

Význam kortikální kosti pro odolnost kosti proti zlomeninám

V. VYSKOČIL^{1,2}, T. PAVELKA¹

¹Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, FN a LF Univerzity Karlovy, Plzeň;

²II. interní klinika, Osteocentrum, FN a LF Univerzity Karlovy, Plzeň

SOUHRN

Vyskočil V., Pavelka T.: **Význam kortikální kosti pro odolnost kosti proti zlomeninám**

Osteoporóza jako chronické onemocnění je považována za významný zdravotní a socioekonomický problém. Se zvyšujícím se průměrným věkem a stárnutím populace se problém začíná dotýkat i mužů a také zemí s méně vyspělou ekonomikou i sociální sítí a zdravotním systémem.

Osteoporotické zlomeniny výrazně snižují mobilitu, sebeobslužnost a soběstačnost pacienta v době rekonvalescence a dlouhou dobu po ní. Pokud jim chceme účinně předcházet, je třeba detailně znát anatomii a strukturální geometrii oblastí, kde dochází k nejčastějšímu porušení pevnosti kosti. S ohledem na skutečnost, že kortikální kost tvoří 80 % pevnosti kosti, je třeba volit medikamentózní léčbu, která prokazatelně ovlivňuje porozitu a pevnost kortikální kosti.

Nové zobrazovací metody nám umožňují identifikovat tzv. „locus minoris resistencie“ a zároveň nám verifikují reálný efekt na pevnost kosti, resp. její odolnost vůči stresu.

Autoři rozebírají efekt bisfosfonátů, raloxifenu na trabekulární a kortikální kost, uvádějí výsledky osteoanabolické léčby teriparatidem, který dokázal zvrátit zeslabení kortikální kosti.

U novějších preparátů denosumabu byl prokázán nárůst BMD kortikální kosti a protilátky proti sklerostinu pozitivně regulují kostní formaci a zlepšují odpověď na zátěž kosti.

Kromě běžných zobrazovacích metod máme v rámci denzitometrie k dispozici HSA (Hip Structure Analysis) – analýzu struktury kyčelního kloubu a TBS (Trabecular Bone Score), kterými dokážeme oblast našeho zájmu zhodnotit a individualizovat léčbu.

Klíčová slova: soběstačnost, mobilita, kortikální kost, bisfosfonáty, raloxifen, teriparatid, strukturální analýza kyčelního kloubu, trabekulární kostní skóre

SUMMARY

Vyskočil V., Pavelka T.: **Role of cortical bone in resistance to fracture**

Osteoporosis, as a chronic condition, is considered a major health and socio-economic problem. With the increasing mean age and aging population, the issue starts to affect also males and countries with less developed economies as well as social welfare and healthcare systems.

Osteoporotic fractures considerably reduce patients' mobility, self-care and self-sufficiency during their recovery and long after. To prevent them effectively, detailed knowledge is necessary of the anatomy and structural geometry of the areas where bone strength is most frequently impaired. Given the fact that cortical bone accounts for 80 % of bone strength, pharmacological therapy proven to influence cortical bone porosity and strength needs to be selected.

New imaging methods allow identification of the so-called locus minoris resistentiae and, at the same time, verify the actual effect on bone strength, or its resistance to stress.

The authors discuss the impact of bisphosphonates and raloxifene on trabecular and cortical bone, and present results of osteoanabolic therapy with teriparatide able to revert cortical bone thinning. The newer drug denosumab has been shown to increase cortical BMD and sclerostin antibodies positively regulate bone formation and improve response to bone stress.

Apart from common imaging methods, densitometry offers hip structure analysis (HSA) and trabecular bone score (TBS) able to assess the area of our interest and individualize the therapy.

Keywords: self-sufficiency, mobility, cortical bone, bisphosphonates, raloxifene, teriparatide, hip structure analysis, trabecular bone score

Osteologický bulletin 2017; 22(3):91–97

Adresa: doc. MUDr. Václav Vysočil, Ph.D., Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, FN a LF Univerzity Karlovy, aleje Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín

Došlo do redakce: 2. 8. 2017

Přijato k tisku: 20. 9. 2017

Úvod

Osteoporóza patří mezi onemocnění, která vedou ke zlomeninám a chronické bolesti. Tyto komplikace hodnocené s ohledem na počet dnů strávených na lůžku v nemocničním zařízení patří mezi ekonomicky nejnáročnější při srovnání nákladů chronických onemocnění [1,2,3,4].

Osteoporóza je stále ještě vnímána jako fyziologický projev stárnutí skeletu a nikoli jako patologicky navozená nerovnováha mezi novotvorbou a odbouráváním kosti. Často přehlíženou skutečností je první osteoporotická zlomenina v oblasti zápěstí, která přichází obvykle mezi 50.–60. rokem věku, kdy zhruba trojnásobně převyšuje výskyt zlomeniny v oblasti kyčle, či obratle [5,6]. Tato epidemiologická data jsou známá, ale méně známou skutečností je fakt, že po výskytu zlomeniny distálního radia dochází ke ztrátě kostní hmoty nejen na poraněné straně v důsledku imobilizace, ale i na kontralaterální neporaněné straně.

