.

Literatura

1. Nuti R, Brandi ML, Checchia G et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med* 2018; 14(1): 85–102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11739-018-1874-2>>.
2. Burra P, Burroughs A, Graziadei I et al. [European Association for the Study of the Liver]. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64(2): 433–485. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>>.
3. Guanabens N, Pares A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int* 2018; 38(5): 776–785. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/liv.13730>>.
4. Collier J, Ninkovic M, Compston J. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50(Suppl 1): i1–i9. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.50.suppl_1.i1>.
5. Santos LA, Romeiro FG. Diagnosis and Management of Cirrhosis-Related Osteoporosis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 1423462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/1423462>>.
6. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C et al. [European Association for the Study of the Liver]. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67(1):145–172. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>>.
7. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S et al. [European Association for the Study of the Liver]. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in

- chronic liver disease. *J Hepatol* 2019; 70(1): 172–193. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>>.
8. Guss JD, Taylor E, Rouse Z et al. The microbial metagenome and bone tissue composition in mice with microbiome-induced reductions in bone strength. *Bone* 2019; 127: 146–154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2019.06.010>>.
9. Liu JM, Zhao HY, Ning G et al. IGF-1 as an early marker for low bone mass or osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008; 26(2): 159–164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00774-007-0799-z>>.
10. Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone* 2013; 54(2): 250–257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2012.09.016>>.
11. Boyce BF, Li P, Yao Z et al. TNF-alpha and pathologic bone resorption. *Keio J Med* 2005; 54(3): 127–131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2302/kjm.54.127>>.
12. Hsu E, Pacifici R. From osteoimmunology to osteomicrobiology: How the microbiota and the immune system regulate bone. *Calcif Tissue Int* 2018; 102(5): 512–521. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-017-0321-0>>.
13. Das M, Cronin O, Keohane DM et al. Gut microbiota alterations associated with reduced bone mineral density in older adults. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(12): 2295–2304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez302>>.
14. Nilsson AG, Sundh D, Backhed F et al. *Lactobacillus reuteri* reduces bone loss in older women with low bone mineral density: A randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. *J Intern Med* 2018; 284(3): 307–317. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/joim.12805>>.
15. Lan GB, Xie XB, Peng LK et al. Current status of research on osteoporosis after solid organ transplantation: Pathogenesis and management. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 413169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/413169>>.
16. Loria L, Albanese C, Giusto M et al. Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42(4): 1191–1193. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.096>>.

Hemofilie a metabolismus kostní tkáně

Haemophilia and bone tissue metabolism

Vladimír Palička, Jana Horáčková, Ladislava Pavlíková, Radomír Hyšpler

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

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

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 17. 11. 2024

Accepted | Prijato po recenzi | Prijaté po recenzii 15. 12. 2024

Abstrakt

Nálezů snížené kostní minerální denzity a osteoporózy u pacientů s hemofilii postupně přibývá a s úspěšnou léčbou a prodlužující se délkou života nemocných jich jistě přibývat bude. Starší, nepříliš početné studie jsou nahrazovány velkými metaanalýzami, které prokazují signifikantní snížení kostní minerální hustoty u hemofiliků. Nejde však jen o vliv zvyšujícího se věku, postupně se daří prokazovat přímé i nepřímé patobiochemické vazby mezi deficitem koagulačních faktorů, ale také vliv jejich terapeutického podávání na metabolismus kostní tkáně. Zásadní roli hraje ovlivnění systému RANK/RANKL/OPG a přímá vazba faktoru VIII či IX a jejich komplexu s von Willebrandovým faktorem na jeho složky. Nezanedbatelný je vliv různých terapeutických cest v léčbě hemofiliků.

Klíčová slova: hemofilie – osteoporóza – systém RANK/RANKL/OPG

Abstract

Findings of reduced bone mineral density and osteoporosis in hemophilia patients are gradually increasing and will certainly increase with successful treatment and increasing life expectancy. Older, not very numerous studies are being replaced by large meta-analyses showing significant reduction of bone mineral density in hemophiliacs. However, it is not only the effect of increasing age that is being demonstrated, but also the direct and indirect pathobiochemical links between coagulation factor deficiency and the effect of their therapeutic administration on bone tissue metabolism. A crucial role is played by the influence of the RANK/RANKL/OPG system and the direct binding of factor VIII or IX and their complex with von Willebrand factor to its components. The influence of different therapeutic pathways in the treatment of hemophiliacs is not negligible.

Key words: hemophilia – osteoporosis – RANK/RANKL/OPG system

Úvod

Hemofilie je poměrně vzácné, geneticky podmíněné onemocnění vyvolané mutací genů ovlivňujících koagulační faktory (F) – v případě hemofilie A (OMIM 306700) koagulačního faktoru VIII, v případě hemofilie typu B (OMIM 306900) koagulačního faktoru IX. Jde o onemocnění s recesivní dědičností, vázanou na chromosom X. Hemofilie typu A je výrazně častější, představuje asi 85 % všech pacientů s hemofilii, hemofilie typu B pak představuje zbývajících 15 %. Prevalence hemofilie typu A je u dětí mužského pohlaví asi 1 : 5 000, hemofilie typu B je vzácnější, s prevalencí asi 1 : 30 000 novorozenců mužského pohlaví. Klinické projevy obou typů

jsou podobné – pacienti s těžkým průběhem mohou mít projevy spontánního krvácení, pacienti se středně těžkým či lehčím průběhem mají obvykle krvácivé projevy vázané na traumatický děj, byť trauma mnohem nižší intenzity než u zdravých osob. Zhruba ve 30 % případů se hemofilie objevuje jako důsledek nové genové mutace bez prokázané dědičnosti. Stupeň postižení může být různý podle toho, zda a jak výrazně je tvorba koagulačních faktorů redukována. Klinické projevy obou typů jsou velmi podobné, charakterizované porušením srážení krve a spontánním krvácením, především do kloubů, svalů nebo měkkých tkání. Z kloubů bývají nejčastěji postiženy klouby kolenní, loketní a kotníkové.

Hemofilie byla v minulosti chorobou s velmi těžkým průběhem a výrazným zkrácením doby života. Současné moderní způsoby terapie, včetně profylaktických aplikací koagulačních faktorů a různých typů „molekulární“ terapie, genové a RNA-terapie výrazně zlepšují průběh choroby a prognózu dožití, která je nyní velmi blízká normální zdravé populaci [1]. Použití profylaktické terapie sníží riziko krvácivých projevů a délka života pacientů se výrazně prodlouží se současným zvýšením jeho kvality [2]. S prodlužující se délkou života se mohou objevovat projevy chorob, které jsou obvykle vázány na vyšší věk a metabolické změny s nimi související, mezi které patří i osteoporóza.

Potenciální vazba mezi hemofilií a metabolickými chorobami kostní tkáně, především osteoporózou

Zatímco dosavadní pozornost byla věnována především nejtypičtějším klinickému projevu, tedy krvácení do kloubů s jejich následným těžkým postižením, v posledních dekádách se objevují práce upozorňující na zvýšené riziko nízké hustoty kostního minerálu (BMD – Bone Mineral Density) u pacientů s hemofilií. Důvody poklesu BMD jsou nepochybně mnohočetné. Nejčastěji zvažovaný je pokles tělesné aktivity a pokles přiměřené fyzické zátěže kostní tkáně, spojené s destruktivními změnami kloubů a jejich bolestivostí. To může hrát významnou roli především u dětí a dospívajících, u nichž se nedostatečná fyzická zátěž může podílet na nedostatečné modelaci kostní tkáně s poklesem hodnot tzv. peak bone mass. Dalšími rizikovými faktory, přispívajícími ke snížené BMD u pacientů s hemofilií, může být nízká saturace organismu vitaminem D, nízká tělesná hmotnost/nízký index tělesné hmotnosti (Body Mass Index – BMI) [3], zvýšené riziko některých infekčních chorob přenášovaných krví (hepatitida typu C, HIV) a další. Zatímco riziko infekčních chorob, přenášovaných krevními transfuzemi, je v současné době naprosto minimální, ostatní zmíněné rizikové faktory jsou pro ostatní populace obdobné a nevysvětlovaly by případnou zvýšenou incidenci osteoporózy u pacientů s hemofilií. Rozhodující proto musí být pohled na přímý zásah hemofilie a koagulačních faktorů a případně léčby hemofilie do metabolismu kostní tkáně.

Možné základní důvody porušeného metabolismu kostní tkáně u pacientů s hemofilií

Životní styl a nutriční stav

Omezená pohybová aktivita, strach z krvácivých projevů a bolest postižených kloubů mohou odrazovat od cvičení a přiměřeného zatěžování kostí. S profylakti-

kou terapií, a tím i lepší možností pohybu a zátěžových cvičení je přitom potřeba začít co nejdříve. Khawaji [4] našel signifikantní rozdíl mezi skupinou dětí, u kterých byla profylaktická terapie zahájena před 3. rokem života a druhé skupiny, u níž byla profylaktická terapie zahájena později. Zatímco při včasném zahájení terapie se pohybová aktivita a tělesná zátěž u hemofiliků prakticky nelišily od zdravé populace, při pozdějším zahájení terapie byla fyzická aktivita signifikantně limitovaná. Nedostatek pohybu a postižení kloubů vedou často i k poklesu objemu svalové hmoty a ke vzniku sarkopenie. Ta je definována jako pokles objemu svalové hmoty a současný pokles svalové funkce a síly, ústící do ztráty funkce, do křehkosti a častějších pádů s rizikem fraktur. Vyšetření pomocí testů rychlosti chůze, opakovaného vstávání, rychlosti vstání ze židle a chůze prokázalo při vyšetření 30 pacientů s hemofilií typu A sarkopenii u 50 % pacientů [5]. Rizikový vliv sarkopenie na snížení hustoty kostního minerálu u chlapců s hemofilií předpokládá i Souček [6], který ve studii 41 chlapců s hemofilií našel signifikantně nižší svalovou plochu při vyšetření předloktí metodou pQCT (peripheral Quantitative Computed Tomography).

Vitamin D

Nedostatek vitaminu D je celopopulačním problémem a pochopitelně postihuje i nemocné s hemofilií. U nich může být navíc potencován menší mírou pohybové aktivity, prolongovanou imobilizací a sníženou délkou pobytu na slunci. Andrawes [7] při sledování 50 pacientů s těžkou hemofilií typu A (průměrný věk $9,56 \pm 4,35$ let, rozpětí 6–16 let) a srovnání jejich výsledků s kontrolní skupinou 50 zdravých chlapců stejného věku našel u nemocných vysoce signifikantně sníženou hladinu 25-OH vitaminu D₃ v séru. Koncentrace 25(OH)-vitaminu D₃ byla u nemocných $15,87 \pm 4,42$ ng/ml a u zdravých jedinců $32,04 \pm 14,95$ ng/ml ($p < 0,001$). Deficit 25-OH-D₃, tedy koncentrace < 20 ng/ml, byla zjištěna u 80 % hemofiliků. Deficit vitaminu D může dále agravovat svalovou slabost a u dětí poškozovat zdravý vývoj kostry a vést případně i k deformitám kostí. Zmíněná studie navíc našla pozitivní korelaci mezi koncentrací vitaminu D a Z-skóre denzity kostního minerálu ($p = 0,022$).

Hormonální a jiné vlivy

Otázka potenciálního vlivu některých hormonálních změn, případně změněné sekrece IGF1 a růstového hormonu, zůstává prozatím nedostatečně pokryta validními daty. Častý je však například menší tělesný vzrůst hemofiliků [3]. Řecká studie 70 hemofiliků prokázala asociaci mezi nízkou hladinou estradiolu a zvýšenou kostní resorpcí a nízká koncentrace estradiolu v séru korelovala se zvýšenou exkrecí NTx (N-terminální telopeptid 1) močí [8].

U mužů s hemofilií ve věku > 50 let také koreluje hladina testosteronu a volného testosteronu s BMD krčku femuru [9].

Možné přímé ovlivnění metabolismu kostní tkáně hemofilií a její léčbou

Množství prací, které se této problematice věnují, není velké a ani soubory pacientů většinou nedosahují stovekových čísel. Rozhodující většina studií však nachází častější výskyt poklesu hodnoty hustoty kostního minerálu u hemofiliků, mnohdy v korelaci se závažností choroby. Andrawes [7] našel ve studii 50 nemocných dětí (věková skupina 6–16 let) nižší hodnotu BMD, než by odpovídalo věku u 60 % pacientů, jen 40 % mělo tuto hodnotu odpovídající. Biernatová ve studii 55 mužů ve věkovém rozpětí 18–68 let našla ve srovnání s kontrolní skupinou u nemocných s hemofilií signifikantně nižší BMD ($p < 0,003$), je však nutno upozornit, že šlo o velmi malá čísla – hodnoty BMD nižší, než by odpovídalo věku (Z-skóre) našli u 6,82 % nemocných a u 3,92 % zdravých osob v kontrolní skupině [10]. Přehledová práce autorů z Francie, USA a Velké Británie [11] v metaanalýze 28 publikací uvádí vysokou prevalenci nízké hustoty kostního minerálu u středně těžkého a těžkého průběhu choroby. 43 % nemocných mělo nízkou hodnotu BMD (osteopenii) spojenou s abnormálními hodnotami markerů kostního metabolismu a 27 % nemocných dokonce vyjádřený osteoporotický fenotyp. Rozsáhlá metaanalýza, která v celkem 12 studiích analyzovala nálezy 1 210 osob (534 pacientů s hemofilií a 676 kontrolních osob) potvrzuje nález nižší hodnoty BMD u hemofiliků (průměrný pokles o 0,130 g/cm²), a výrazně doporučuje kontrolovat BMD u nemocných s hemofilií jako prevenci a včasný záchyt osteoporózy [12]. Změnu markerů kostní remodelace (BTM – Bone Turnover Marker) u nemocných s hemofilií popisuje i Goldscheitter [13]. Vyšetřil 79 nemocných s těžkým deficitem FVIII, ve věkové skupině 2–27 let, tedy v období předpokládané kostní remodelace a novotvorby. Uvnitř skupiny nemocných byly 3 podskupiny: 20 nemocných, kterým byly BTM vyšetřeny v průběhu 24 hodin po aplikaci koncentráty FVIII, 10 nemocných bylo na terapii „on-demand“ a zbylí, tedy 49 nemocných, dostávalo profylaktické dávky. Hodnoty RANKL a osteokalcinu se u nemocných nelišily od hodnot u zdravých kontrol. U všech nemocných však našli významně vyšší koncentrace CTX-1, nedávná (24 hodin) infuze FVIII ale tento rozdíl smazávala. U pacientů, kteří byli těsně po aplikaci FVIII, byla ve srovnání s kontrolami významně vyšší koncentrace osteoprotegerinu; ostatní skupiny nemocných se v tomto parametru nelišily od zdravých kontrol. Autoři považují vzestup koncentrace osteoprotegerinu po infuzi (se současným poklesem kostní resorpce) za kompenzační mechanismus.

Je známo, že osteoprotegerin je lokalizován ve Weibellových-Paladových tělískách společně s von Willebrandovým faktorem (VWF) a komplex F VIII–vWF inhibuje osteoklastogenezi a resorpční aktivitu osteoklastů jak v experimentech na zvířatech, tak v humánních studiích. Komplex F VIII–vWF váže imobilizovaný RANKL (rekombinantní F VIII neváže). V experimentech na myších bylo zjištěno, že u knockoutovaných myší (FVIII^{-/-} a FIX^{-/-}) se vyvine osteoporotický fenotyp, zatímco u vWF^{-/-} nikoli [14]. Předpokládána je i role FVIII v růstu a diferenciaci osteoblastů [15], mechanismus, kterým FVIII snižuje osteoblastickou aktivitu, ale zůstává zatím nevyjasněný. Významnou roli v ovlivnění kostního metabolismu u nemocných s hemofilií jistě hrají také změněné hladiny interleukinů a funkce buněk imunitního systému.

V pokusu o objasnění cesty, kterou deficit koagulačních faktorů vede k poškození kostního metabolismu, zdůrazňuje Lin [1] roli systému RANK/RANKL/OPG. Komplex FVIII–vWF se váže na RANKL a OPG, čímž inhibuje osteoklastogenezi a posiluje inhibiční vliv osteoprotegerinu na osteoklasty. Současně soudí, že deficit FVIII nebo FIX může zvyšovat hladinu sklerostinu (viz [16]), který tlumí aktivitu osteoblastů cestou Wnt-signalizace.

V další přehledové práci Gebetsberger [2] uvádí pokles osteoblastické aktivity se současným vzestupem kostní resorpce a vzestup BTM (NTX-1, CTX-1 a TRAP-5b) se zvýšenou kostní resorpcí. Nálezy změn ukazatelů pozitivní remodelace jsou však rozporuplné. Celkově je nutné přiznat, že klinická data jsou inkonzistentní, což může být způsobeno komplexností choroby, sledováním různých věkových skupin s různou tíží choroby a různou medikací.

Sklerostin, produkováný osteocyty, je významným negativním regulátorem kostní remodelace. El-Mikkawy [16] ve studii 40 chlapců s hemofilií (věkové rozpětí 5–17 let) našel u nemocných signifikantně zvýšenou hladinu sklerostinu v séru ve srovnání s kontrolní skupinou. U nemocných byla průměrná koncentrace 90 ng/l (30–450), u zdravých 40 ng/l (0–40), rozdíl byl statisticky signifikantní ($p = 0,028$) a mezi sérovou hladinou sklerostinu a Z-skóre v bederní páteři byla u nemocných negativní korelace, nedosahující ale statistické významnosti.

Potenciální vliv léčby

Častost výskytu snížené BMD je v mnoha studiích spojována s typem terapie. Ve studii 50 pacientů s hemofilií uvádí Andrawes [7] použití profylaktické terapie faktorem VIII v dávce 15 U/kg hmotnosti, podávané 2krát týdně, u 70 % nemocných. Ve srovnání této skupiny se skupinou bez profylaktické terapie a léčené způsobem „on-demand“ nachází signifikantně vyšší Z-skóre a současně i vyšší hladiny vitamínu D u pacientů s profylaktickou terapií. Gaudio [17] s odvoláním na Rodriguez-Mer-

chana [18] zdůrazňuje trombinem vyvolaný mitogenní efekt na osteoblasty s podporou kostní formace, současně však doporučuje včasnou léčbu starších nemocných s hemofilií jak antiresorptivy, tak osteoanaboliky.

Závěr

Celkový přehled možného ovlivnění metabolismu kostní tkáně u pacientů s hemofilií je komplikovaný a zatížený mnoha proměnnými. Publikované studie nejsou velké a mezi nejčastěji citovanými lze nalézt práci Gerstnera [3], která byla jednou z těch, které zvýšily o tuto problematiku zájem. Gerstner našel osteoporózu u 27 % nemocných (průměrný věk 41,5 let s rozptylem 18–61) a sníženou BMD u 43 % nemocných. Závažným problémem ale zůstává skutečnost, že v této studii bylo hodnoceno celkem pouze 30 osob a výpovědní hodnota vysoké incidence je tedy výrazně ovlivněna. Mnohé další práce ale větší či menší výskyt osteoporózy či snížení BMD u nemocných s hemofilií potvrzují. S postupným prodlužováním délky dožití hemofiliků bude jistě stoupat i potenciální incidence osteoporózy. Ke komplexnímu vysvětlení její podstaty u pacientů s hemofilií, vlivu léčby a možností jejího ovlivnění bude potřeba dalších studií.

Podpořeno projektem Fakultní nemocnice MH CZ – DRO (UHHK, 00179906) a programem Cooperatio Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

Literatura

1. Lin X, Gao P, Zhang Q et al. Pathogenesis and treatment of osteoporosis in patients with hemophilia. *Arch Osteoporos* 2023; 18(1): 17. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s11657-022-01203-9>>.
2. Gebetsberger J, Schirmer M, Wurzer WJ et al. Low Bone Mineral Density in Hemophiliacs. *Front Med* 2022; 9: 794456. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.794456>>.
3. Gerstner G, Damiano ML, Torn A et al. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with hemophilia. *Haemophilia* 2009; 15(2): 559–565. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01963.x>>.
4. Khawaji M, Astermark J, Åkesson K et al. Physical activity and joint function in adults with severe haemophilia on long-term prophylaxis. *Blood Coagul Fibrinolys* 2011; 22(1): 50–55. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1097/MBF.0b013e32834128c6>>.
5. Uzuner B, Ketenci S, Durmus D et al. The frequency of sarcopenia in haemophilia patients: Effects on musculoskeletal health and functional performance. *Haemophilia* 2024; 30(2): 505–512. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.14945>>.
6. Soucek O, Komrska V, Hlavka Z et al. Boys with haemophilia have low trabecular bone mineral and sarcopenia, but normal bone strength at the radius. *Haemophilia* 2012; 18(2): 222–228. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02616.x>>.
7. Andrawes NG, Fayek MH, El-Din NS. Effect of low-dose factor VIII prophylaxis therapy on bone mineral density and 25(OH) vitamin D level in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2020; 26(2): 325–332. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.13917>>.
8. Anagnostis P, Vakalopoulou S, Vyzantiadis TA et al. The clinical utility of bone turnover markers in the evaluation of bone disease in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia* 2014; 20(2): 268–275. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.12271>>.
9. Kempton CL, Antun A, Antoniucci DM et al. Bone density in haemophilia: a single institutional cross-sectional study. *Haemophilia* 2014; 20(1): 121–128. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.12240>>.
10. Biernat MM, Jedrzejuk D, Urbaniak-Kujda D et al. Association of bone mineral density and potential risk factors for osteoporosis in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2024; 30(1): 130–139. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.14903>>.
11. Cadé M, Munoz-Garcia J, Babuty A et al. FVIII at the crossroad of coagulation, bone and immune biology: Emerging evidence of biological activities beyond hemostasis. *Drug Discovery Today* 2022; 27(1): 102–116. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.07.015>>.
12. Zhang M, Song K, Wu W. Bone mineral density in haemophilia patients: A systematic review and meta-analysis. *Haemophilia* 2024; 30(2): 276–285. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.14951>>.
13. Goldscheitter G, Recht M, Sochacki P et al. Biomarkers of bone disease in persons with haemophilia. *Haemophilia* 2021; 27(1): 149–155. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.13986>>.
14. Taves S, Sun J, Livingston EW et al. Hemophilia A and B mice, but not VWF-/- mice, display bone defects in congenital development and remodelling after injury. *Scientific Rep* 2019; 9(1): 14428. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/s41598-019-50787-9>>.
15. Larson EA, Taylor JA. Factor VIII Plays a Direct Role in Osteoblast Development. *Blood* 2017; 130(S-1): 3661. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.3661.366116462024>.
16. El-Mikkawy DM, Elbadawy MA, El-Ghany SMA et al. Serum Sclerostin Level and Bone Mineral Density in Pediatric Hemophilic Arthropathy. *Ind J Pediatr* 2019; 86(6): 515–519. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s12098-019-02855-1>>.
17. Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R et al. Hematological Diseases and Osteoporosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21(10): 3538. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3390/ijms21103538>>.
18. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Increased bone resorption in hemophilia. *Blood Rev* 2019; 33(1): 6–10. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.05.002>>.

Co (nového) přinášejí doporučené postupy osteologických společností německojazyčných zemí vydané v roce 2023

What's new in the guidelines of the osteological societies of the German-speaking countries published in 2023

Zdeněk Hess^{1,2}

¹Fakulta zdravotnických studií Západočeské univerzity v Plzni

²Ordinace všeobecného praktického lékařství, s. r. o., Mariánské Lázně

✉ **MUDr. Zdeněk Hess, Ph.D.** | ml@ovpl.cz | www.ovpl.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 12. 11. 2024

Accepted | Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii 13. 12. 2024

Abstrakt

Doporučené postupy německojazyčných vědeckých osteologických společností z roku 2023 přinášejí aktualizace pro prevenci, diagnostiku a léčbu osteoporózy, zaměřené zejména na nové rizikové faktory, které zahrnují například zlomeniny ramenních kostí, kardiální a renální insuficienci či chronickou hyponatremii. Doporučení zohledňují také další faktory, jako jsou imobilita či HIV, a nově definují prahové hodnoty kostní minerální hustoty pro zahájení léčby. Mezi farmakoterapiemi přibyl romosozumab, určený ke snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin. Zlepšený kalkulátor rizika zlomenin nyní kombinuje dva nejsilnější rizikové faktory s měřením minerální hustoty kostí a zkracuje predikční období na 3 roky. Doporučení zahrnují také denní dávky vitamínů D a K₂ a přístup k fyzioterapii, rehabilitaci a řízené péči.

Klíčová slova: aktualizace pro prevenci/léčbu/diagnostiku – doporučené postupy 2023 – nové rizikové faktory – osteoporóza – romosozumab

Abstract

The 2023 guidelines from German-speaking scientific osteological societies offer updated recommendations for osteoporosis prevention, diagnosis, and treatment, focusing on new risk factors, such as humeral fractures, cardiac and renal insufficiency, and chronic hyponatremia. The guidelines also consider additional factors, like immobility and HIV, and newly define bone density thresholds for initiating treatment. Romosozumab has been added as a therapeutic option to reduce the risk of vertebral and non-vertebral fractures. The improved fracture risk calculator now combines the two strongest risk factors with bone density measurements and shortens the predictive period to 3 years. The recommendations also include daily doses of vitamins D and K₂, along with guidance for physiotherapy, rehabilitation, and managed care programs.

Key words: 2023 guidelines – new risk factors – osteoporosis – romosozumab – updated recommendations for osteoporosis prevention/diagnosis/treatment

Úvod

Doporučené postupy (DP), které jsem prostudoval a jejichž obsah se v tomto článku budu snažit krátce přiblížit, jsou revidované a aktualizované postupy Zastřešující společnosti Osteologie pro prevenci, diagnostiku a léčbu osteoporózy na období 2021–2023. Zastřešující organizace osteologických společností (Dachverband Osteologie – DVO <<https://www.dv-osteologie.org>>) je multidisciplinární a nadnárodní sdružení německy mluvících vědeckých společností v Německu, Rakousku a Švýcarsku, které se zaměřují převážně na kostní choroby.

Cílem není předložit čtenářům kompletně přeložené DP výše uvedené společnosti, ale vyhledat v těchto postupech nové informace, které pocházejí ze systematické rešeršní a analytické práce realizačního týmu.

Důkazová základna DP je založena na metodách medicíny založené na důkazech (EBM), a to systematickou rešerší postupů primární a souhrnné literatury, formulací klíčových otázek podle schématu PICO a následným hodnocením pomocí standardizovaných nástrojů podle DELBI, OXFORD a SIGN.

Vychází ze systematických rešerší literatury prostřednictvím externího poskytovatele Clinical Guideline Services (CGS), 4 konsenzuální konference se konaly pod neutrálním moderováním AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften/ Pracovní skupina vědeckých lékařských společností).

Doporučení postupu mají sloužit jako orientační a/ nebo informativní materiál pro zdravotnickou obec a politické činitele a odrážejí stav znalostí do února roku 2023. Autoři upozorňují, že se doporučené postupy nevztahují na děti, dospívající, ženy před menopauzou a mladší muže (přestože u těchto skupin je uveden profil rizika zlomenin a případná diagnostika), dále na ženy a muže s těžkou renální insuficiencí (od GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Ve všech těchto případech autoři odkazují na doporučení příslušných odborných společností.

Co nového přinášejí Doporučené postupy 2023– zejména oproti roku 2017?

Na začátku nás seznamují s novými údaji o prevalenci a incidenci zlomenin v německojazyčných zemích. Následuje kompletně revidovaný přehled rizikových faktorů, který byl nově doplněn o zlomeniny pažních kostí, zlomeniny pánve, chronickou hyponatremii, kardiální insuficienci, renální insuficienci, roztroušenou sklerózu, časový test „Up and Go“ > 12 s. Tyto nové faktory jsou zahrnuty do kalkulátoru rizika zlomenin obratlů a krčku stehenní kosti. Další nové rizikové faktory (systémový lupus erythematoses, imobilita, křehkost, HIV, bariatriká operace) jsou nazývány „indikátory rizika“

(pozn. 1, s. 140) a do kalkulátoru zahrnuty nejsou. Novinkou je zohlednění rizikových faktorů, které zvyšují riziko hrozící zlomeniny: zlomenina obratlů, zlomenina krčku stehenní kosti, 2 nebo více pádů během posledních 12 měsíců, užívání > 5 mg prednisolonu po dobu delší než 3 měsíce během posledních 12 měsíců.

V DP je dále vysvětleno, na jakém základě vznikla kalkulátka rizika zlomenin. Kromě doporučení týkajících se vápníku jsou uvedena doporučení týkající se dávkování vitamínu D a suplementace vitamínem K₂.

Byly definovány nové prahové hodnoty procentuálního poklesu kostní minerální hustoty jako indikace pro zahájení farmakoterapie: nové prahové hodnoty jsou následující: od 3–5 %/3 roky by měla být zvážena léčba; od 5 %/3 roky by měla být doporučena léčba; od 10 %/3 roky by měla být zvážena léčba osteoanabolickými léky (pozn. 2, s. 141).

Dle terapeutických doporučení je romosozumab zařazen do seznamu terapeutických látek jako druhá osteoanabolická látka pro snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin a proximálních zlomenin femuru.

Jsou vydána nová doporučení pro osteoanabolickou i pro osteoprotektivní léčbu během antihormonální léčby, pro následnou léčbu po ukončení anabolické léčby s reverzibilním mechanismem účinku včetně následného hodnocení účinnosti léčby pomocí DXA a parametrů kostní remodelace.

Jedná se o doporučení pro osteoprotektivní u antihormonální léčby žen a mužů a v tomto případě jsou to stanoviska především konsenzuální.

Prostor je dále věnován doporučením týkajícím se multimodální komplexní terapie, rehabilitačním opatřením a programům řízené péče.

Revidovaný přehled rizikových faktorů

Rizikové faktory pro zlomeniny obratlů a krčku femuru:

Hlavní rizikové faktory: věk a pohlaví

Rizikové faktory – zlomenina v anamnéze: femorální fraktura, vertebrální fraktura, fraktura proximálního humeru, pánve, předloktí, „non-vert non-hip fraktura“ – kromě zlomenin prstů na ruce, nohou a lebečních kostí (pozn. 3, s. 141).

Rizikové faktory s těžištěm v endokrinologii: diabetes mellitus typu 1, diabetes mellitus typu 2, primární hyperparatyreóza, Cushingův syndrom a subklinický hyperkortizolizmus, nedostatek růstového hormonu při hypopituitarismu, mužský hypogonadismus, hormonální ablativní terapie u mužů, subklinická a manifestní hypertyreóza.

Rizikové faktory s těžištěm v revmatologii: ankylozující spondylitida, celiakie, chronické zánětlivé onemocnění

nění střev: Crohnova choroba a ulcerózní kolitida, systémový lupus erythematoses, revmatická artritida.

Rizikové faktory s těžištěm v neurologii/geriatrii: cévní mozková příhoda, roztroušená skleróza, Parkinsonova choroba, antiepileptika při epilepsii, demence Alzheimerova typu, antidepressiva a deprese, schizofrenie, chronická hyponatremie, pád, imobilita, závislost na pomůckách při chůzi, frailty syndrom (křehkost), Timed Up and Go Test (TUG).