Zhruba od 60. roku věku se zvyšuje incidence rizika zlomeniny obratlového těla a proximálního konce stehenní kosti. Zatímco incidence zlomeniny distálního konce předloktí se od 65. roku věku nezvyšuje, výskyt zlomenin obratlových těl od 60. roku rovnoměrně stoupá. Zhruba v osmém deceniu se všechny 3 křivky setkávají, a zatímco výskyt zlomenin zápěstí se nezvyšuje, zlomeniny v oblasti proximálního femuru se zvyšují geometrickou řadou na rozdíl od zlomenin obratlových těl, které mají rovnoměrný a trvalý nárůst až do 85. roku věku (*graf 1*).

Zlomenina v oblasti proximálního femuru, zjednodušeně v oblasti kyčelního kloubu, je riziková, jak z hlediska výskytu úmrtí po úrazu bez ohledu na kvalitu chirurgického ošetření, tak z hlediska ovlivnění samostatnosti pacienta a jeho soběstačnosti.

I přes kvalitní a rychlou chirurgickou stabilizaci zlomeniny vede toto poranění k úmrtí u 15–20 % pacientů po zlomenině a výrazně vyšší riziko je u pacientů, kteří měli pohybový hendikep již před vznikem úrazu. Do 5-ti let po úrazu umírá až 50 % pacientů. Po prodělané zlomenině femuru zůstává polovina osob závislá na péči druhé osoby a až 60 % pacientů již není schopno běžné samoobsluhy.

Prevalence osteoporózy v České republice je asi 25% u žen nad 50 let, přičemž celoživotní riziko vzniku osteoporózy je 30–40%.

Kromě zlomeniny distálního předloktí bývá další první manifestací osteoporózy zlomenina obratlového

těla. Ačkoliv bývá ve vysokém procentu případů nezjištěná, má vliv na přežití postiženého pacienta, a to tím větší, čím mladší je pacient, u kterého byla zjištěna.

Jestliže zkrácení doby života při vzniku osteoporotické zlomeniny jsou 2 roky u ženy a 6 let u muže mezi 60–64 lety věku, pak u 80-ti letých je tato doba kratší, a to 1,4 roku u ženy a 0,4 roku u muže, a to i s ohledem na pravděpodobnou délku života [7].

Je to i z toho důvodu, že existuje přímá souvislost mezi tíží osteoporotických zlomenin a kardiovaskulárními příhodami a mezi mírou kostního obratu a tíží kardiovaskulárního onemocnění [8].

1. Trabekulární a kortikální kost

Kost je složena ze dvou kompartmentů: kortikální čili kompaktní kosti, která představuje 80 % skeletu a je tvořena vysoce denzní kostí, jejíž obrat činí pouze 20 % celkového kostního obratu i přes bohaté cévní zásobení, které přivádí kmenové buňky i růstové faktory. Její hmotnost činí 4 až 5 kg. Během jednoho roku při nepotlačené kostní remodelaci jsou nahrazena 2–5 % kortikální kosti.

Zbylou část 20 % tvoří trámčitá, neboli spongiózní kost, která vytváří prostorovou síť, kde se uskutečňuje kontakt mezi kostí a tzv. kostní dřeninou, která produkuje krvetvorné buňky.

Trámčitá kost zaujímá v rané dospělosti velkou plochu, která zabezpečuje 80 % kostní přestavby a reaguje na metabolické změny v organismu, jako je nedostatek hormonů, vitamínu D nebo nadměrná produkce PTH či kortikosteroidů. V dospělosti kostní tkáň představuje 8 % hmotnosti těla. Kostní tkáň je tvořená především kolagenem a hydroxyapatitem, kde minerální složka představuje 1,5 kg vápníku. Celkový doporučený denní příjem vápníku podle WHO je 1 500 mg, 1 200 mg, podle NOS tedy představuje zhruba 1 promile zásoby ve skeletu.

Zastoupení kortikální a trabekulární kosti v jednotlivých kostech, jako jsou obratle, metafýza nebo diafýza dlouhých kostí, se výrazně liší, a tím je určena i míra roční kostní ztráty při změnách, jakými prochází kost při nástupu menopauzy, nárazu vysokých dávek kortikoidů, nebo na počátku vzniku hyperparatyreózy nebo v prvních dnech imobilizace nejružnějšího původu.

U velkých kloubů je pod vrstvou chrupavky, pokrývající kontaktní kloubní plochu, pružná subchondrální

kost s relativně vysokým obsahem kolagenu, zhruba 30 %. Kdyby tomu tak nebylo, pak by chrupavka nebyla schopna odolat tlaku působícímu při doskoku. Zbytek kosti přibližně 70 % je tvořen hydroxyapatitem, který je z větší části zodpovědný za pevnost, resp. tuhost kostní tkáně.