Obecné rizikové faktory a onemocnění: BMI, podváha, ztráta hmotnosti a anorexie, chirurgická menopauza/předčasně nastupující menopauza, alkohol a alkoholické jaterní onemocnění, proximální femorální fraktura u rodičů, snížená síla úchopu ruky, zvýšená hladina homocysteinu, snížená kyselina listová a nedostatek vitamínu B₁₂, kalcifikace aorty, kouření a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN). **Další onemocnění:** srdeční nedostatečnost, renální nedostatečnost, gastrektomie, bariatriká operace, monoklonální gamapatie neurčitěho významu (MGUS), HIV, arteriální hypertenze.

Farmakoterapie jako rizikový faktor: glukokortikoidy, systémové glukokortikoidy, inhalační a topické glukokortikoidy, inhibitory protonové pumpy, rizikové faktory související se zvýšeným rizikem pádu, inhibitory aromatázy, terapie thiazolidindiony (glitazony), antipsychotika, opioidy.

Vytvoření kalkulátoru rizika

Riziko zlomenin se modeluje pomocí multiplikativního modelu a výpočet je založen na Coxově proporcionálním riziku. Provede se tak, že relativní riziko klinických rizikových faktorů přítomných u jednotlivých pacientů (relativní rizika dvou nejsilnějších klinických rizikových faktorů) se přičte k základnímu riziku zlomenin osob bez klinických rizikových faktorů nebo se vynásobí výsledky měření minerální hustoty kostí. Modelovány jsou také interakce s věkem a mezi dvojicemi klinických rizikových faktorů. Interakce rizikových faktorů byla analyzována v rámci souboru dat, který byl získán ze systému zdravotního pojištění. U převážné většiny takových dvojic rizikových faktorů se relativní riziko (RR) 2 jednotlivých faktorů násobí a vytváří kombinované RR. Existuje podskupina přibližně 10–15 % kombinací, v nichž je celkový účinek obou rizikových faktorů výrazně nižší, než by tomu bylo v případě přímého násobení 2 relativních individuálních rizik. Tato skutečnost je zohledněna v kalkulačce rizika pro příslušnou kombinaci. Aby nedošlo k nadhodnocení rizika, je počet rizikových faktorů, které se mají násobit, snížen na 2 rizikové faktory, které musí rovněž pocházet ze 2 různých skupin rizikových faktorů.

Výběr rizikových faktorů, které byly zahrnuty do analýzy dat, byl opět založen na systematické rešerši. Celkem bylo analyzováno 2 267 literárních odkazů, z nichž bylo iden-

tifikováno 101 kandidátů na relevantní rizikové faktory. Z nich byly vybrány (pro praxi) nejvýznamnější klinické rizikové faktory. Počet klinických rizikových faktorů, které byly prioritně zařazeny do primárního rizikového modelu, byl 32 + věk, tedy celkem 33.

Do výpočtu rizika zlomeniny se kromě věku a pohlaví zahrnuje výsledek kostní denzity a – pokud je k dispozici – až 2 klinické rizikové faktory (včetně možného zvýšení o faktory hrozícího rizika zlomeniny). Pokud jsou zadány více než 2 rizikové faktory, kalkulačka rizika automaticky zohlední 2 nejsilnější rizikové faktory, tj. ty s nejvyšším relativním rizikem.

Až dosud se v dřívějších doporučených postupech jako základ pro indikaci léčby používala hodnota nejnižšího T-skóre. To však neposkytuje nejpřesnější předpověď rizika zlomenin. Zprv nejnižší hodnota T-skóre neodpovídá vždy největšímu riziku a zadruhé ani nejvyšší hodnota T-skóre ani nejvyšší z hodnot rizika zlomenin zjištěných na 3 místech měření neposkytuje nejsprávnější předpověď rizika zlomenin. Nejlepší odhad rizika lze spíše určit z kombinace 2 nebo 3 hodnot rizika. K tomuto účelu lze použít přístup vyvinutý Williamem Leslieem [1], v němž se jako výchozí bod použije výsledek měření areálové BMD v celkové kyčli a jeho T-skóre se upraví v závislosti na tom, jak dalece se odchylují T-skóre v ostatních místech měření.

Předpovědní období se zkracuje z 10 let na 3 roky. Jedná se o období, které je pokryto randomizovanými prospektivními studiemi téměř všech schválených lékových terapií. Při predikčním období 3 let nehraje otázka úmrtnosti jako „konkurenčního rizika“ k události zlomeniny problematickou roli. Na druhou stranu po 10 letech je kvůli zahrnutí mortality ještě obtížnější splnit podmínky indikace léčby u starších pacientů, což je například případ kalkulátoru FRAX.

Po certifikaci lze kalkulačku rizik používat buď na stolním počítači prostřednictvím některého ze standardních internetových prohlížečů, nebo jako webovou aplikaci v mobilním telefonu. V současné době je online verze tohoto kalkulátoru dostupná jako mobilní aplikace.

Doporučení týkající se vitamínu D

V minulých desetiletích se někdy pro léčbu nedostatku vitamínu D a dětské křivice používaly jednorázové velmi vysoké dávky [2]. Předpokládalo se, že podání prekurzoru hormonu bude dostatečně regulováno tělem pomocí systémové a lokální aktivity 1-alfa-hydroxylázy, což by mělo zabránit nadměrné aktivaci hormonu a minimalizovat riziko toxicity, jako je hyperkalcemie nebo jiné nežádoucí vedlejší účinky.

Některé studie však překvapivě ukázaly, že jednorázové vysoké dávky (300 000–500 000 U) používané pro

suplementaci u starších osob vedly ke zvýšenému počtu pádů a zlomenin [3,4]. Tyto studie se zaměřují na pacienty s osteoporózou. Patofyziologické vysvětlení může spočívat v tom, že dlouhodobá aktivace prekursorů v cílové buňce vede k dlouhodobé upregulaci 24-hydroxylázy, která okamžitě inaktivuje nově aktivovaný hormon vitamin D, a tím blokuje žádoucí účinky. Podle současných doporučení týkajících se vitaminu D vydaných Institutem medicíny (Institute of Medicine – IOM), Německou společností pro výživu (Deutsche Gesellschaft für Ernährung), Německou endokrinní společností (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie) a Mezinárodní nadací pro osteoporózu (International Osteoporosis Foundation – IOF) může suplementace 800 U/den u osob starších 65 let korigovat nedostatek vitaminu D u 97 % postižených [5]. Doporučuje se tedy denní, maximálně 14denní kumulativní dávka zamýšlené denní dávky. Podle doporučení v literatuře by neměla být překročena denní dávka 2 000 U; v případě doložených poruch příjmu jsou nejvyšší doporučení 4 000 U/den [6,7].

Doporučení týkající se vitaminu K

Doporučená denní dávka vitaminu K činí 1 µg na kilogram tělesné hmotnosti. Biologická dostupnost tohoto vitaminu silně závisí na složení stravy a přítomnosti tuků. Riziko toxicity při vysokých dávkách je minimální [8,9]. Nedostatek vitaminu K, zjištěný pomocí funkčních testů, je častý, postihuje až 30 % populace, a u osob s chronickými onemocněními (například cukrovkou, revmatismem nebo hypertenzí) dosahuje až 50 % [9,10]. Dávky do maximálně 375 µg vitaminu K₂ jsou považovány za účinné při kompenzaci jeho nedostatku. Klíčovou roli zde hraje rozpustnost v tucích a výrazně proměnlivá biologická dostupnost. Aktuálně není dostatek důkazů pro obecné doporučení léčby vitaminem K₂ jako efektivního řešení pro prevenci zlomenin, i když v Japonsku a několika dalších asijských zemích je léčba těmito přípravky schválena jako prostředek proti osteoporóze.

Romosozumab

Specifická farmakologická léčba osteoanabolickými látkami (romosozumab nebo teriparatid) by měla být doporučena od 10% 3letého rizika zlomeniny pro zlomeniny krčku stehenní kosti a zlomeniny obratlůvého těla. Toto doporučení hodnocené jako „Evidenzgrad 1“, tedy s nejvyšší důkazní silou vychází zejména ze 2 randomizovaných, dvojitě zaslepených studií hodnocených „LoE2“, tedy vysokou kvalitou důkazů [11,12]. Na základě hlasování DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin – Německá společnost pro všeobecnou a rodinnou medicínu) by specifická farmakologická léčba osteoanabolickými

látkami (romosozumab nebo teriparatid) měla být doporučena u zlomenin krčku stehenní kosti a zlomenin obratlů s 3letým rizikem zlomeniny 10 % nebo více.

Osteoprotektivní opatření při antihormonální terapii u žen

Ženám s nemetastazujícím karcinomem prsu by měla být nabídnuta osteoprotektivní léčba denosumabem nebo bisfosfonáty v dávkách pro osteoporózu během hormonální ablační léčby (inhibitory aromatázy), pokud již není prováděna adjuvanční léčba bisfosfonáty z onkologických indikací. Podle definice se to týká žen po menopauze, protože ženy, které podstupují hormonální ablaci pomocí léků, nebo chirurgický zákrok, je třeba modelově ztotožnit s ženami po menopauze. DP se zde odkazují např. na prospektivní randomizovanou studii zahrnující 3 420 pacientek, která ukázala, že denosumab může významně snížit výskyt zlomenin ve srovnání s placebem [13]. Dále je uvedena metaanalýza zabývající se otázkou nejlepšího antiresorpčního přípravku (zoledronát versus denosumab) a nejlepšího načasování (ihned nebo až po ztrátě kostní denzity) u osteoporózy spojené s inhibitory aromatázy. Zde bylo prokázáno nejlepší snížení rizika zlomenin u pacientů s okamžitou léčbou denosumabem [14]. Pro osteoprotektivní léčbu v situaci adjuvanční léčby karcinomu prsu jsou k dispozici na důkazech založená doporučení AGO Mamma (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. <www.ago-online.de>) a aktuální směrnice ESMO (European Society for Medical Oncology) [15]. Pokud je antiresorpční léčba již součástí celkového onkologického konceptu, není další antiresorpční léčba nutná.

Osteoprotektivní opatření při antihormonální terapii u mužů

Mužům s nemetastazujícím karcinomem prostaty by měla být nabídnuta osteoprotektivní léčba denosumabem 60 mg s.c. každých 6 měsíců v rámci antihormonální léčby od 70 let věku nebo i v mladším věku, pokud je minimální T-skóre nižší než -1,0.

Denosumab (60 mg s.c. každých 6 měsíců) byl schválen k léčbě úbytku kostní hmoty v souvislosti s hormonální ablací u mužů s karcinomem prostaty se zvýšeným rizikem zlomenin. V klíčové studii bylo léčeno 1 468 mužů ve věku 48 až 97 let. Zvýšené riziko zlomenin bylo definováno jako věk nad 70 let nebo věk pod 70 let s BMD-T skóre < -1,0 v oblasti bederní páteře, celkového kyčelního kloubu nebo krčku stehenní kosti nebo již existující osteoporotická zlomenina. Denosumab vedl k významnému snížení relativního rizika nových zlomenin obratlů: 85 % po 1 roce, 69 % po 2 letech a 62 % po 3 letech [16]. Dvěma meta-

analýzami se podařilo prokázat, že u mužů s karcinomem prostaty podstupujících antiandrogenní léčbu lze zlepšit minerální hustotu kostní hmoty podáváním bisfosfonátů nebo denosumabu [17,18], avšak oproti placebo bisfosfonáty nevykazovaly lepší výsledky, pokud byl jako end-point zvolen výskyt zlomenin. Konkrétní výsledky ukázaly, že denosumab, podávaný každých 6 měsíců v dávce 60 mg, snížil výskyt nových vertebrálních zlomenin u mužů s vysokým rizikem osteoporózy, kteří byli léčeni hormonální ablací pro karcinom prostaty. Ve stejné studii, která hodnotila účinnost kostních terapií u pacientů s nemetastatickým karcinomem prostaty, bisfosfonáty neprokázaly významné snížení rizika zlomenin ve srovnání s placebem.

Fyzioterapie, multimodální komplexní terapie a rehabilitace

Cvičební programy pod odborným dohledem jako fyzioterapie nebo rehabilitační sporty mohou snižovat bolest, zlepšovat kvalitu života, zvyšovat minerální hustotu kostí a snižovat riziko pádů a zlomenin. Výsledky studií se liší kvůli rozdílným metodám, intenzitě a délce cvičení. Literatura k této problematice je nejednotná vzhledem k různým intervencím a rozdílům ve frekvenci tréninku, intenzitě, délce tréninkového období a následném sledování a dohledu. Pro účinnost je klíčové, aby programy kombinovaly silový a rovnovážný trénink s progresivní intenzitou, přizpůsobené schopnostem jednotlivce. V literatuře existují důkazy o tom, že účinné jsou jak ambulantní nebo domácí, tak (částečně) ústavní rehabilitační programy [19,20,21]. Pokud ambulantní léčba není možná nebo pokud bolest nebo funkční poruchu nelze zvládnout ambulantní léčbou, měla by být zvážena multimodální ústavní léčba. Taková léčba může zahrnovat součásti, jako je fyzioterapie, ergoterapie, poskytování asistenčních pomůcek, nutriční poradenství, edukace pacienta, psychologické rozhovory a úprava medikace.

K čemu se ještě vyjadřují Doporučené postupy

Doporučení pro základní diagnostiku

Podle dřívějších doporučení je základní diagnostika vhodná u žen po menopauze a u mužů od 50 let s přihlédnutím k individuálním rizikovým faktorům pro zlomeniny. Od tohoto věku je smysluplné zjišťovat přítomnost rizikových faktorů spojených se zvýšeným rizikem zlomenin. V německém zdravotnickém systému se k tomu hodí zdravotní prohlídka podle příslušného paragrafu nebo geriatrické vyšetření, a to zejména pokud se zjistí rizika spojená s osteoporózou nebo pokud lidé chtějí poradit ohledně rizika zlomenin. U žen nad 70 let je riziko zlomenin vysoké (průměrně 3 % během 3 let

pro zlomeniny obratlových těl a krčku stehenní kosti), což činí měření kostní minerální hustoty vhodným pro zahájení případné terapie. Pokud existují známky sekundární osteoporózy, abnormální výsledky měření kostní minerální hustoty nebo pokud došlo k předchozí zlomenině, je doporučeno provést další diagnostiku prostřednictvím laboratorních testů a případně zobrazovacích metod.

Specifický práh rizika zlomenin pro základní diagnostiku není stanoven. Vzhledem k nižšímu věkem podmíněnému riziku zlomenin u mladších osob a omezenému přístupu k měření minerální hustoty kostí prováděnému lékaři v rámci SHI není specifická prahová hodnota rizika zlomenin pro základní diagnostiku uplatňována. U mladších pacientů (50–60 let) by při rozhodování o diagnostice osteoporózy měly být zohledněny rizikové faktory, které lékaři považují za důležité, aby bylo možné provádět cílené vyhledávání rizikových případů. Kromě rizikových faktorů je třeba brát v úvahu věk pacienta a celkový klinický stav.

Další indikace pro základní diagnostiku

Další indikace pro základní diagnostiku zahrnují i řadu vzácnějších klinických stavů, které mohou zvyšovat riziko zlomenin, a u nichž může být doporučena základní diagnostika osteoporózy. Zlomeniny způsobené křehkostí u mladších dospělých také vyžadují individuální posouzení. Mimo tyto specifické případy a již uvedené rizikové profily se obecně nedoporučuje provádět základní diagnostiku vzhledem k posouzení jejího přínosu, možným škodám a nákladům. Základní diagnostika osteoporózy může být dále indikována, pokud jsou výsledky kvantitativní ultrasonografie nebo vyšetření QCT nízké.

Závěr

V postupech pro rok 2023 je uvedeno celkem 100 doporučení, z nichž 79 je založeno na důkazech a 21 na konsenzu odborníků. Pro denní praxi je důležité zejména definování nových prahových hodnot kostní minerální hustoty pro zahájení farmakoterapie.

Doporučené postupy najdete v plném znění v originálním jazyce na internetové adrese: <www.dv-osteologie.org>.