Kost je tvořena osteony, které tvoří jak kortikální, tak trabekulární kost. Kortikální osteony jsou organizovány koncentricky do tzv. Haverských kanálků, které jsou cylindricky, resp. koncentricky uspořádány kolem nutriční cévy.

Spondiíóza je tvořena trámci, které vytvářejí prostorovou strukturu, jejíž výsledný tvar ve věku zachované formační aktivity kosti je určován mechanickou zátěží. Stavba trámce se také strukturou podobá osteonům a při zachované formační aktivitě je i trámčitá kost schopná reparace, tedy napojení přerušovaných trabekul, což již u postmenopauzálních žen bez užití osteoanabolické léčby není prakticky možné. Za normálních okolností je během jednoho roku obměněno 15–25 % spondiíózní kosti. Základními buňkami reagujícími na tlak nejsou osteoblasty, ale osteocyty, které spolu s osteoblasty jsou v kontaktu s proteoglykany cirkulujícími v lakunách a kanálkách. Nově byla vyvrácena teorie, že osteocyty se v průběhu času ukládají stále hlouběji do kosti a podle jejich umístění lze odhadnout jejich stáří. Osteocyty jsou schopné reagovat metabolickými změnami na tlak v souvislosti se zatížením kosti. Nejsou tedy spící nebo neaktivní buňky, jak se dříve předpokládalo. Vzhledem k tomu, že tyto metabolické změny ovlivňují produkci mezibuněčné kostní hmoty, regulují tak remodelaci kosti. Přestavba vedoucí ke změně orientace kostních trabekul a trámce odpovídá tzv. trajektoriím, které spojují místa největšího zatížení kosti, označujeme je jako vztahové a tahové.

Celkovému uspořádání průběhu trámce a lamel spondiíózy v kosti říkáme kostní architektura. Každá kost má specifickou a typickou architekturu své spondiíózy, která není neměnná. Při porušení kostního tvaru, např. při zlomenině a následném odlišném tlakovém zatěžování zhojené, ale deformované kosti, se trámce přestavují. Vzniká architektonická úprava trámce již typická pro nové tlakové zatížení.

2. Význam kortikální kosti pro vznik fraktury

Kost prodělává velmi významné změny s věkem, jak z hlediska geometrie kostní tkáně, která je rozdílná u žen i mužů, tak z hlediska změn v jejím složení, míře roční obměny, ale i zastoupení jednotlivých složek trabekulární a kortikální kosti v různých oblastech a podle změny zatížení a funkce

i ke změnám orientace trabekul. Míra a možnost reparace závisí na cévním zásobení, lokalizaci a souvisí s věkem.

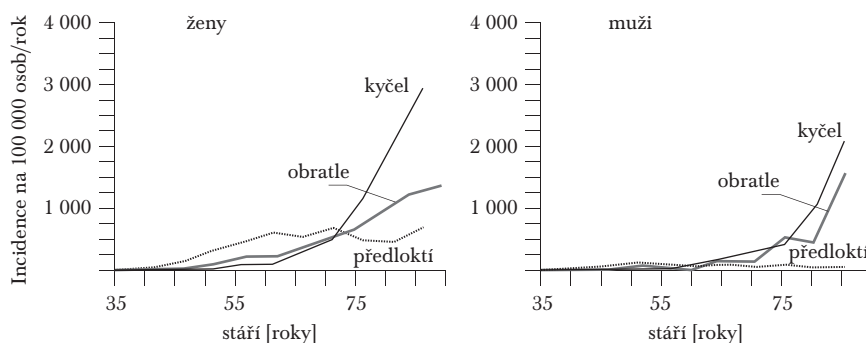
Vzhledem k tomu, že růst dlouhé kosti probíhá koordinací mezi délkou, resp. mírou endochondrální apozice a narůstající šířkou diafýzy vlivem zvýšené periosteální apozice, je následně zvýšení nově vytvořené kosti minimalizováno zvýšenou resorpční aktivitou na endokortikálním povrchu, který odstraňuje vnitřní část kosti. Popsaná resorpční aktivita zvětšuje průměr medulárního kanálu, a zároveň tak rozšiřuje objem kortikální matrix. Tímto mechanismem je dosaženo vyšší odolnosti proti ohybu s menším množstvím kosti. Pevnost v ohybu se zvyšuje se vzdáleností jednotkového objemu kosti od jeho neutrální osy [14]. Současně probíhající intrakortikální přestavba tvoří sekundární osteony, každý s příslušnými Haverskými a Volkmannovými kanálky, které ukrývají průchod pro cévní a nervové zásobení a zároveň minimalizují hmotnost [15,16,17]. Přítomnost porozity kortikální kosti, zvláště v dětství, je uváděna jako významná determinanta následné zlomeniny.