Poznámka 1

V původním výzkumu bylo s ohledem na prevalenci a gradient rizika upřednostněno 101 rizikových faktorů a do výpočtu rizika zlomenin je zahrnuto 33 rizikových faktorů (včetně věku). Při určování indikace k základní diagnostice se berou v úvahu jak rizikové faktory, které jsou zahrnuty do kalkulatoru rizika, tak rizikové faktory, které do kalkulatoru rizika zahrnuty nejsou. Ty se označují jako indikátory rizika.

Poznámka 2

Důvodem pro zrušení prahové hodnoty minerální hustoty kostí pro účinnost farmakoterapie je to, že ve starších studiích byla jako kritérium zařazení použita definice osteoporózy WHO (T-skóre < -2,5) založená čistě na densitometrickém měření. Novější studie však prokázaly účinnost perorálních bisfosfonátů i u hodnot T-skóre mezi -2,0 a -2,5. Kromě toho byly již v roce 2017 k dispozici studie, které prokázaly účinnost perorálních bisfosfonátů (a SERM – Selective Estrogen Receptor Modulators/selektivní modulatory estrogenových receptorů) i při hodnotách T-skóre > -2,0 SD. Tyto důkazy byly od té doby dále potvrzeny a jsou důkazem, že účinnost specifické farmakoterapie je nezávislá na prahové hodnotě kostní denzity. Proto se v případě osteoporózy s absolutním rizikem zlomenin nad prahovou hodnotou doporučuje specifická farmakoterapie bez ohledu na T-skóre kostní denzity. Pokud je minimální hodnota T-skóre > -1,0 SD, je třeba pečlivě přezkoumat platnost naměřené hodnoty a postup měření, a zamyslet se například nad diagnózu osteoporózy.

Poznámka 3

Non-vert non-hip fraktura není do kalkulátoru rizika zahrnuta jako celková skupina, protože existuje jen málo publikovaných údajů ze studií o riziku zlomenin proximálního femuru a zlomenin obratlů u této skupiny. Existuje mnohem více údajů o jiných zlomeninách než zlomeninách páteře, mezi nimiž jsou však významně početně zastoupeny zlomeniny proximálního femuru, a proto tyto údaje nelze použít pro skupinu „non-vert non-hip fraktura“. Pokud má pacient zlomeninu proximálního femuru, je tato zlomenina započtena do klinického rizikového faktoru „zlomenina proximálního femuru“ a nesmí být dodatečně uvedena v položce „Non Vert Non Hip Fracture“.

Literatura citovaná

1. Leslie WD, Berger C, Langsetmo L et al. [Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group]. Construction and validation of a simplified fracture risk assessment tool for Canadian women and men: results from the CaMos and Manitoba cohorts. *Osteoporos Int* 2011; 22(6): 1873–1883. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1445-5>>.
2. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 22(4): 1201–1218. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11154-021-09693-7>>.
3. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303(18): 1815–1822. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.594>>.
4. Smith H, Anderson F, Raphael H et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(12): 1852–1857. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem240>>.
5. Bischoff-Ferrari HA, Freystätter G, Vellas B et al. [DO-HEALTH Research Group]. Effects of vitamin D, omega-3 fatty acids, and a simple home strength exercise program on fall prevention: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2022; 115(5): 1311–1321. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqac022>>.
6. Dai Z, McKenzie JE, McDonald S et al. Assessment of the Methods Used to Develop Vitamin D and Calcium Recommendations—A Systematic Review of Bone Health Guidelines. *Nutrients* 2021; 13(7): 2423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu13072423>>.
7. Kimball SM, Holick MF. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74(11): 1514–1518. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41430-020-00706-3>>.
8. Simes DC, Viegas CS, Araujo N et al. Vitamin K as a Diet Supplement with Impact in Human Health: Current Evidence in Age-Related Diseases. *Nutrients* 2020; 12(1): 138. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu12010138>>.
9. Mladenka P, Macakova K, Kujovska Krcmova L et al. Vitamin K – sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutr Rev* 2022; 80(4): 677–698. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuab061>>.
10. Riphagen LJ, Keyzer CA, Drummen NE et al. Prevalence and Effects of Functional Vitamin K Insufficiency: The PREVEND Study. *Nutrients* 2017; 9(12): 1334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu9121334>>.
11. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377(15): 1417–1427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1708322>>.
12. Kendler DL, Marin F, Zerbini CA et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10117): 230–240. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32137-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32137-2)>. Erratum in: *Lancet* 2018; 392(10162): 2352. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32944-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32944-1)>.
13. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC et al. [Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group]. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9992): 433–443. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60995-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60995-3)>.
14. Abdel-Rahman O. Denosumab versus zoledronic acid to prevent aromatase inhibitors-associated fractures in postmenopausal early breast cancer; a mixed treatment meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16(8): 885–891. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/14737140.2016.1192466>>.
15. Coleman R, Hadji P, Body JJ et al. [ESMO Guidelines Committee]. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020; 31(12): 1650–1663. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>>.
16. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N et al. [Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group]. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 745–755. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809003>>.
17. Alibhai SM, Zukotynski K, Walker-Dilks C et al. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017; 167(5): 341–350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M16-2577>>.
18. Poon Y, Pechlivanoglou P, Alibhai SM et al. Systematic review and network meta-analysis on the relative efficacy of osteoporotic medications: men with prostate cancer on continuous androgen-deprivation therapy to reduce risk of fragility fractures. *BJU Int* 2018; 121(1): 17–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bju.14015>>.
19. Handoll HH, Cameron ID, Mak JC et al. Multidisciplinary rehabilitation for older people with hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 11(11): CD007125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007125.pub3>>.
20. Smith TO, Gilbert AW, Sreekanta A et al. Enhanced rehabilitation and care models for adults with dementia following hip fracture surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2(2): CD010569. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010569.pub3>>.

21. Talevski J, Sanders KM, Duque G et al. Effect of Clinical Care Pathways on Quality of Life and Physical Function After Fragility Fracture: A Meta-analysis. *J Am Med Dir Asso* 2019; 20(7): 926.e1–926.e11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2019.02.022>>.

Literatura použitá necitovaná

22. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper R et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i6583. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6583>>.

23. Andresen C, Olson E, Nduaka CI et al. Action of calciotropic hormones on bone metabolism: role of vitamin D3 in bone remodeling events. *Am J Immunol* 2006; 2(2): 40–51. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3844/ajisp.2006.40.51>>.

24. Manson JE, Cook NR, Lee IM et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 33–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>>.

25. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Da-*

tabase Syst Rev 2012; 2012(9): CD007146. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007146.pub3>>.

26. Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P et al. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(7): 1174–1184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.40874>>.

27. Saag KG, Shane E, Boonen S et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2028–2039. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>>.

28. Saag KG, Wagman RB, Geusens P et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(6): 445–454. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30075-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30075-5)>.

29. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60(11): 3346–3355. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.24879>>.

Krehká krása kosti – pohľad na hodnotenie rizika fraktúry v klinickej praxi: kazuistika

Fragile beauty of bone – a perspective on fracture risk assessment in clinical practice: a case report

Zdenko Killinger

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

✉ doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD. | killinger@ru.unb.sk | www.uniba.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 13. 11. 2024

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 13. 11. 2024

Abstrakt

Autor v Blahošovej prednáške poukazuje na viacero aspektov kvality kosti a možnosti ich využitia, nielen pri stanovení rizika fraktúry, ale aj pri rozhodovaní o potrebe nasadenia antiporotickej terapie. V úvode stručne dokumentuje vývoj slovenskej osteológie z pohľadu vývoja diagnostických metód a terapeutických prístupov v jednotlivých etapách za posledných 30 rokov. Zameral sa hlavne na miesto a vývoj denzitometrie (DXA) v diagnostickom ale aj terapeutickom algoritme. Poukazuje predovšetkým na vývoj postavenia DXA v reálnej praxi v danom období na Slovensku. Záverom autor na konkrétnej kazuistike poukázal, ako môžu jednotlivé parametre zohľadňujúce kvalitu kosti ovplyvniť rozhodovanie o potrebe nasadenia antiporotickej liečby.

Kľúčové slová: kostná denzitometria (DXA) – kvalita kosti – riziko fraktúry

Abstract

In Blahoš's lecture, the author points out several aspects of bone quality and the possibilities of their use, not only when determining the risk of fracture, but also when deciding on the need for anti-oporotic therapy. Briefly documents the development of diagnostic methods and therapeutic approaches in the last 30 years of Slovak osteology. Author focused on the role of bone densitometry in the diagnostic and therapeutic algorithm and progress in the position of DXA in real practice in the Slovak Republic in the given period. In conclusion, the author on a specific case report pointed out how individual bone quality parameters can influence the decision on the need for anti-oporotic treatment.

Key words: bone densitometry – bone quality – fracture risk

Prednesené na 27. kongrese slovenských a českých osteológov ako Blahošova prednáška

Úvod

Zmienky o hodnotení pevnosti kosti siahajú ďaleko do minulosti, no moderná osteológia je úzko spätá predovšetkým s možnosťou merania a kvantitatívneho vyjadrenia kostnej denzity v klinickej praxi. Toto obdobie sa na Slovensku datuje od začiatku 90. rokov a odvtedy prešlo svojim vývojom. Každú etapu tohto vývoja ovplyvnili nielen nové poznatky v svetovej osteológii, ale bola aj významne modifikovaná podmienkami a možnosťami v Slovenskej republike (SR).

Obdobie včasných 90. rokov

Toto obdobie by sa dalo vo všeobecnosti charakterizovať ako obdobie „denzity kosti“. Do popredia pozornosti sa dostáva hlavne možnosť merania denzity a diagnostický prah (T-skóre < -2,5 SD) bol spravidla aj jasným a často jediným terapeutickým prahom. V SR sa podarilo v tomto období presadiť (v porovnaní s okolitými krajinami) relatívne dobré ohodnotenie daného výkonu. Dôsledkom bol rýchly a rozsiahly plošný nákup denzitometrov, čo dostalo SR na popredné miesta v rámci

EU. Tento fakt síce viedol k lepšej dostupnosti včasnej diagnostiky, no priniesol aj viaceré úskalia. Išlo nielen o problémy týkajúce sa kvality merania a hodnotenia záverov z meraní ale aj viaceré úskalia v následnej starostlivosti o pacientov s nameranou nízkou denzitou.

Z terapeutického hľadiska by sa obdobie dalo charakterizovať ako obdobie „jednej vlády“ a lídrom bol lososí kalcitonín, ktorý bol dostupný a plne hrađený. Koncom 90. rokov však už prichádzajú prvé bisfosfonáty a dochádza k zmene terapeutických algoritmov.

Prvé roky nového milénia

Prvoradou snahou osteologickej spoločnosti v tomto období bolo zlepšiť kvalitu meraní a zabezpečiť aj následnú starostlivosť o pacienta s osteoporózou. Okrem početných edukačných seminárov významnú rolu zohralo vypracovanie odborného usmernenia pre diagnostiku a liečbu osteoporózy, ktoré jednoznačne definovalo, čo je zlatým štandardom v diagnostike aj liečbe a ako má vyzeráť správa z merania. Následne boli prijaté viaceré ďalšie odborné usmernenia týkajúce sa starostlivosti o pacientov po prekonanej fraktúre, pacientov s kortikoidmi indukovanou osteoporózou, ale aj pacientov s onkologickými ochoreniami, čo prispelo k zlepšeniu kvality v diagnostike a v liečbe. Napriek platným odborným usmerneniam sa kvalita početných osteologicky orientovaných pracovísk výrazne líšila a osteologická spoločnosť vykonala aj odborný audit jednotlivých ambulancií s cieľom odlišiť ambulancie s vysokou a dobrou úrovňou práce od viacerých skôr „komerčne orientovaných“ pracovísk. Akceptácia tohto materiálu zo strany zdravotných poisťovní však „zodpovedala danému obdobiu“. Ďalším prínosom pre rozvoj klinickej osteológie boli viaceré publikácie, predovšetkým však monografia Osteoporóza [1].

Druhé desaťročie nového milénia

Druhé desaťročie nového milénia by sa dalo charakterizovať ako obdobie snahy o zadefinovanie kvality kosti, rizika fraktúry a možnosti ich využitia v praxi. Viaceré edukačné aktivity a publikácie boli už zamerané viac na hodnotenie viacerých parametrov kvality kosti a predovšetkým ich prínos pre riziko zlomeniny. Išlo o zdôraznenie významu viacerých morfometrických parametrov včítane bočného morfometrického skenu a neskôr dominovala tomuto obdobiu snaha prispieť k zhodnoteniu významu merania trabekulárneho kostného skóre pre posúdenie rizika zlomeniny u jednotlivých foriem osteoporózy. V klinickej praxi sa posun k hodnoteniu kvality kosti a rizika fraktúry etabluje hlavne prijatím nových štandardných diagnostických a terapeutických postupov pre osteoporózu. SR sa tým pripojila ku krajinám, v ktorých sa riziko fraktúry stanovené kalkulátorom FRAX ak-

ceptuje aj ako terapeutický prah pre indikáciu antiporotickej liečby. Taktiež tento dokument u viacerých foriem osteoporózy už jasne odlišil diagnostický a terapeutický prah, a tým umožnil u rizikových pacientov včasnejšiu a cielenejšiu liečbu.

Z terapeutického hľadiska boli v tomto období k dispozícii všetky terapeutické modality a trúfam si povedať, že boli a aj sú (aj v porovnaní s okolitými krajinami) veľmi dobre hrađené a dostupné v prvej línii liečby.

Kazuistika

V poslednej časti Blahošovej prednášky autor poukázal na vybranej kazuistike na prínos a interpretáciu viacerých parametrov pevnosti kosti pri rozhodovaní o potrebe nasadenia antiporotickej liečby.

Rozhodnutie o liečbe u pacientov s vyšším rizikom zlomenín a nameranou nízkou denzitou spravidla nie je problémom rovnako ako aj rozhodnutie o nenasadení liečby u pacientov s malým rizikom a „dobrou“ denzitou. Autor preto prezentuje kazuistiku, ktorá hodnotí pacientku v tzv. „šedej zóne“, ktorá si prišla do osteocentra pre „druhý názor“, nakoľko nebola presvedčená o potrebe odporúčanej liečby.

Demografické dáta a zhodnotenie rizikového profilu

V tejto kazuistike šlo o 53-ročnú ženu s BMI 20 (52 kg, 162 cm), 3 roky po menopauze, bez klinickej zlomeniny, s negatívnou anamnézou chronických ochorení, resp. užívania liekov s nepriaznivým vplyvom na kosť. Pacientka je nefajčiarka bez nadmerného príjmu alkoholu.

V rizikovom profile pre fraktúru udáva jedine občasné bolesti chrbta, nižší príjem kalcia v mladosti a aj v dospelosti (pre klinické známky laktózovej intolerancie), neskorší nástup menarché (16 r.), poruchy menštruačného cyklu nejasnej etiológie (riešené prechodne nízkodávkovou hormonálnou substitúciou). Pacientka má 2 zdravé deti a anamnézu kojenia oboch detí viac ako 1,5 roku bez adekvátneho príjmu kalcia v danom období. Udávala občasné bolesti brucha a nafukovania nielen po požití mlieka, no prešetrovaná nebola – riešila to diétou. Rodinná anamnéza: matka mala fraktúru predlaktia ako 75-ročná po evidentnej traume, inak rodinná anamnéza negatívna.

Objektívny nález

Objektívny nález bol bez zjavných anomálií, len mierne akcentovaná kyfóza v oblasti hrudníka, BMI 20.

Vyšetrenie DXA

T-skóre: chrbtica -2,6 SD, total femur -1,6 SD, krčok -1,8 SD

Základné laboratórne vyšetrenia

Ca–P metabolizmus bol v norme, jedine zistená nízka kalcúria (0,8 mmol/24 hod). Vitamín D na dolnej hranici normy, kostný obrat v strede normy. Ostatná základná biochémia, krvný obraz, močový nálež ako aj CRP a FW boli v norme.