Zvýšená křehkost může vzniknout již během růstu, pokud se v oblasti metafýzy u růstové destičky vytvoří méně trámce, nebo jsou-li tenčí, nebo nedosahují ve větší vzdálenosti od růstové šterbiny, či nemají pevné spojení s kortikální kostí.

Z těchto důvodů je kortikální porozita v jistých situacích zavádějícím pojmem, jak již konstatoval Seeman [44], protože kanálky jsou přirozenou součástí kosti, kde rovněž probíhají remodelační pochody, jak v období dětství, tak v dospělosti. Rozdílné je rovněž jejich zastoupení v metafýzách a diafýzách, které odvisí od míry remodelace a věku.

Obecně platí, že do věku zhruba 65 let převažuje především ztráta trabekulární kosti, pak se ztráta kortikální i trabekulární kosti vyrovnává a v pozdním stáří dochází především ke ztrátě kortikální kosti. Pokud si do těchto změněných biomechanických poměrů

Graf 1
Incidence zlomenin podle věku a pohlaví



promítneme skutečnost, že kortikální kost je zodpovědná za 80 % pevnosti kosti, nemůže nás překvapit výrazný pokles pevnosti kosti ve vyšším věku, kdy kromě ztráty objemu a pevnosti kostní hmoty dochází i ke ztrátě elasticity kostní tkáně vlivem stárnutí kolagenu a snížené kostní remodelace.

Kromě těchto vlivů, které jsou zcela „fyziologické“ a kde hraje hlavní roli věk, zůstává celá řada ne zcela jasných faktorů, které budou potřebovat další výzkum – např. obsah vody v kortikální kosti. Náš předchozí zjednodušený a mechanistický pohled na kost přeceňoval úlohu trabekulární kosti a naše pozornost se upírala jen na dva základní procesy novotvorby a odbourávání kosti, které byly spojovány pouze s osteoblasty a osteoklasty.

Zvýšeně transparentní těla obratlů na RTG nás vedla k závěru, že zvýšená kostní fragilita je způsobena ztrátou trámčité kosti, protože zůstala do okamžiku vzniku zlomeniny v nezměněném tvaru ubývající kortikální kosti, která tvoří vnější stěnu obratlového těla [8,9].

K těmto mylným předpokladům přispěly i výsledky kostních biopsií ze spina ilica anterior superior, které prokázaly defekt trabekulární kosti v odebraných vzorcích [10,11].

Tento čistě „trabekulární“ pohled na problém podpořila i skutečnost, že trámčitá kost rychleji reaguje na metabolické změny v organismu, např. při endokrinních onemocněních, či podávání kortikosteroidů.

Vysvětlení vzniku zlomenin vycházelo především ze skutečnosti snížení kostní hmoty a zvýšeného kostního obrátu, tak jak je vidíme u postmenopauzální osteoporózy. Na druhé straně více než 10 let je známo, že u pacientek, které prodělaly osteoporotickou zlomeninu, je více než o 1/3 snížený počet osteocytů, resp. denzita osteocytů, což bylo prokázáno biopsiemi z oblasti lopaty kosti kyčelní. Ve srovnání s pacienty bez přítomnosti zlomenin nebyl u pacientů se zlomeninou pozorován nárůst prázdných lakun, jak bychom předpokládali, ale naopak jejich pokles při nezměněném počtu lakun obsazených. Tento náleznost ostře kontrastuje se změnami spojenými se stárnutím kosti, resp. s věkem, a ukazuje na nutnost dalších studií funkce osteocytů. Víme, že snížení osteocytů vede ke zvýšené kostní fragilitě prostřednictvím porušené detekce mikropoškození, která jsou spouštěcím mechanismem pro reparaci kosti, dalším faktorem může být také redukce průtoku v kanalikulech.

3. Diagnostika úbytku kortikální kosti

Současná praxe, která je založená pouze na zjednodušené morfometrii a případné denzitometrii, by měla být rozšířena minimálně o anamnestická data ohledně výchozí výšky a anamnézy zlomenin. Jestliže mluvíme o obratlových zlomeninách, je třeba si uvědomit i řadu dalších skutečností, a to distribuci jednotlivých složek kosti v obratlovém těle.

Velmi často se hovoří o různém procentuálním zastoupení kortikální a trabekulární kosti v jednotlivých částech skeletu, jako např. předloktí, kyčel, obratel, ale prakticky neznámou pro většinu lékařů, včetně osteologů je skutečnost, že např. v jediné oblasti, a to obratlovém těle při rozdělení na přední, střední a zadní obratlový sloupec těla obratle, je zcela odlišný poměr zastoupení kortikální i trabekulární kosti. Regionální morfometrie obratlových těl byla často zkoumána pomocí mikro-CT [10], ale jen málo studií se věnovalo analýze celého obratlového těla [11,12]. Nárůst tloušťky trabekul se vysvětluje adaptivní remodelací zbylých příčných trámců nebo odstraněním slabších, která pak vyústí v zesílení průměru zbylých trámců [13].