Predbežný záver

Bolo supponované, že nameraná nižšia densita je najskôr na vrub nevybudovania adekvátnej vrcholovej denzity v mladosti a nie na vrub zrýchlených kostných strát po menopauze.

Čo sa týka etiológie nízkej denzity – na základe anamnézy a v tom čase dostupných výsledkov vyšetrení sme predpokladali, že na nízkej BMD sa podieľa viacero faktorov:

- nižší príjem kalcia v mladosti (pre intoleranciu, a tým aj absenciu mliečnych výrobkov v strave), gracilná postava (BMI 20)
- vplyv neskorého nástupu menarché a významnej nepravidelnosti menštruačného cyklu (až charakteru sekundárnej amenorey)
- možný vplyv prolongovaného kojenia bez dostatočného príjmu kalcia
- klinický obraz v zmysle dyspeptických ťažkostí, nafukovania, laktózovej intolerancie, nízkeho BMI, nízkej kalcúrie suponujú aj možnú oligosymptomatickú celiakiu
- podiel rodinnej predispozície – za účelom posúdenia podielu rodinnej predispozície sme zmerali BMD aj o 2 roky mladšej sestre pacientky, pričom hodnota BMD bola v pásme osteopénie (T-skóre v oblasti chrbtice -2,1 SD)

Otázka klasifikácie stavu

Ide o primárnu postmenopauzálnu osteoporózu (diagnóza s ktorou prišla), resp. skôr otázka, čo a akou mierou sa podieľalo na nameranej nízkej denzite kosti?

- Vzhľadom na fakt, že pacientka bola len 3 roky po menopauze a hodnoty kostného obratu boli v strede normy, resp. na hornej hranici normy pre premenopauzálne ženy, predpokladali sme, že podiel deficitu estrogénov po menopauze sa na nízkej denzite podieľal len malou mierou.
- Do úvahy prichádza podiel supponovanej malabsorpcie (dyspeptické ťažkosti, nízky BMI, laktózová intolerancia vs sekundárna, nízka kalcúria najskôr pri nízkom prijíme kalcia v strave).
- Zhodnotenie podielu ostatných rizikových faktorov supponuje predpoklad, že u pacientky nedošlo v mladosti k vybudovaniu adekvátnej 100 % vrcholovej kostnej denzity.

Postoj pacientky

Pacientku však viac ako etiológia nízkej denzity zaujímalo, či „skutočne musí“ brať liečbu bisfosfonátmi, ktorú jej predpísal jej lekár.

Riešenie – zhodnotenie rizika zlomeniny

Vznikla tak potreba zhodnotenia rizikového profilu pre fraktúru a výber vyšetrovacích postupov, ktoré by prispeli k posúdeniu tohto rizika.

- **Bočný morfometrický DXA-sken** – pre anamnézu bolesti chrbta a zvýraznenú hrudnú kyfózu sme sa rozhodli vylúčiť možnosť (aj keď menej pravdepodobnú) oligosymptomatických fraktúr stavcov. Prítomnosť aj asymptomatických fraktúr by bola silným faktorom pre indikovanie antiresorpčnej liečby [2]. Doplnili sme preto **bočný morfometrický DXA-sken**. Ten bol dobre čitateľný a bez akýchkoľvek zmien v tvare stavcov.
- **Zmeny v dĺžke krčku femuru a v kolodiazárnom uhle** by mohli byť rovnako nepriaznivým faktorom pre fraktúru proximálneho femuru [3]. Z DXA derivovanej analýzy boli tieto parametre bez významných odchýlok, a teda nesvedčili pre vyššie riziko fraktúry v tejto lokalite.
- **Trabekulárne kostné skóre** (TBS – Trabecular Bone Score) je významným faktorom, ktorý v klinickej praxi prispieva k hodnoteniu kvality kosti a jej prínosom k posúdeniu rizika fraktúry [4,5]. Doplnili sme preto aj zhodnotenie TBS, pričom nameraná hodnota bola 1,395 (T-skóre adjustované na TBS -2,1 SD), čo svedčilo pre dobrú kvalitu kosti a nižšie riziko fraktúry v porovnaní s rizikom stanoveným na základe len denzity kosti.
- **FRAX** je nástroj, ktorý hodnotí riziko zlomeniny u konkrétneho pacienta na základe viacerých rizikových faktorov v najbližších 10 rokoch [6,7]. Doplnili sme preto samozrejme aj zhodnotenie 10-ročného rizika fraktúry na základe kalkulátora FRAX jednak s TBS, ale aj bez TBS. Hodnota rizika veľkej osteoporotickej fraktúry bola 4,8 % bez TBS a 4,4 % s TBS a 10-ročné riziko fraktúry proximálneho femuru bolo 0,6 % a po adjustácii na TBS len 0,4 %.
- **Rýchlosť kostného obratu** je rovnako pomerne dobrým markerom rizika fraktúry, aj keď interpretácia výsledkov nie je vždy jednoduchá [8]. U našej pacientky boli hodnoty tak markera kostnej resorpcie, ako aj kostnej formácie v strede normy.
- **Vyšetrenia zamerané na sekundárnu osteoporózu** – v tomto prípade na základe anamnézy najskôr na supponovanú malabsorpciu – oligosymptomatická celiakia?

Čo to znamená pre našu pacientku z pohľadu potreby nasadenia antiresorpčnej liečby?

Z klinických štúdií vieme, že nasadenie antiresorpčnej terapie zníži riziko fraktúry približne o 50 % v oblasti chrb-

tice a pri nonvertebrálnych zlomeninách to je podstatne menej – okolo 20 %. To znamená, že by sme u našej 53-ročnej inak zdravej „pacientky“ znížili riziko fraktúry krčka femuru v najbližších 10 rokoch z 0,4 % na cca 0,3 % a riziko veľkej osteoporotickej fraktúry by pokleslo zo 4,4 % na približne 2,2 %.

Otázkou je, či tento predpokladaný teoretický benefit plánovanej liečby v zmysle 50 % poklesu rizika zlomeniny bude aj pre našu pacientku významným prínosom, resp. ako sa postaví k diskrepancii medzi terapeutickým prahom založeným na meraní BMD a prahom zohľadňujúcim rizikový profil na základe kalkulátora FRAX.

Potrebujeme ešte niečo viac k rozhodnutiu o nasadení antiporotickej liečby?

Z môjho pohľadu potrebujeme vedieť:

Čo pacientka od liečby očakáva a čoho sa obáva?

Pozrime sa aspoň na 2 krajné scenáre.

- **Scenár č. 1:** pacientka sa výrazne obáva zlomeniny, bojí sa športovať, cestovať, výrazne sa bojí pádu a má aj zle skúsenosti s následkami fraktúr z jej okolia (suseda po zlomenine femuru)
- **Scenár č. 2:** pacientka sa neobáva zlomeniny, nepadá, nerobí žiadny rizikový šport, ale má obavy z liečby – má preštudované všetky nežiadúce účinky bisfosfonátov a aj denosumabu a bola už aj u svojho stomatóloga: konzultácia s ním „nepripela“ pacientke k rozhodnutiu o užívaní už odporúčanej liečby

Naša pacientka zapadá pomerne dobre do scenára č. 2.

Diskusia

Ani terapia podporená dátami EBM, ak ju pacientka plne neakceptuje, nemusí byť vždy ideálna. Predovšetkým ak je absolútne riziko zlomeniny v tzv. šedej zóne“ a dá sa posúdiť z viacerých pohľadov.

Pri indikácii terapie, o ktorej pacientka nie je presvedčená, že je pre ňu vhodná, sa dá očakávať nedostatočná adherencia k liečbe a treba počítať aj s vplyvom nocebo efektu [9]. Dôsledkom by bolo významné zníženie efektivity liečby, resp. nedosiahnutie očakávanej 50 % redukcie fraktúr.

Naviac sa dá očakávať v takomto prípade aj vplyv nocebo efektu v zmysle výskytu nežiadúcich účinkov presne podľa pacientkou dôsledne naštudovaného SPC daného lieku.

Návrh riešenia po zhodnotení aj týchto faktorov (platí len pre scenár č. 2)

Odporúčal by som najskôr vyťažiť, resp. zabezpečiť adekvátny denný príjem kalcia formou, ktorá bude pre pacientku prijateľná a dlhodobo akceptovateľná.

Zabezpečiť dennú suplementáciu vitamínu D a dosiahnuť ideálnu cieľovú hladinu 25-OH-D3 a ak by bolo

možné posúdiť možný podiel malabsorpcie na nízkej denzite a po potvrdení ho cielene riešiť.

Odporúčali by sme pravidelný monitoring kostnej denzity a kostného obratu ako aj pravidelné prehodnocovanie, či nedošlo k zmene rizikového profilu pacientky.

Podľa dynamiky vývoja jednotlivých parametrov (BMD, kostný obrat) ako aj zmeny rizikového profilu pacientky (daného aj zmenou veku) sa znova prehodnotí benefit nasadenia antiresorčnej terapie za zváženia aj rizika plánovanej liečby, a to konkrétne u našej pacientky. Zohľadnenie postoja pacientky k liečbe a jej očakávania od liečby by mali byť súčasťou rozhodovacieho procesu.

Záver

Dnes máme k dispozícii mnohé nástroje hodnotenia pevnosti kosti a rizika zlomeniny, no existuje aj viacero pohľadov na to, čo je „dobrá“ liečba, a to aj z pohľadu pacienta.

Je preto vhodné nájsť si v našej práci čas, aby sme jednotlivé pohľady na kvalitu kosti a očakávania pacienta dokázali zohľadniť.

Literatúra

1. Payer J, Killinger Z et al. Osteoporóza. Herba: Bratislava 2012. ISBN 978-80-89171-94-1.
2. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(11): 4215-4222. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1178>.
3. Faulkner KG, Cummings SR, Black D et al. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 1993; 8: 1211-1217. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650081008>.
4. Hans D, Goertzen AL, Krieg M-A et al. Bone Micro-Architecture Assessed by TBS Predicts Osteoporotic Fractures Independent of Bone Density: The Manitoba Study. J Bone Miner Res 2011; 26: 2762-2769. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.499>.
5. Krueger D, Fidler E, Libber J et al. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women. J Clin Densitom 2014; 17(1): 60-65. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2013.05.001>.
6. Watts NB. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®): applications in clinical practice. J Womens Health (Larchmt) 2011; 20(4): 525-531. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2010.2294>.
7. Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC et al. The need to distinguish intervention thresholds and diagnostic thresholds in the management of osteoporosis. Osteoporos Int 2023; 34(1): 1-9. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-022-06567-9>.
8. Pikner R, Palička V, Rosa J et al. Markery kostného obratu u osteoporózy: spoločné stanovisko k jejich využití Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP) a České společnosti klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČSKB ČLS JEP). Clin Osteol 2020; 25(2): 65-82.
9. Colloca L, Miller F. The Nocebo Effect and Its Relevance for Clinical Practice. Psychosom Med 2011; 73(7): 598-603. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182294a50>.
10. Payer J, Killinger Z, Ivana Sulková et al. Therapeutic adherence to bisphosphonates. Biomed Pharmacother 2007; 61(4): 191-193. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2007.02.003>.

Charcotova osteoartropatie nebo Sudeckův syndrom? Kazuistika

Charcot's osteoarthropathy or Sudeck's syndrome? A case study

Vladimír Novák^{1,2}

¹Interní oddělení, kostní, diabetologická a endokrinologická ambulance, Klatovská nemocnice a.s., Klatovy

²Interní, diabetologická a endokrinologická ambulance, Nemocnice Vimperk, Vimperk

✉ **MUDr. Vladimír Novák** | vladimir.novak@klatovy.nemocnicepk.cz | www.klatovy.nemocnicepk.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 8. 11. 2024

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 3. 12. 2024

Abstrakt

Pacientka (ročník 1950) byla vyšetřována pro suspekci na Sudeckův syndrom na levé noze. Potíže vznikly po delší práci na zahrádce – výrazná bolestivost nártu a plosky, citlivost na dotek, otok a zarudnutí po kotníky. Předchozí zlomeninu nebo jiné trauma neudávala, v předchorobí byla pacientka plně mobilní bez opory. Vzhledem k 16leté anamnéze onemocnění diabetes mellitus 2. typu jsme v diferenciální diagnostice zvažovali Charcotovu osteoartropatii; následně provedená 3fázová scintigrafie skeletu a MRI levé nohy byly s touto diagnózou kompatibilní, zobrazily patologicky zvýšenou aktivitu v oblasti nártu levé nohy, resp. osteolytickou destrukci os cuneiforme intermedium. V léčbě pacientka odmítla odlehčení levé nohy, léčba byla tedy pouze medikamentózní. Po 2 letech od začátku obtíží je pacientka bez známek zánětlivé aktivity, levá noha je bez otoku, ale s porušením klenby a s mírnou deformitou. V uvedené kazuistice jsme k jednoznačnému diagnostickému závěru nedospěli: pro Charcotovu osteoartropatii je atypická hyperalgie a alodynie, jako byla na začátku potíží, zároveň nebylo možné posoudit efekt odlehčení končetiny na obtíže pacientky, případně na změny v MRI. Nevylučujeme ani kombinaci obou syndromů.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – Charcotova osteoartropatie – komplexní regionální bolestivý syndrom – Sudeckův syndrom

Abstract

A patient (born in 1950), was examined for suspicion of Sudeck's syndrome of the left foot. The problems arose after prolonged work in the garden – significant pain in the instep and sole, sensitivity to touch, swelling and redness up to the ankles. There was no previous fracture or other trauma, in the pre-illness the patient was fully mobile without support. Due to the sixteen-year history of type 2 diabetes mellitus, we considered Charcot's osteoarthropathy in the differential diagnosis; Subsequently, three-phase skeletal scintigraphy and MRI of the left foot were compatible with this diagnosis, as they showed pathologically increased activity in the area of the instep of the left foot, respectively osteolytic destruction of the intermediate cuneiform bone. During treatment, the patient refused to relieve the left foot, the treatment was therefore only medicamentous. After 2 years from the onset of the symptoms, the patient is without signs of inflammatory activity, the left foot is without swelling, but with a violation of the arch and a slight deformity. In the case report we did not come to a clear diagnostic conclusion: For Charcot's osteoarthropathy, hyperalgesia and allodynia are atypical, as was the case at the beginning of the problem, as well it was not possible to assess the effect of relieving the limb on the patient's difficulties or on changes in MRI. We do not rule out a combination of both syndromes.

Key words: complex regional pain syndrome – Charcot's osteoarthropathy – Sudeck's syndrome – type 2 diabetes mellitus

Kazuistika

Osobní anamnéza

Pacientka (nar. 1950), vitální žena, léčena pro arteriální hypertenzi a dyslipidemii – v medikaci perindopril + amlodipin (Prestance) a rosuvastatin (Rosucard), 16 let v péči diabetologické ambulance pro diabetes mellitus 2. typu režimová opatření (dieta), dosud bez komplikací, HbA_{1c} dlouhodobě do 50 mmol/mol. Do kostní ambulance se dostavila 21. 7. 2022 pro suspekci na Sudeckův syndrom levé nohy.

Diagnostika a léčba

Předcházelo ortopedické vyšetření (10. 5. 2022): po zátěži před 4 týdny (delší dobu pracovala na zahrádce, po vyzutí boty výrazná bolestivost levé nohy, na nohu „nemohla ani sáhnout“, největší bolest na vnitřní straně nohy, zpočátku bolest plosky i nártu, později pouze nártu), v době vyšetření otok levé nohy, jen lehké zarudnutí, lýtko měkké, bez palpační bolestivosti, doporučení dihydroergotoxin (Secatoxin Forte) 3krát 15 gtt, diklofenak (Diclofenac Duo) 75 mg (1–0–1), důsledné odlehčování o berlích, klidový režim.

2022 byl proveden RTG levé nohy a hlezna, nález bez traumatických změn na skeletu, osteoporóza, pes transversoplanus, artróza 1. metatarzofalangeálního kloubu.