Holme při studii 20 lidských koster objevil a prokázal, že zadní 1/3 obratlového těla má větší objem kostní tkáně, větší konektivitu trámců i počet trabekul. Horní krycí deska obratlového těla byla slabší v přední třetině a ve středním sloupci obratle. Horní krycí deska obratlových těl byla vždy silnější než dolní, ale statistická významnost byla dosažena pouze u zadního páteřního sloupce. Tato data by vysvětlovala preferenčním selháním horní krycí desky obratlového těla u většiny morfologických analýz [14,15].

Již předchozí práce upozorňovaly na nehomogenitu obratlových těl, které ukázaly rozdíl 25 % v kostním objemu mezi přední a zadní částí obratle v hrudní a 20 % v bederní páteři [16].

Ve vlastním těle obratle je 30 % až 60 % hmoty umístěno periferně jako tenká kortikalis, která nese 45 % až 75 % axiálního a tlakového zatížení [17].

Tyto výsledky potvrzují statistickou pravděpodobnost výskytu obratlových zlomenin v přední části obratlového těla v oblasti hrudní a bederní páteře. Častěji vznikají nízkotraumatické komprese v horní třetině, předním či zadním obratlovým sloupcem, velmi vzácně vznikne zlomenina v zadní dolní části obratlového těla [18].

Daleko významnější medicínsky, ale i ekonomicky je zlomenina v oblasti proximálního femuru. V některých zemích umírá v prvním roce po zlomenině více než 30 % pacientů, nicméně i v těch nejvyspělejších zemích při poskytnutí okamžité a prvotřídní lékařské péče a operativního řešení v nejkratším možném čase se uvádí roční úmrtnost 20 %. Navíc zlomenina proximálního femuru je zhruba 10× dražší z hlediska léčby, než je zlomenina distálního předloktí či obratle [19].

V krčku femuru experimentální odstranění trámců snížilo zátěž ve srovnání s neporušenou kostí pouze o 10 % [20]. Kortikální kost podle distribuce kostní hmoty v distální části krčku snáší 70–90% zatížení a proximální část 10–30% (z předpokládaných 100 %) [21,22].

Podle recentních zjištění, např. Wainwrighta [23], je sledování malých fokálních zeslabení postačujících k selhání pevnosti v oblasti krčku femuru významnější pro predikci fraktury než měření BMD. K selhání proximálního femuru vedou změny lokalizované pře-

devším na vnější kortikalis femuru, resp. superolaterální část [24]. Superolaterální kortikalis se ztenčuje s věkem a je klíčovou determinantou pevnosti kosti a rizika zlomeniny [20,25,26].

4. Vliv léčiv na trabekulární a kortikální kost

Schválení alendronátu jako inhibitoru remodelace radikálně změnilo léčbu osteoporózy. Fracture Intervention Trial (FIT) byla první studií, která podala důkaz o snížení rizika jak vertebrálních zlomenin, tak zlomenin v oblasti kyčle [27].

Raloxifen během 3leté léčby prokázatelně a signifikantně zvýšil počet trámců o více než 9 %. Trabekulární kostní denzita se zvýšila o 6 % a lokálně v místech postižených osteoporózou dokonce o 19 % [28].

Zeslabení kortikální kosti je částečně reverzibilní, jak ukázaly práce s teriparatidem [29,30].

Ve studii provedené Poolem [30] denosumab dokázal zlepšit kortikální kost v místech lokálního ztenčení, a tím lze vysvětlit 8,4% zvýšení pevnosti (bone strength) celého femuru. Bylo nalezeno statisticky významné množství kostní hmoty na kortikálních površích a největší nárůst byl pozorován v průběhu 12 měsíců v oblasti velkého trochanteru, kde dosáhl 12 %, tedy v oblasti, kde se jednak nacházelo lokální ztenčení, a zároveň, kde vznikají nejčastěji zlomeniny proximálního femuru. Ve srovnání s tímto nálezem byla u placebové skupiny pozorována redukce množství kortikální kosti a ztenčení, včetně lokálních oblastí, které bylo statisticky signifikantní. Protože kortikální i trabekulární kost jsou zásadní pro rezistenci kyčle vůči zlomenině, bylo pro sledování použito 3D mapování kortikalis k analýze pánevních skenů u 80 žen ve studii FREEDOM a mapování bylo použito ve 12, 24 a 36 měsících léčby.