Při ortopedické kontrole za týden (17. 5. 2022) udává pacientka subjektivně zlepšení, objektivně otok výrazně menší, doporučeno vyšetření v osteologické poradně pro suspektní Sudeckův syndrom.

Vyšetření v kostní poradně (21. 7. 2022): je patrný otok a zarudnutí nártu levé dolní končetiny (LDK), přetrvává bolestivost a alodynies, potíže jsou již ale podstatně mírnější než na počátku. Z laboratorních výsledků: zvýšený Crosslaps 744 (norma: 20–570) ng/l, 25-OH vitamin D 49,6 (norma: 75–250) nmol/l, ostatní parametry kalciofosfátového metabolismu a kostního obratu v pásmu normy, hyperkalemie (norma: 3,6–4,8) 5,6 mmol/l, CRP 37,2 (norma: 0,0–5,8) mg/l. Dle denzitometrického vyšetření hustota kostního minerálu (BMD – Bone Mineral Density) v pásmu osteoporózy v oblasti pravého předloktí (T-skóre -2,5), v ostatních sledovaných oblastech v pásmu snížené kostní denzity. Medikace: doporučen vitamin D₃ (Vigantol 20) gtt 1krát týdně, kalcium/vitamin D₃ 500 mg/800 IU (0–0–1).

Dif. dg.: Zvažována byla artritida, hluboká žilní trombóza. Také byl osloven ošetřující diabetolog, zda může jít o Charcotovu osteoartropatii.

DUSG hlubokých žil LDK bez známek flebotrombózy.

Kontrola v kostní poradně v srpnu 2022: objektivně otok nártu, vyklenutí mediálně, výrazná bolestivost při došlapu; vzhledem k osteoporóze aplikován a kyselina ibandronová v dávce 3 mg i.v.

Diabetologické vyšetření pacientka absolvovala v srpnu 2022, diabetolog doplnil další vyšetření: 22. 8. 2022 byla provedena 3fázová scintigrafie skeletu 2detektorovou SPECT/CT-kamerou: během perfuze, ve fázi blood-pool i metabolismu je patrna patologicky zvýšená aktivita v oblasti převážně nártu levé nohy. Nález podporuje diagnózu Charcotovy osteoartropatie levé nohy, **obr. 1**.

2022 byl proveden RTG levé nohy: výrazná osteoporóza až skvrnitého charakteru, neostré kontury kloubních okrajů mezi os naviculare a ossa cuneiformia s okrsky projasnění subchondrálně a rozšíření kloubní štěrbiny mezi os cuneiforme laterale a intermedium jsou pravděpodobně projevem Charcotovy osteoartropatie.

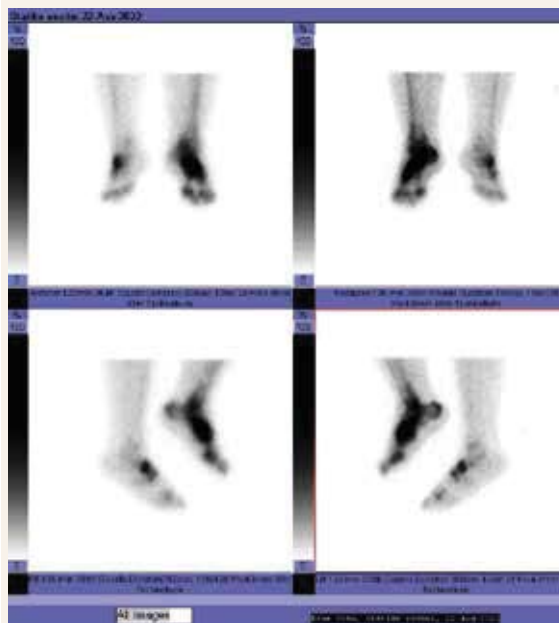
Závěr diabetologa: Provedená vyšetření podporují diagnózu Charcotovy osteoartropatie, nutné 100% odlehčení levé nohy půl roku do doby odeznění procesu v oblasti levé nohy (pacientka odmítla).

Další průběh

Během kontrol v kostní poradně na podzim 2022 postupné zmírňování bolestivosti a ústup zarudnutí a otoku, přetrvává mírná deformita nártu a bolestivost je zejména při došlapu, pacientka nadále odmítá odlehčení, chodí o jedné holi.

12. 2022 bylo doplněno MRI levé nohy se závěrem: osteolytická destrukce os cuneiforme intermedium s artriticko-artrotickými změnami ve skloubení os naviculare/ ossa cuneiformia – s uzurací kloubních ploch, masivním edémem kostí, zmnoženou nitrokloubní tekutinou a skle-

Obr. 1 | Suspektní Charcotova osteoartropatie levé nohy



rotizací, edém rovněž na bázi II. a III. metatarzu, prosáknutí talonavikulárního kloubu (**obr. 2**). Popisované změny mohou být projevem Charcotovy artropatie.

Kontrolní vyšetření 22. 6. 2023 – nárt bez otoku, oteký bérce – varixy, bolesti mírné při došlapu – CRP 29,8, 25-OH vitamin D 62,5 nmol/l, parametry kalciofosfátového metabolismu a kostního obratu v normě, Crosslaps 450 ng/l.

Z následujících kontrol: přetrvává mírná deformita levého nártu, pacientka na LDK viditelně napadá, již je bez výraznější bolestivosti, samostatně mobilní bez opory.

Diskuse

Komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS, Sudeckův syndrom) ve většině případů navazuje na tkáňový inzult, především úrazový (zlomeninu) nebo chirurgický zákrok, v menšině případů je vyvolávající podnět neúrazový (např. ischemie), v některých případech se nepodaří zjistit (v 3–10 %) [1]. Dominujícím příznakem je nepřiměřená bolestivost většinou na končetinách distálně od místa vyvolávajícího inzultu, spojená s dalšími příznaky, shrnutými v Budapeštských kritériích (**tab**). Patofyziologický podklad není zcela objasněn, syndrom je spojován s neurogenní zánětlivou (auto)imu-

Obr. 2 | MRI levé nohy



Tab | Budapeštská kritéria (pro diagnózu KRBS musí být splněna všechna). Upraveno podle [9]

kritérium	příznaky
setrvalá bolest, jejíž tíže a intenzita je větší, než by odpovídalo prodělanému traumatu	
přítomnost alespoň 1 z příznaků ve 3 z následujících 4 kategorií:	senzorické: hyperestezie/alodynzie
	vazomotorické: asymetrie teploty, změny barvy kůže, asymetrie barvy kůže
	sudomotorické/edematózní: edém, změny potivosti, asymetrie pocení
	motorické/trofické: snížený rozsah pohybu, motorická dysfunkce (slabost, třes nebo dystonie), patrné změny trofiky kůže, nehtů, ochlupení
v době vyšetření přítomnost alespoň 1 z příznaků v minimálně 2 z následujících kategorií:	senzorické: hyperestezie, alodynzie, nadměrná citlivost na teplotu, tlak, pohyb v kloubu
	vazomotorické: asymetrie teploty > 1°C mezi končetinami, změny barvy kůže, asymetrie barvy kůže
	sudomotorické/edematózní: edém, změny potivosti, asymetrie pocení
	motorické/trofické: snížený rozsah pohybu, motorická dysfunkce (slabost, třes nebo dystonie), patrné změny trofiky kůže, nehtů, ochlupení
není známa jiná diagnóza, která by lépe vysvětlovala uvedené známky a symptomy	

KRBS – komplexní regionální syndrom

nitní odpovědi, sympatickou dysregulaci a maladaptivním protektivním chováním. Z akutní „teplé“ fáze může přejít do dystrofické „studené“ fáze a následně ireverzibilní atrofické fáze. Vývoj příznaků probíhá většinou 3–13 měsíců a po této době zůstávají příznaky různé intenzity u více než 50 % nemocných (většinou bolestivost, motorické obtíže). Léčba je zaměřena na obnovu funkce postižené končetiny, je aplikována fyzioterapie, ergoterapie, psychoterapie. Medikace je používána často off-label; jsou používány protizánětlivé léky, nesteroidní antirevmatika, kortikosteroidy, bisfosfonáty, léky ovlivňující neuropatickou bolest, lokální perfuzi, psychofarmaka, antidepresiva [1,2].

Charcotova neuropatická osteoartropatie (CHO, původně popsána u tabes dorsalis) je progresivní destruktivní onemocnění kloubů, na jehož vzniku se podílí senzorická, motorická i autonomní neuropatie. Typicky se vyskytuje u diabetiků jako postižení subtalárních kloubů. Dochází při ní k neinfekčnímu zánětu. V akutním stadiu se objeví zarudnutí, otok, zvýšená teplota a pocit mírné bolesti nebo diskomfortu. V dalším stadiu už dochází k osteolýze, netraumatickým dislokacím v kloubech, mikrofrakturám, erozím, dále až fragmentaci kostí a dislokaci úlomků, rozpadu nožní klenby. V diagnostice mají významnou úlohu zobrazovací metody, prostý RTG-snímek by měl být doplněn provedením MRI nebo scintigrafického vyšetření k odhalení časných změn. Základní léčebnou metodou v akutním stadiu je odlehčení končetiny (dlahou, ortézou, využitím kolečkového křesla). Součástí léčby je léčba komplikací (ulcerací, infekce) a těsná kompenzace diabetu [3,4].

Obě diagnózy, KRBS i CHO, jsou založené na posouzení objektivních a subjektivních klinických příznaků bez existence jednoznačného diagnostického testu. V diferenciální diagnostice mohou stát vedle sebe, neboť velká část těchto klinických příznaků (v akutním stadiu) se překrývá. Sudeckův syndrom se potom odlišuje hlavně nepřiměřenou bolestivostí, hyperalgezií a alodynii, které však mohou chybět u pacientů s poruchou nocicepcie při diabetické neuropatii. K jejich odlišení může napomoci charakter edému kostní dřevě na MRI-snímku (u KRBS je více difúzní a skvrnitý, u CHO bývá v okolí pouze jednoho kloubu) a další vývoj onemocnění (po kompletním odlehčení lze u CHO očekávat relativně rychlou úpravu stavu na rozdíl od KRBS) [5].

Destrukce kosti nebývá v časném stadiu popisována ani u jednoho ze syndromů, v pozdějších fázích onemocnění může být projevem Charcotovy osteoartropatie [6].

U pacientky v kazuistice zvažujeme přítomnost obou těchto syndromů. V případě KRBS není zřejmý vyvolávající inzult; na MRI popisovaná osteolytická resorpce os cuneiforme intermedium pravděpodobně vznikla až

během následujících procesů a rozvoje onemocnění. Osteolýza os cuneiforme intermedium na podkladě avaskulární nekrózy nebo stresové fraktury je nepravděpodobná, neboť v této lokalizaci by šlo o extrémně vzácnou situaci, popisovaných případů, zvláště u dospělých, je minimum [7]. Proti CHO svědčí kromě bolestivosti také dlouhodobě výborně kompenzovaný diabetes a dosud ne diagnostikovaná neuropatie. Osteomyelitidu by s jistotou vyloučila pravděpodobně pouze biopsie, kterou jsme však neindikovali vzhledem k příznivému průběhu onemocnění bez použití antibiotik, chybějícímu kožnímu defektu a provedené MRI i třífázové scintigrafii skeletu [8].

Závěr

Diagnostika komplexního regionálního bolestivého syndromu a Charcotovy neuropatické artropatie je založena na klinických příznacích, které se v akutním stadiu mohou z velké míry překrývat. K jejich odlišení mohou přispět zobrazovací metody a při dalším sledování odpověď na aplikovanou léčbu a případně progresi do dalších charakterističtějších stadií.

Literatura

1. Melf-Marzi A, Böhringer B, Wiehle M et al. Modern Principles of Diagnosis and Treatment in Complex Regional Pain Syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119(51–52): 879–886. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0358>>.
2. Castillo-Guzmán S, Nava-Obregón TA, Palacios-Ríos D et al. Complex regional pain syndrome (CRPS), a review. *Medicina Universitaria* 2015; 17(67): 114–121. Dostupné z DOI: <<http://10.1016/j.rmu.2015.03.003>>.
3. Wukich DK, Schaper NC, Gooday C et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of active Charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus (IWGDF 2023). *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40(3): e3646. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3646>>.
4. Jirkovská A, Fejfarová V, Dubský M et al. Jaká jsou specifika syndromu diabetické nohy a proč potřebujeme mezioborová doporučení pro jeho diagnostiku a léčbu? [What are the specifics of diabetic foot syndrome and why we need interdisciplinary recommendations for its diagnosis and treatment?] *Vnitř Lék* 2021; 67(8): 489–494. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.36290/vnl.2021.125>>.
5. Poll LW, Weber P, Böhm H-J et al. Sudeck's disease stage 1, or diabetic Charcot's foot stage 0? Case report and assessment of the diagnostic value of MRI. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 60. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-2-60>>.
6. Classification systems of Charcot arthropathy. Dostupné z WWW: <<https://radiopaedia.org/articles/classification-systems-of-charcot-arthropathy>>. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.5334/rID-181321>>.
7. Araujo Nunes G, Levy Almeida Taveira de Souza M, Maciel Braga B et al. Osteonecrosis of the Intermediate Cuneiform: A Case Report. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)* 2020; 56(3): 394–398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715513>>.
8. Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O. Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. *Diabet Foot Ankle* 2013; 4: 21855. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3402/dfa.v4i0.21855>>.
9. Harden NR, Bruehl S, Perez RS et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010; 150(2): 268–274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.030>>.

Léčba COVID-19 a glukokortikoidy indukovaná osteoporóza: kazuistika

COVID-19 treatment and glucocorticoid-induced osteoporosis: a case report

Dalibor Štambera

Kardiologická a osteologická ambulance, Kardio Znojmo s.r.o

✉ **MUDr. Dalibor Štambera** | dalybear@seznam.cz | www.kardio-znojmo.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 19. 10. 2024

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 19. 11. 2024

Abstrakt

Kazuistika se věnuje případu pacienta léčeného glukokortikoidy v souvislosti s jeho onemocněním COVID-19, kterému byla následně na základě denzitometrického nálezu a zjištění nízkozátěžové fraktury v anamnéze diagnostikována glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIOP), což je v současnosti nejčastější typ sekundární osteoporózy. Článek upozorňuje na nutnost preventivní suplementace vitamínu D a kalcia při léčbě glukokortikoidy a také na nutnost provádění celotělové denzitometrie v předepsaných intervalech v souladu s příslušnými doporučeními.

Klíčová slova: COVID-19 – denzitometrie – glukokortikoidy – kalcium (Ca) – osteoporóza indukovaná glukokortikoidy (GIOP) – suplementace – vitamin D

Abstract

This case report describes the case of a patient treated with glucocorticoids in connection with his COVID-19 disease, who was subsequently diagnosed with glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP), the most common type of secondary osteoporosis today, based on densitometric findings and a history of low-strain fracture. The article highlights the need for preventive vitamin D and calcium supplementation during glucocorticoid treatment and also the need to perform whole-body densitometry at prescribed intervals in accordance with relevant recommendations.

Key words: calcium (Ca) – COVID-19 – densitometry – glucocorticoids – glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) – supplementation – vitamin D

Úvod

Uplynuly 4 roky od doby, kdy v České republice začal platit první nouzový stav v důsledku pandemie COVID-19. Následně byl v různých délkách a s různě upravenými podmínkami vyhlášen ještě 4krát. Nejednalo se pouze o povinné nošení roušek, ale také byly omezeny některé služby (obchody, školy, veřejné akce), vyloučeny neočkované osoby z některých aktivit a podobě. Obavy z nákazy byly také často významnou příčinou omezení společenských a pohybových aktivit řady občanů, a to včetně pravidelných kontrol u lékaře.

Jako COVID-19 se označuje nemoc, kterou způsobuje koronavirus SARS-CoV-2. Infekce byla prvně zaznamenána v roce 2019 a postupně se rozšířila do celého světa a přerostla v globální pandemii. Virus SARS-CoV-2, který způsobuje COVID-19, byl identifikován na začátku ledna 2020 [1]. Jedná se o vysoce infekční respirační onemocnění. U většiny pacientů se příznaky projeví do 5.-6. dne od kontaktu s infikovanou osobou. Klinický průběh COVID-19 zahrnuje jak zcela asymptomatické prodělání, těžší chřipce podobné příznaky (horečka, kašel, dušnost, bolesti svalů a kloubů,

ztráta čichu a chuti), ale i projevy, jako jsou únava, zvracení a průjem, bolest v krku a rýma. U části pacientů (starší 65 let, obézní, diabetici) však nemoc způsobovala těžké intersticiální záněty plic se systémovou endotelitidou s následnou mikro- i makroembolizací a multiorgánovým selháním. Tyto závažné stavy vyžadovaly hospitalizaci, terapii kyslíkem, v nejtěžších případech i napojení na umělou plicní ventilaci, dialýzu a i extrakorporeální membránovou oxygenaci (ECMO – ExtraCorporeal Membrane Oxygenation). Protože těžší formy COVID-19 byly spojeny s hyperreaktivitou imunitního systému, bylo nedílnou součástí systémové podávání kortikoidů [2].

Zdravotnictví se nedotklo pouze přetížení některých oddělení, ale zejména došlo k výraznému omezení některé péče. Zpočátku, při prvních omezeních, se prakticky „zastavila“ primární péče. Většina lékařů uzavřela své ordinace a jejich otevření bylo provázáno různým stupněm dalších omezujících opatření, ale k omezení návštěv ordinací docházelo také ze strany pacientů ze strachu o infekci virem. Došlo k mohutnému rozvoji tzv. elektronické ordinace a telemedicíny, což bylo na jedné straně pozitivní, ale na druhé straně, po skončení pandemických opatření, se na mnoha místech péče nevrátila k normálu a část ordinací dosud působí dojmem, jako by omezení pokračovala. V době pandemie byla také na přechodnou dobu odsunuta „zbytná péče“, jako jsou například preventivní prohlídky. Dosud nejsou k dispozici seriózní data o tom, kolik pacientů díky tomuto výpadku zanedbalo svá chronická, nebo potenciální onemocnění, ale zprávy o těchto případech se množí (např. onkologická onemocnění). Tyto dopady mapují zprávy Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development) i britská Národní zdravotní služba (NHS UK – National Health Service of United Kingdom) [3,4]. V České republice je situace obdobná [5].

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIOP) je v současné době nejčastější sekundární osteoporózou. Glukokortikoidy jsou léky, které jsou často používány zejména pro svůj silný protizánětlivý efekt v terapii celé řady onemocnění, jako jsou například autoimunitní choroby, plicní onemocnění, chronická střevní zánětlivá onemocnění, ale používají se také v transplantační medicíně. Téměř 1 % dospělé populace sledovaných států během svého života užívalo tuto terapii. Až polovina glukokortikoidy léčených pacientů, bez patřičné suplementace vitamínem D a saturace přiměřenou dávkou kalcia, onemocní tímto typem osteoporózy. Bohužel mezi lékaři je osteoporóza pro svou počáteční asymptomatickou fázi a mylnou domněnku, že GIOP hrozí jen pacientům, kteří jsou chronicky léčeni vysokými dávkami glukokortikoidů, stále podceňována [6].

Osteoporóza je progresivní metabolické onemocnění charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchou mikroarchitektury kosti, které ve svém důsledku vede ke zvýšené kostní fragilitě a narůstá riziko vzniku nízkotraumatické (osteoporotické) zlomeniny [7]. Osteoporóza, především však osteoporotické zlomeniny, představují výraznou zdravotnickou, sociální a ekonomickou zátěž jak pro pacienty, tak pro společnost [8].

Kazuistika: muž (1954)

2016: 1. návštěva

Osobní anamnéza

Pacient (62 let, navštívil interní ordinaci v roce 2016 pro stav po prodělané neischemické cévní mozkové příhodě (CMP) s levostranným postižením s dysartrií (únor 2016) a pro potřebu interního vyšetření před nástupem do lázní.

Do 55 let (2009) se s ničím neléčil, byl pravidelně kontrolován praktickým lékařem.

V roce 2009 byl u pacienta diagnostikován diabetes mellitus 2. typu a arteriální hypertenze.

Rodinná anamnéza

Otec prodělal CMP, jinak neuvádí žádné další zátěžové choroby.

Alergie

Alnagon

Abúzus

Pacient je nekuřák, černá káva 1krát denně, alkohol pije příležitostně.

Fyziologické funkce

Stolice zácpovitá, močení v normě, chuť k jídlu dobrá.

Status praesens

Hmotnost 83 kg, výška 175 cm, hlava a krk bez zvláštností, diskrétní levostranná hemiparéza, plíce – dýchání skřípkové čisté, srdce – systolický šelest nad aortou, tep 70/min, tlak krve 130/80 torrů, břicho bez patologického nálezu, dolní končetiny bez otoků.

Souhrn diagnóz

- stav po CMP s levostranným postižením a dysartrií (2016)
- aortální regurgitace 2. stupně, hemodynamicky málo významná
- diabetes mellitus kontrolovaný perorálními antidiabetiky a inzulinem
- hypertenze 2.-3. stupně NYHA
- porucha lipidového metabolismu

Závěr

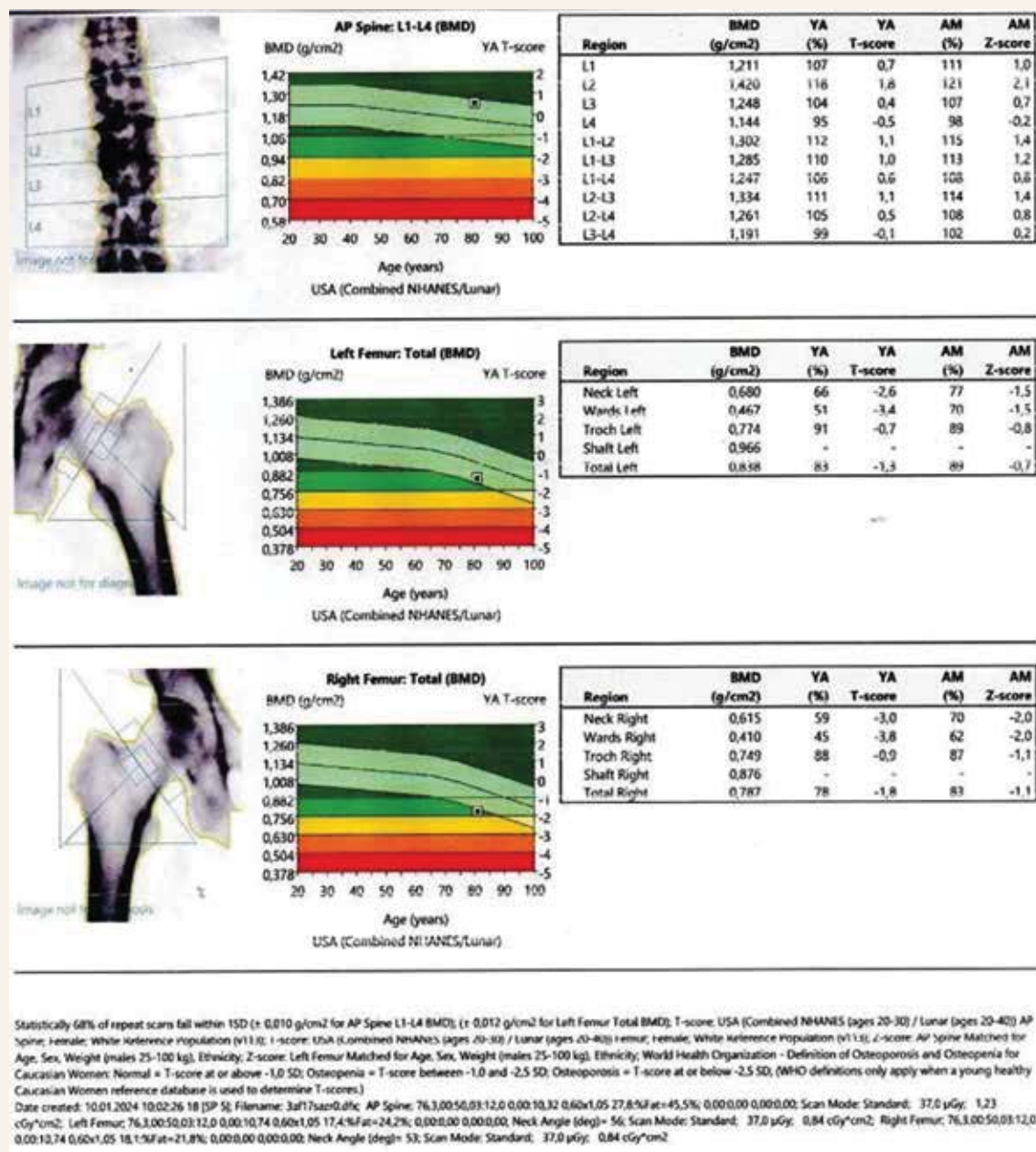
Vzhledem k celkovému stavu přijat do dispenzarizace interní a kardiologické ambulance s ročními intervaly kontrol.

2017–2019: další návštěvy

Standardní kontroly, občasné kolísání kompenzace diabetu, jinak bez zvláštností, postupný pokles hmotnosti.

2020: bez kontroly

Pacient se nedostavil na kontrolu, protože na podzim 2020 prodělal COVID-19 s oboustrannou pneumonií koronavirového typu s nutností hospitalizace. Byl celkem 2 měsíce hospitalizován na infekčním a posléze na oddělení tuberkulózy a respiračních nemocí (TRN). Během hospitalizace zahájena léčba kortikoidy.

Obr | Výsledky denzitometrického vyšetření

Kontrola v březnu 2021

Subjektivní nález

Pacient se cítí lépe, ale dechové obtíže zatím přetrvávají. Také byla nutná úprava terapie, diabetu a krevního tlaku. Byl více unavený, hmotnost poklesla a i přes opětovný mírný nárůst se nevrátila na hodnoty z dob před koronavirovou infekcí.

Status praesens

Hmotnost 79 kg, výška 175 cm, hlava a krk bez zvláštností, plíce – dýchání s bronchiálními fenomény, tep 80/min, tlak krve 140/80 torrů, břicho bez patologického nálezu, dolní končetiny bez otoků.

Aktuální medikace

Trombex 75 mg (1–0–0), Prestance 10/10 mg (1–0–0), Atoris 40 mg (0–0–1), Betaloc 25 mg (1–0–0), APO-allopurinol 100 mg (0–1–0), Verospiron 25 mg (1/2–0–0), **Medrol 16 mg (1–0–0)**, Helicid 20 mg (1–0–0), Stadamet 1 000 mg (1–0–1), Jardiance 10 mg (1–0–0), Toujeo 20 j 1krát denně

Souhrn diagnóz

- stav po oboustranné pneumonii koronavirového typu s těžkým průběhem a stavem po akutním respiračním selhání (podzim 2020)
- aortální regurgitace 2. stupně, hemodynamicky málo významná
- diabetes mellitus kontrolovaný perorálními antidiabetiky a inzulinem
- hypertenze 2.–3. stupně NYHA
- hyperlipidemie
- hyperurikemie
- stav po CMP s levostranným postižením a dysartrií (2016)

Kontroly v letech 2021–2023

Pacient nedocházel na kontroly, 2krát telefonická žádost o předpis léků včetně Medrolu. Dávka Medrolu v průběhu snížena na 8 mg denně (1/2 tbl).

Při poslední žádosti kardiologem odmítnuto a doporučeno osteologické vyšetření.

Duben 2024: osteologické vyšetření

Doplnění anamnézy

Pacient na kontroly do interní a kardiologické ambulance nechodil ze strachu o reinfekci COVID-19.

Dispenzarizace na oddělení TRN trvala 6 měsíců, poté byl pacient odkázán na praktického lékaře, který dále pokračoval v preskripci Medrolu.

V roce 2022 pacient prodělal **nízkozářezovou frakturu levého zápěstí** (pád při sebeobsluze).

Akuální medikace

Trombex 75 (1–0–0), Prestance 10/10 (1–0–0), Atoris 40 (0–0–1), Betaloc ZOK 25 (1–0–0), APO-allopurinol (0–1–0), Verospiron 25 (1/2–0–0), **Medrol 16 mg (1/2–0–0)**, Helicid, Stadamet 1 000 (1–0–1), Jardiance 10 (1–0–0), Toujeo 20 j

Status praesens

Hmotnost 75 kg, výška 173 cm, hlava a krk bez zvláštností, plíce – dýchání s bronchiálními fenomény, bez městnání, srdce – tep 80/min, tlak krve 140/80 torrů, břicho bez patologického nálezu, dolní končetiny bez otoků.

Výsledky osteologického vyšetření

Hodnoty DXA (obr, s. 153)

- L1-L4 páteř: T-skóre – nehodnotitelné pro osteodystrofické změny
- krček levého femuru: T-skóre -2,6 g/cm²
- celkový levý femur: T-skóre -1,3 g/cm²
- krček pravého femuru T-skóre -1,8 g/cm²
- celkový pravý femur: T-skóre -3,0 g/cm²
- RTG Th- a LS-páteře: osteodystrofické změny, bez kompresivních fraktur

Laboratorní výsledky

celkové Ca 2,45 mmol/l (2,15–2,51), ionizované Ca 1,23 mmol/l (0,90–1,30), Na, Cl, K, Mg v normě, ALP (kostní) 2,20 µkat/l (0,66–2,20), PTH 4,3 pmol/l (1,96–9,33), 25-OH-vitamin D 38,0 nmol/l (75,0–250,0), PINP 14 µm/l (16,27–73,87), Cross-laps: 650 ng/l (556,0–1 008,0), osteokalcin 14,2 µm/l (15,0–46,0), urea 1,3 mmol/l (3,1–7,9), kreatinin 114 µmol/l (49,0–90,0), eGF CKD-EPI 59 ml/min

Souhrn diagnóz vyplývajících z osteologického vyšetření

- glukokortikoidy indukovaná osteoporóza s recentní nízkotraumatickou zlomeninou ve velmi vysokém riziku zlomenin
- deficit vitaminu D
- **chronické onemocnění ledvin CKD G3a**
- **další diagnózy:**
 - stav po oboustranné pneumonii koronavirového typu s těžkým průběhem a stavem po akutním respiračním selhání (podzim 2020)
 - aortální regurgitace 2. stupně, hemodynamicky málo významná
 - diabetes mellitus kontrolovaný perorálními antidiabetiky a inzulinem
 - hypertenze 2.–3. stupně NYHA
 - hyperlipidemie
 - hyperurikemie

- stav po CMP s levostranným postižením a dysartrií (2016)

Doporučení

U pacienta jsme zahájili suplementaci vitamínem D (Vigantol 20 kapek týdně) a vápníkem (Caltrate 600/400 0–0–1), postupně vysazována kortikoterapie (Medrol), a to po konzultaci s TRN a po obnovení zdejší dispenzarizace byl odeslán na diabetologii k těsnější kompenzaci diabetu, dále bylo objednáno nefrologické vyšetření.

Antiporotická terapie

Po dovyšetření (plicní, nefrologické a diabetologické) je zvažováno podávání denosumabu (Prolia) 60 mg s.c. každých 6 měsíců.

Diskuse

U pacienta byla díky denzitometrickému nálezu a anamnéze recentní nízkozátěžové fraktury (méně než před 2 lety) diagnostikována osteoporóza ve velmi vysokém riziku zlomenin [9]. U denzitometrie byla nevhodnotitelná páteř pro osteodystrofické změny a nebylo provedeno vyšetření předloktí (jedna strana nemožná pro st.p. CMP + fraktura, druhá třes).