Při léčbě denosumabem i alendronátem byl pozorován nárůst celkové i kortikální BMD přes rozdílný mechanismus účinku těchto léků, jak na tkáňové, tak buněčné úrovni. Na tkáňové úrovni denosumab pravděpodobně potlačuje vznik nových jednotek přestavby (BMU), protože interferuje se syntézou prekurzorů osteoklastů. Vzniká tak méně resorpčních kavit a výsledkem je větší snížení CTX i P1NP u denosumabu než alendronátu. Výsledným efektem je vyšší nárůst BMD, protože prodloužení doby remodelačního cyklu je doprovázeno vznikem menšího počtu nově vzniklých kavit [31]. Dalším faktorem je snížení vzniku erodovaných povrchů, prokázaných ve srovnání vzorků z kostních biopsií získaných od žen přecházejících z terapie alendronátem na denosumab se vzorky žen pokračujících v terapii bisfosfonátem [32].

Rychlejší snížení CTX také může vyplývat z rozdílu v mechanismu účinku těchto léčiv na buněčné úrovni. Denosumab rychle váže RANKL, který je rozhodující pro syntézu, činnost a přežití zralých osteoklastů. Z tohoto důvodu denosumab může rychle snížit resorpci na úrovni BMU, kdežto u antiresorpčního účinku

alendronátu se předpokládá, že efekt nastupuje až po jeho absorpci osteoklasty [33].

Dalším velmi slibným lékem je romosozumab – protilátka proti sklerostinu. Sklerostin je glykoprotein obsahující cystein produkovaný SOST genem, který je výlučně exprimován osteoblasty. Sklerostin je inhibitor Wnt cesty a může řídit anabolický efekt PTH a snižovat jeho expresi. Sérové hladiny sklerostinu úzce korelují s trabekulárními a kortikálními parametry. U hemodialyzovaných pacientů byl zvýšen sérový sklerostin a pozitivně koreloval s BMD, trabekulární denzitou a počtem a silou trámců v distálním radiu a tibii.

Vzhledem k tomu, že sklerostin je negativní regulátor kostní formace, odpovídá na mechanickou zátěž. Při imobilizaci se jeho vylučování zvyšuje a při zátěži snižuje.

V současné době probíhají studie, které mají sledovat jeho efekt na hojení kostí.

Prozatím byl podán důkaz o efektu intermitentních dávek PTH, které mohou stimulovat hojení [34,35] a také zlepšovat implantaci fixačního materiálu [36].

Vzhledem k tomu, že mechanismus účinku jednotlivých druhů preparátů je rozdílný, shrneme jej v následujícím přehledu.

Hormonální substituční terapie prostřednictvím působení na estrogenní receptory α (ER- α) dokáže ochránit skelet před ztrátou trabekulární kosti, nikoliv kortikální kosti. Zralé osteoklasty jsou rezistentní na proapoptický efekt 17- β estradiolu [37].

Léčba bisfosfonáty je limitována vazbou na velikost kostních povrchů a mírou kostního obratu. Vysoká afinita bisfosfonátů ke kosti omezuje jejich distribuci ve skeletu. Rozdílná vazebná kapacita ke kosti rovněž může vést k vysvětlení odlišného efektu alendronátu a zoledronátu.

Kyselina zoledronová kromě inhibice kostní resorpce vede k indukci strukturálních změn v kanálcích kortikální kosti, ale tyto změny byly rovněž prokázány pouze na zvířecích modelech, protože detailní zobrazení kortikální kosti je velmi komplikované a je zapotřebí použití 3D metod [38,39].

Intermitentní podávání teriparatidu vede ke ztlustění endokortikální strany kosti, zvětšení plochy kortikální kosti a zvýšení odolnosti a pevnosti kosti [40].

Tradiční monoterapie alendronátem, raloxifenem či teriparatidem měla ve srovnávacích studiích u zvířat minimální efekt na kortikální kost, pokud nepokračovala následná léčba, přestože vykazovala efekt na trámčitou kost. Lze předpokládat, že i v klinické praxi bude mít oblast proximálního femuru nižší odpověď na tradiční monoterapii [40].

Výhodou denosumabu je odlišný mechanismus účinku, protože je primárním mediátorem diferenciacce, aktivace a přežívání osteoklastů. Tato funkce není limitována množstvím kostního minerálu ve skeletu a vazbou na hydroxyapatit. Vlivem distribuce a dlouhodobého působení v krevním řečišti umožňuje ovliv-

nit všechny 4 kostní kompartmenty, tzn. endosteální, trabekulární, kortikální a periostální, minimálně po dobu 6 měsíců [41].

Závěr

Pokud chceme předcházet a bránit vzniku osteoporotických zlomenin, musíme svoji pozornost obrátit především na stav kortikální a trabekulární kosti ve sledované oblasti. K tomu, abychom zvolili správnou léčbu, je zapotřebí znát nejen výsledky a mechanismus použitého léku, ale především detailně oblast, na kterou budeme léčbu cílit, a dosáhnout tak skutečné individualizace a personifikace léčby.

Máme k dispozici celou řadu zobrazovacích metod, od rentgenového snímku, přes mikro MRI, CT, pQCT a další, ale žádná z těchto metod se nepoužívá v rutině praxi a není hrazena plátcí zdravotní péče pro diagnostiku monitorování efektu léčby osteoporózy. Z těchto důvodů zmíněné sofistikované zobrazovací metody v článku blíže nerozvádíme. Denzitometrické vyšetření má k dispozici Hip Structure Analysis (HSA) – analýzu struktury kyčelního kloubu a Trabecular Bone Score (TBS) [42] k posouzení integrity trabekulární kosti v obratlovém těle. Těmito metodami dokážeme oblast našeho zájmu lépe zhodnotit a zvolit adekvátní léčbu podle posledních poznatků. Celá řada studií z posledních let vyhodnocuje efekt použité terapie právě těmito programy, aby ozřejmila efekt na geometrii a strukturální architekturu kosti. V každém případě je třeba v rozhodování zohlednit, že 80 % zlomenin je nevertebrálních a objevuje se především na skeletu s převahou kortikální kosti [43].

Jedině komplexním přístupem v diagnostice s použitím zobrazovacích metod můžeme zvolit individuální léčbu, která bude znamenat efektivní prevenci před vznikem osteoporotické zlomeniny v blízké i vzdálené budoucnosti.

Literatura

1. Bayray A, Enquselassie F, Gebreegziabher Z. Costs of osteoporosis related fractures in hospital admitted patients, Tigray, Northern Ethiopia: a retrospective study. *Ethiop Med J* 2013;51(3):177–186.
2. Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, Bosshard H, Jaeger P. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1997;7(5):414–425.
3. Breneman SK, Yurgin N, Fan Y. Cost and management of males with closed fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2013;24(3):825–833.
4. Viswanathan HN, Curtis JR, Yu J, White J, Stolshek BS, Merinar C et al. Direct healthcare costs of osteoporosis-related fractures in managed care patients receiving pharmacological osteoporosis therapy. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10(3):163–173.
5. Dempster DW. Osteoporosis and the burden of osteoporosis-related fractures. *The American Journal of Managed Care* 2011; 17 Suppl 6, S164–169.
6. Farmer RP, Herbert B, Cuellar DO, Hao J, Stahel PF, Yasui R, Hak DJ, Maufferey C. Osteoporosis and the orthopaedic surgeon: basic concepts for successful co-management of patients' bone health. *International Orthopaedics* [online]. 2014;1–8.
7. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353(9156):878–882.
8. Eastell R, Mosekilde L, Hodgson SF, Riggs BL. Proportion of human vertebral body bone that is cancellous. *Journal of Bone and Mineral Research* 1990;5(12):1237–1241.
9. Rockoff S, Sweet DE, Bleustein J. The relative contribution of trabecular and cortical bone to the strength of human lumbar vertebrae. *Calcified Tissue Research* 1969;3(1):163–175.
10. Hulme PA, Boyd SK, Ferguson SJ. Regional variation in vertebral bone morphology and its contribution to vertebral fracture strength. *Bone* 2007;41(6):946–957.
11. Hordon LD, Raisi M, Aaron JE, Paxton SK, Beneton M, Kanis JA. Trabecular architecture in women and men of similar bone mass with and without vertebral fracture: I. Two-dimensional histology. *Bone* 2000;27(2):271–276.
12. Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS. Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *J Clin Invest* 1983; 72(4):1396–1409.
13. Thomsen JS, Ebbesen [Internet]. yumpu.com. [citován 17. srpen 2014]. Dostupné z: <https://www.yumpu.com/en/document/view/8233935/the-effects-of-spinal-cord-injury-and-menopause-on-65>
14. Roberts S, McCall IW, Menage J, Haddaway MJ, Eisenstein SM. Does the thickness of the vertebral subchondral bone reflect the composition of the intervertebral disc? *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc* 1997;6(6):385–389.
15. Zhao F-D, Pollintine P, Hole BD, Adams MA, Dolan P. Vertebral fractures usually affect the cranial endplate because it is thinner and supported by less-dense trabecular bone. *Bone* 2009;44(2):372–379.
16. Banse X, Devogelaer JP, Munting E, Delloye C, Cornu O, Grynepas M. Inhomogeneity of human vertebral cancellous bone: systematic density and structure patterns inside the vertebral body. *Bone* 2001; 28(5):563–571.
17. Bouxsein ML. Determinants of skeletal fragility. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005;19(6):897–911.
18. Magerl F, Aebi M, Gertzbein SD, Harms J, Nazarian S. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc* 1994;3(4):184–201.
19. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC, Appledorn CR. Effects of age and menopause on vertebral bone density. *Bone and Mineral* 1987; 2(2):141–146.
20. Holzer G, von Skrbensky G, Holzer LA, Pichl W. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2008;24(3):468–474.
21. Nawathe S, Nguyen BP, Barzarian N, Akhlaghpour H, Bouxsein ML, Keaveny TM. Cortical and trabecular load sharing in the human femoral neck. *Journal of Biomechanics* 2015;48(5):816–822.
22. Lotz JC, Cheal EJ, Hayes WC. Stress distributions within the proximal femur during gait and falls: Implications for osteoporotic fracture. *Osteoporosis International* 1995;5(4):252–261.
23. Weinwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2787–2793.
24. de Bakker PM, Manske SL, Ebacher V, Oxland TR, Crompton PA, Guy P. During sideways falls proximal femur fractures initiate in the superolateral cortex: evidence from high-speed video of simulated fractures. *J Biomech* 2009;42(12):1917–1925.
25. Carballido-Gamio J, Harnish R, Saeed I, Streeper T, Sigurdsson S, Amin S et al. Proximal femoral density distribution and structure in relation to age and hip fracture risk in women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2013;28(3):537–546.
26. Johannesdottir F, Poole KES, Reeve J, Siggeirsdottir K, Aspelund T, Mogensen B et al. Distribution of Cortical Bone in the Femoral Neck and Hip Fracture: A Prospective Case-Control Analysis of 143 Incident Hip Fractures; the AGES-REYKJAVIK Study. *Bone* 2011;48(6):1268–1276.

27. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4118–4124.
28. Radspieler H. Individualized treatment of osteoporosis with medication: preventing fractures by increasing bone mineralization and quality. *Int J Clin Rheumatol* 2010;5(4):451–459.
29. Borggrefe J, Graeff C, Nickelsen TN, Marin F, Glüer CC. Quantitative computed tomographic assessment of the effects of 24 months of teriparatide treatment on 3D femoral neck bone distribution, geometry, and bone strength: results from the EUROFORs study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2010;25(3):472–481.
30. Poole KES, Treece GM, Mayhew PM, Vaculík J, Dungal P, Horák M et al. Cortical Thickness Mapping to Identify Focal Osteoporosis in Patients with Hip Fracture. *PLoS ONE* 2012;7(6):e38466.
31. Seeman E, Delmas PD. Bone Quality – The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. *N Engl J Med* 2006;354(21):2250–2261.
32. Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2010;25(10):2256–2265.
33. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2008;19(6):733–759.
34. Andreassen TT, Ejersted C, Oxlund H. Intermittent Parathyroid Hormone (1–34) Treatment Increases Callus Formation and Mechanical Strength of Healing Rat Fractures. *J Bone Miner Res* 1999;14(6):960–968.
35. Nakajima A, Shimoji N, Shiomi K, Shimizu S, Moriya H, Einhorn TA et al. Mechanisms for the Enhancement of Fracture Healing in Rats Treated With Intermittent Low-Dose Human Parathyroid Hormone (1–34). *J Bone Miner Res* 2002;17(11):2038–2047.
36. Dagaard H, Elmengaard B, Andreassen T, Bechtold J, Lamberg A, Soballe K. Parathyroid Hormone Treatment Increases Fixation of Orthopedic Implants with Gap Healing: A Biomechanical and Histomorphometric Canine Study of Porous Coated Titanium Alloy Implants in Cancellous Bone. *Calcif Tissue Int* 2011;88(4):294–303.
37. Martin-Millan M, Almeida M, Ambrogini E, Han L, Zhao H, Weinstein RS et al. The Estrogen Receptor- α in Osteoclasts Mediates the Protective Effects of Estrogens on Cancellous But Not Cortical Bone. *Mol Endocrinol* 2010;24(2):323–334.
38. Rabelo GD, Travençolo BAN, Oliveira MA, Beletti ME, Gallottini M, Silveira FRX da et al. Changes in cortical bone channels network and osteocyte organization after the use of zoledronic acid. *Arch Endocrinol Metab* 2015;59(6):507–514.
39. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38(5):617–627.
40. Amugongo SK, Yao W, Jia J, Dai W, Lay Y-AE, Jiang L et al. Effect of Sequential Treatments with Alendronate, Parathyroid Hormone (1–34) and Raloxifene on Cortical Bone Mass and Strength in Ovariectomized Rats. *Bone* 2014;67:257–268.
41. Zebaze R, Libanati C, McClung MR, Zanchetta JR, Kendler DL, Høiseth A et al. Denosumab Reduces Cortical Porosity of the Proximal Femoral Shaft in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2016;31(10):1827–1834.
42. Vyskočil V, Pavelka T. Nové možnosti DXA diagnostiky a její limitace. *Osteol Bull Časopis Otáz Diagn Léčby Metab Onemocnění Skeletu* 2011;16(3):78–86.
43. Pazianas M, van der Geest S, Miller P. Bisphosphonates and bone quality. *Bone Key Rep* 2014 [citován 30. srpen 2017];3. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4037878/>
44. Seeman E. Growth and Age-Related Abnormalities in Cortical Structure and Fracture Risk. *Endocrinol Metab* 2015;30(4):419–428.