Vzhledem k délce užívání kortikoidů (od podzimu 2020 do dubna 2024) je glukokortikoidy indukovaná osteoporóza jednou z jistě významných sekundárních příčin.

Mezi další sekundární příčiny či rizikové faktory se u pacienta uplatnila přechodná imobilita při 2měsíční hospitalizaci i snížená mobilita po CMP s neurologickým motorickým deficitem, deficit vitamínu D, diabetes mellitus a také pokles váhy po prodělané infekci COVID-19. Jde tedy o multifaktoriální onemocnění, při němž sekundární příčiny, primárně kortikoidy hrají významnou úlohu [10].

Jako chybné se jeví, že během terapie glukokortikoidy nebyla u pacienta provedena celotělová denzitometrie a také nebyla podávána suplementace vápníkem a vitamínem D, ačkoliv pro ni existují příslušná doporučení [11,12].

Pacient dosud nebyl léčen žádnou antiporotickou terapií, a tak jako první připadala v úvahu anabolická léčba. Podání romosozumabu (Evenity) je kontraindikováno pro prodělaní CMP [13] a pohlaví pacienta, zatímco podání teriparatidu nebude hrazeno zdravotní pojišťovnou, protože ukončením léčby kortikoidy nesplňuje pacient kritéria úhrady [14].

Jedním z možných léků tedy je volba denosumabu, jehož efektivita byla opakovaně prokázána a má již etablovanou pozici a indikace v řadě doporučení [9,15,16]. V případě léčby denosumabem nesmíme zapomenout na možná rizika spojená především s přerušením terapie, ať už plánovaným, či neplánovaným [17].

Závěr

Infekce COVID-19 není z hlediska etiologického uznávanou příčinou postižení kostního metabolismu. Prokázat tento fakt však nebylo účelem tohoto sdělení. Z daného textu ale jasně vyplývá, jak komplikovaná je otázka vzniku a diagnostiky osteoporózy a že nemůžeme v žádném případě podceňovat ani socioekonomické a společenské vlivy.

Problematika pandemie bude určitě i v budoucnosti tématem pro mnoho oborů, zejména těch, u kterých je prevence a včasný záchyt onemocnění zásadní (onkologie, metabolická onemocnění), ale minimálně částečně se projevuje ve všech medicínských oblastech. Práce také prokazuje prospěšnost zavedení Programu včasného záchytu osteoporózy, především ve smyslu navýšení dostupnosti denzitometrických vyšetření v jednotlivých regionech, bez kterého by s vysokou pravděpodobností probíhala nadále terapie glukokortikoidy a nebyla by včas učiněna vyšetřovací a následně léčebná opatření v rámci zjištěného postižení kostního systému.

Literatura

1. Trojáněk M, Grebenyuk V, Herrmannová K et al. Nový koronavirus (SARS-CoV-2) a onemocnění COVID-19. Nedatováno. Dostupné z WWW: <<https://infektologie.cz/Covid2019/Covid19-CLC20.pdf>>.
2. Štefan M, Chrdle A, Husa P et al. COVID-19: diagnostika a léčba. Nedatováno. Dostupné z WWW: <<https://infektologie.cz/DPCovid21/DP5-covid-DP-podrobny-10-22.pdf>>.
3. OECD. The impact of COVID-19 on health and health systems – OECD [24–06–2024]. Dostupné z WWW: <<https://www.oecd.org/health/COVID-19.htm>>.
4. NHS. COVID-19-healthcare-delivery-impacts-quick-sheet.pdf. [24–06–2024]. Dostupné z WWW: <<https://files.asprtracie.nhs.gov/documents/COVID-19-healthcaredelivery-impacts-quick-sheet.pdf>>.
5. Čechům se během pandemie zhoršil zdravotní stav, odkládali návštěvu lékaře. Ministerstvo zdravotnictví. [24–06–2024]. Dostupné z WWW: <<https://mzd.gov.cz/tiskove-centrum-mz/cechum-se-behem-pandemie-zhorzil-zdravotni-stav-odkladali-navstevu-lekare/>>.
6. Džupa V a Jenšovský J ed. Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu. Karolinum: Praha 2018. ISBN 978–80–246–3761–7.
7. Pikner R, Palička V, Vyskocil V et al. Definice osteoporotické (křehké) zlomeniny: stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP). Clin Osteol 2020; 25(2): 83–84.
8. Willers C, Norton N, Harvey NC et al. [The Scope Review Panel of the IOF]. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. Arch Osteopor 2022; 17(1): 1–129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-021-00969-8>>.
9. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R et al. [Scientific advisory board of the European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the committees of scientific advisors and national societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF)]. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteopor Int 2019; 30(1): 3–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>>.
10. Harris K, Zagar CA, Lawrence KV. Osteoporosis: Common Questions and Answers. Am Fam Physician 2023; 107(3): 238–246.
11. Humphrey MB, Russell L, Danila MI et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheumatol 2023; 75(12): 2088–2102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.42646>>.

12. Zikán V. Glukokortikoidy Indukovaná osteoporóza. *Interni Med* 2007; 9(7–8): 324–327.
13. Evenity. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/evenity-e-par-productinformation_cs.pdf>.
14. Teriparatid – SÚKL ceny a úhrady. SÚKL – Přehled léčiv. [24–06–2024]. Dostupné z WWW: <https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0025491>.
15. Gregson C, Armstrong DJ, Bowden J et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2022; 17(1): 58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-022-01061-5>>.
16. Leboff MS, Greenspan SL, Insogna KL et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022; 33(10): 2049–2102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y>>.
17. Bayer M, Pavel Horák P, Palička V et al. Dlouhodobá léčba osteoporózy denosumabem a její přerušení: odborné stanovisko pracovní skupiny Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně. *Clin Osteol* 2018; 23(1): 32–37.

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii

Latest research and news in osteology

Emóke Šteňová

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

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

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 21. 10. 2024

Liečivé a terapeutické účinky perioperačného použitia bisfosfonátov u pacientov s nízkoenergetickými zlomeninami: metaanalýza 19 klinických štúdií

Zeng Y, Yang Y, Wang J et al. The Healing and therapeutic effects of perioperative bisphosphonate use in patients with fragility fractures: meta-analysis of 19 clinical trials. *Osteoporos Int* 2024; 35(11): 1897–1907. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-024-07191-5>>.

Staršia populácia celosvetovo vyžaduje efektívny manažment prevencie a liečby osteoporotických (OP) zlomenín na zabezpečenie dobrej kvality života postihnutých jedincov. Medzi najúčinnšie lieky patria bisfosfonáty (BF) pre svoj potenciál zvyšovať hustotu kostí, inhibovať kostnú resorpciu a zlepšovať mikroarchitektúru kostí. Z tohto dôvodu sa začlenenie BF do perioperačnej starostlivosti o pacientov s osteoporotickou fraktúrou stalo témou aktívneho výskumu. Viaceré metaanalýzy naznačujú, že liečba BF môže znížiť riziko opakovaných fraktúr, zlepšiť funkčné zotavenie u pacientov so zlomeninami a znížiť skóre bolesti. Niektoré usmernenia obhajujú skoré a štandardizované začatie antiosteoporotickej liečby po osteoporotickej zlomenine. Táto metaanalýza čínskych expertov sa zameriava na možné výhody použitia BF u pacientov s OP-zlomeninami v perioperačnom období.

Autori sledovali dva primárne ciele: účinky BF na hojenie a terapeutické účinky u pacientov s osteoporotickými zlomeninami počas perioperačného obdobia, ktoré bolo definované ako 7 dní pred a po operácii zlomeniny. Primárne výstupy zahŕňali priebeh a čas hojenia zlomeniny a výskyt nových zlomenín. Sekundárne výsledky vznikli hodnotením rôznych faktorov: komple-

kácie operácie (potreby revízneho zákroku, únik kostného cementu, zlyhanie fixácie), účinky antiosteoporotickej liečby (minerálna hustota kosti, kostný obrát), dosiahnutý funkčný stav, hodnotenie bolesti, nežiaduce účinky.

Do metaanalýzy bolo zahrnutých celkovo 19 klinických štúdií s 2 543 pacientmi. Vybrané zlomeniny boli nasledovné: distálny rádius, intertrochanterická zlomenina, proximálny humerus a unilaterálne osteoporotické zlomeniny. Pri porovnaní skupiny pacientov, ktorí neužívali BF perioperačne (približne 4–6 týždňov pred operáciou a 10–12 týždňov po zákroku), so skupinou s perioperačnou liečbou sa nedokázali významné rozdiely v parametroch hodnotiacich hojenie rán. Nezaznamenali sa významné rozdiely v hojení pri aplikácii rôznych bisfosfonátov (alendronát, rizedronát, zoledronát). Skóre bolesti VAS (vizuálna analógová škála) sa hodnotili v 3 rôznych obdobiach sledovania: 1 týždeň, 6 mesiacov a 12 mesiacov po operácii. Významný rozdiel VAS sa pozoroval pri kontrole po 12 mesiacoch, čo naznačuje, že použitie BF môže potenciálne zmierniť intenzitu bolesti po operácii zlomeniny počas 12-mesačného obdobia. Nezaznamenali sa štatisticky významné rozdiely efektu perioperačného a nonperioperačného použitia BF podľa lokalizácie fraktúr. Pokiaľ ide o nové zlomeniny v skupinách užívajúcich a neužívajúcich BF, celkové RR s použitím BF bolo 0,35 (95% CI 0,17–0,73; $p = 0,005$) v porovnaní s pacientmi bez užívania BF, čo naznačuje ochranný vplyv týchto liekov na vznik nových zlomenín. Perioperačné použitie BF bolo spojené s výrazne vyššou pravdepodobnosťou nežiaducich účinkov, vrátane horúčky (RR 23,78; 95% CI 8,29–68,21; $p < 0,001$), artralgie (RR 10,20; 95% CI 2,41–43,16; $p = 0,002$) a myalgie (RR 9,42; 95% CI 2,54–34,87; $p < 0,001$). Dôležité je však poznamenať, že výhody perioperačného použitia BF po osteoporotických zlomeninách výrazne prevažujú nad jeho nepriaznivými účinkami.

Výsledky tejto metaanalýzy ilustrujú priaznivé účinky perioperačnej iniciácie BF s cieľom pomôcť procesu hojenia u pacientov s osteoporotickými zlomeninami, čo môže potenciálne zlepšiť funkčné výsledky a zlepšiť kvalitu života. Na hodnotenie efektu perioperačného podávania iných antiosteoporotík (denosumab, teriparatid atď.), ako aj priame porovnanie účinnosti a bezpečnosti BF s inými antiosteoporotikami sú potrebné ďalšie rozsiahle klinické štúdie.

Zlomeniny bedra u pacientov s primárnym hyperaldosteronizmom – výsledky švédskej národnej štúdie

Gkaniatsa E, Sandström TZ, Rosengren A et al. Hip fractures in patients with primary aldosteronism – a Swedish nationwide study. *Osteoporos Int* 2024; 35(9): 1585–1593. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-024-07132-2>>.

Primárny hyperaldosteronizmus (PHA) je častou príčinou hypertenzie s prevalenciou približne 6 % u pacientov s vysokým krvným tlakom. Je spôsobený autonómnou hypersekréciou aldosterónu nezávisle od renínu, ktorá môže vzniknúť postihnutím jednej nadobličky (tretina pacientov) alebo oboch. Unilaterálna adenektómia je liečbou voľby v prípade jednostrannej PHA, zatiaľ čo bilaterálna PHA sa lieči antagonistom mineralokortikoidných receptorov (MRA). PHA má vplyv aj na homeostázu vápnika a kostí: typická je hyperkalciúria, hypokalciémia a vyššie koncentrácie parathormónu. Viaceré štúdie poukázali na vyššiu prevalenciu rádiografických zlomenín stavcov u tejto skupiny pacientov.

Cieľom tejto štúdie bolo zhodnotiť výskyt zlomenín bedra u pacientov s PHA. Do sledovania bolo zaradených 2 419 pacientov s touto diagnózou zo švédskych registrov a databáz (1997–2019) a 24 187 kontrol z bežnej populácie zodpovedajúcich tejto skupine vekovo a podľa pohlavia. Zlomeniny bedra boli identifikované kódmi ICD (International Classification of Diseases) vo švédskom národnom registri pacientov. Zhromaždili sa

aj ďalšie údaje, ako socioekonomické faktory pri vstupe do štúdie (úroveň vzdelania, rodinný stav a krajina narodenia), prítomnosť komorbidít (kardiovaskulárne, diabetes mellitus, hyperparatyreóza), diagnóza osteoporózy a predchádzajúca zlomenina v čase diagnózy.

Počas priemerného sledovania 8 ± 5 rokov malo 64 (2,6 %) pacientov zlomeninu bedra po diagnostikovaní PHA, v porovnaní so 401 (1,7 %) kontrolnými osobami. Po adjustácii bol PHA spojený s 55 % zvýšeným rizikom zlomeniny bedra v porovnaní s kontrolami (HR 1,55; 1,18–2,03). Riziko bolo zvýšené u žien (HR 1,76; 95% CI 1,24–2,52), u pacientov vo veku > 56 rokov (HR 1,62; 95% CI 1,21–2,17) a pacientov s kardiovaskulárnou komorbiditou (HR 2,15; 95% CI 1,37–3,37). Pacienti liečení adenektómiou nemali vyššie riziko zlomeniny bedra v porovnaní s kontrolnou skupinou, kým pacienti liečení MRA si zachovali vyššie riziko. Patomechanizmus zvýšeného rizika zlomenín u pacientov s PHA stále nie je úplne objasnený. MRA, cieľový receptor pre aldosterón, je exprimovaný v osteoblastoch aj v osteocytoch, preto pravdepodobne nadbytok aldosterónu má priamy vplyv na metabolizmus kostí. V horeuvedenej štúdii bol vyšší výskyt hyperparatyreózy, čo sa tiež môže podieľať na vyššom výskyte zlomenín. Asociácia medzi PHA a zlomeninami bedra môže byť tiež nepriama, nakoľko starší pacienti a pacienti s kardiovaskulárnou komorbiditou mali vyššie riziko zlomeniny bedra. Tieto výsledky naznačujú, že krehkosť v čase diagnózy môže hrať dôležitú úlohu pre vyššiu prevalenciu zlomenín bedra u pacientov s PHA.

Literatúra o efekte liečby PHA na homeostázu vápnika je chudobná. Zdá sa, že adenektómia aj spironolaktón zvyšujú hladinu vápnika v plazme a minerálnu hustotu kostí, zatiaľ čo znižujú koncentrácie PTH a vylučovanie vápnika močom. Či skutočne existuje kvalitatívny rozdiel v efekte na kosti medzi adenektómiou a liečbou MRA, alebo či je rozdiel jednoducho spôsobený nedostatočnou liečbou pomocou MRA, najmä u žien, zostáva zatiaľ nejasné.

Redakční rada | Redakčná rada

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

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)

Zástupce vedoucího redaktora | Zástupca vedúceho redaktora

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

Užší redakční rada | Užšia redakčná rada

doc. MUDr. **Zdenko Killinger**, PhD. (V. interná klinika Lékařské 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 2024

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

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

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

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

Toto číslo vychází dne | vychádza dňa 10. 12. 2024 | **Adresa pro korespondenci** s redakcí | pre korešpondenciu s redakciou (rukopisy, objednávky ap): fama@fa-ma.cz | Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Česká republika

Časopis je indexovaný v:

SCOPUS | **Bibliographia medica Českoslovac**a | **Bibliographia medica Slovaca** | **Seznam recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice**

Editorial Board

Editor-in-Chief (Editor Board Chairman)

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

Deputy Editor-in-Chief

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

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 2024, 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 10. 12. 2024 | **Address for correspondence** with journal editors (manuscripts, orders etc.): fama@fa-ma.cz | Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Czech Republic

Indexed in:

SCOPUS | **Bibliographia medica Českoslovac**a | **Bibliographia medica Slovaca**