

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Moderní diagnostika a terapie osteoporózy

Bakalářská práce

2020

Veronika Mannová

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Veronika Mannová**  
Osobní číslo: **C18255**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Název tématu: **Moderní diagnostika a terapie osteoporózy**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Z dostupné literatury uspořádejte základní informace o současných možnostech včasné diagnostiky osteoporózy.
2. Podrobněji se zaměřte také na veškeré momentálně dostupné možnosti léčby osteoporózy.
3. Aktuální poznatky zpracujte a přehledně uspořádejte.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**  
Seznam odborné literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Pavla Královcová, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 21. 07. 2020

Veronika Mannová

#### Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Pavle Žákové, Ph.D. za cenné rady, ochotu a trpělivost. Velmi děkuji svým nejbližším za podporu během mého studia.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce se věnuje problematice rizika vzniku osteoporózy, její diagnostiky a následné léčby. V pasáži zaměřené na aktuální diagnostické metody nemoci přibližuje práce, kromě standardně užívaných metod rovněž moderní trendy v detekci, jakými jsou především kostní markery. V poslední části jsou objasněny v současnosti dostupné možnosti léčby pacientů s tímto závažným onemocněním.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Osteoporóza, rizikové faktory, kostní markery, diagnostika, léčba, hustota kostního minerálu

## **TITLE**

Modern diagnosis and treatment of osteoporosis

## **ANNOTATION**

The bachelor's thesis deals with the issue of the risk of osteoporosis, its diagnosis, and subsequent treatment. In the passage focused on current diagnostic methods of the disease, the thesis presents, in addition to the standard methods used, also modern trends in detection, such as bone markers. The last part clarifies the currently available treatment options for patients with this serious disease.

## **KEYWORDS**

Osteoporosis, risk factors, bone markers, diagnosis, treatment, bone mineral density

# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK .....	11
ÚVOD.....	12
1 KOSTI A JEJICH FUNKCE .....	13
1.1 Stavba kostí .....	13
1.1.1 Kortikální kost .....	14
1.1.2 Trabekulární kost .....	14
1.2 Kostní tkáň .....	16
1.2.1 Kostní matrix .....	16
1.2.2 Kostní minerál.....	17
1.2.3 Kostní buňky.....	17
1.2.4 Lokální faktory působící na kost .....	18
2 KOSTNÍ REMODELACE .....	21
2.1 Řízení remodelace .....	21
2.1.1 Parathormon.....	21
2.1.2 Vitamín D .....	22
2.1.3 Kalcitonin.....	22
2.1.4 Pohlavní hormony.....	23
2.1.5 Glukokortikoidy.....	23
2.1.6 Hormony štítné žlázy .....	23
2.1.7 Cytokiny a růstové faktory .....	24
3 OSTEOPORÓZA .....	25
3.1 Etiopatogeneze .....	25
3.1.1 Primární osteoporóza .....	25
3.1.2 Sekundární osteoporóza .....	26
3.2 Rizikové faktory .....	26

3.2.1	Riziko vzniku osteoporotické zlomeniny .....	27
4	DIAGNOSTIKA OSTEOPORÓZY .....	28
4.1	Klinické a fyzikální vyšetření .....	28
4.2	Zobrazovací metody .....	29
4.2.1	Radiografické vyšetření .....	29
4.2.2	Osteodenzitometrie .....	29
4.2.3	Trabekulární skóre kosti .....	30
4.2.4	Kvantitativní ultrasonometrie .....	30
4.2.5	Jednofotonová a dvoufotonová absorpciometrie .....	30
4.2.6	Kvantitativní výpočetní tomografie .....	30
4.2.7	Kvantitativní magnetická rezonance .....	31
4.2.8	Histomorfometrie .....	31
4.3	Laboratorní vyšetření .....	32
4.3.1	Markery kostní novotvorby .....	33
4.3.2	Markery kostní resorpce .....	34
4.3.3	Nově zkoumané markery .....	36
5	LÉČBA OSTEOPORÓZY .....	39
5.1	Antiosteoresorpční léčba .....	39
5.1.1	Vápník a Vitamín D .....	39
5.1.2	Hormonální substituční terapie .....	40
5.1.3	Selektivní modulátory estrogenových receptorů .....	40
5.1.4	Tibolon .....	41
5.1.5	Bisfosfonáty .....	41
5.1.6	Denosumab .....	43
5.1.7	Kalcitonin .....	43
5.1.8	Stroncium ranelát .....	43
5.2	Osteoanabolická léčba .....	44



5.2.1	Parathormon a parathormonu podobný protein .....	44
5.2.2	Teriparatid a abaloparatid .....	45
5.2.3	Romosozumab .....	45
5.3	Potenciální možnosti léčby .....	46
5.3.1	Inhibitor katepsinu K .....	46
5.3.2	Inhibitor chloridového kanálu 7.....	46
5.3.3	Glukagonu podobný peptid 1 a 2.....	47
5.3.4	Statiny .....	47
6	ZÁVĚR.....	48
7	SEZNAM ZDROJŮ .....	50

## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

<b>Obrázek 1</b> – Kostní mnohobuněčná remodelační jednotka v trámčité kosti [4] .....	15
<b>Obrázek 2</b> – Kostní mnohobuněčná remodelační jednotka v kortikální kosti [4].....	16
<b>Obrázek 3</b> – SLIT3 [15] .....	19

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

**ALP** – alkalická fosfatáza

**BMD** – hustota kostního minerálu

**BMU** – kostní mnohobuněčná jednotka

**ClC-7** –chloridový kanál 7

**CTX** – C-terminální telopeptid kolagenu typu I

**DXA** – dvouenergiová rentgenová absorpciometrie

**ELISA**– enzyme-linked immunosorbent assay

**ER** – estrogenové receptory

**GLP** – glukagonu podobný peptid

**IGF** – inzulínu podobný růstový faktor

**IL**– interleukiny

**miRNA** – mikroRNA

**OP** – osteoporóza

**OPG** – osteoprotegerin

**P1NP** – propeptid prokolagenu typu I

**PTHrP** – parathormonu podobný protein

**QCT** – kvantitativní výpočetní tomografie

**RANK** – receptor aktivující nukleární faktor kappa B

**RANKL** – ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B

**S1P** – Sfingosin 1 fosfát

**SERM** – selektivní modulátory estrogenových receptorů

**TGF  $\beta$**  – transformující růstový faktor  $\beta$

**TNF** – faktor nádorové nekrózy

# ÚVOD

Osteoporóza se řadí mezi nejčastější metabolické kostní poruchy vyskytující se a převládající zejména ve vyspělých zemích světa. Charakteristickým znakem nemoci je snížení kvality a poškození mikroarchitektury kostní hmoty.

Jako onemocnění byla osteoporóza definovaná v roce 1994, což je relativně nedávno. Jedná se o progresivní onemocnění skeletu s nadměrnou redukcí organické a minerální složky kostní hmoty.

Onemocnění postihuje zejména ženy v období po menopauze, kdy dochází ke snížení hladiny pohlavních hormonů. Vyskytuje se i u mužů v pokročilém věku a u mladších jedinců, kdy jde především o kumulaci rizikových faktorů. Počet zlomenin u postižených exponenciálně přibývá s věkem pacienta. Osteoporóza se řadí mezi polygenní onemocnění, což znamená, že je podmíněna více geny, které mají na fenotyp organismu celkově velmi malý vliv. [1]

Cílem bakalářské práce je předložit základní informace týkající se osteoporózy, aktuální diagnostiky této nemoci včetně moderních trendů v detekci a dostupných možností léčby pacientů s tímto závažným onemocněním.

# 1 KOSTI A JEJICH FUNKCE

Lidský skelet tvoří zhruba 20 % hmotnosti těla a obsahuje více než 200 kostí. Kosterní soustava zastává mechanickou funkci, jedná se o oporu svalů, která je stěžejní pro pohyb člověka. Skelet je úzce propojen s hematopoetickým systémem, tvoří prostor pro kostní dřev a zajišťuje krvetvorbu. Plní důležité metabolické funkce, zajišťuje udržení homeostázy vápníku, fosfátů a dalších iontů při jejich nedostatku. Další funkcí kosti, kromě toho, že je zásobárnou vápníku a fosfátů, je udržení jejich metabolismu v těle a současně se podílí na regulaci acidobazické rovnováhy uvnitř organismu. [2, 3]

## 1.1 Stavba kostí

Kosti patří mezi nejtvrdší, ale zároveň velmi pružné tkáně nacházející se v lidském těle, které tvoří mimo jiné ochranu vnitřních orgánů. Jedná se o mineralizovanou pojivovou tkáň, která v průběhu celého života podléhá neustálé obměně. Kostní metabolismus udržuje rovnováhu mezi tvorbou nové kosti a degradací kosti staré. Kost se obnovuje procesem zvaným kostní remodelace. Místo, na kterém v kosti probíhá remodelační cyklus se nazývá kostní mnohobuněčná jednotka (BMU). Kostní remodelace lokálně probíhá asi v jednom milionu mnohobuněčných kostních jednotek. [4]

Kost je tvořena několika částmi, přesněji se skládá celkem ze tří částí. První částí je povrch kosti. Druhou část tvoří mineralizovaná kostní tkáň a poslední, třetí část, kostní dřev. [5]

Povrch kosti kryje kolagenní vazivo, na vnitřním povrchu nazýváme toto vazivo endost a na vnějším povrchu periost. Periost je vazivový obal s bohatě prostupujícími cévami a nervy, který je důležitý pro kostní výživu. Porušení periostu nebo jeho odtržení vede k nedostatečnému vyživování kostní tkáně. Vnitřní vrstva periostu obsahuje osteoprogenitorové buňky, které se podílejí na tvorbě kosti a tyto buňky jsou obsaženy také v endostu. Další zmiňovanou částí kosti je mineralizovaná kostní tkáň, která se vyskytuje ve dvou podobách jako kost kompaktní neboli celistvá a kost spongiózní (houbovitá). Třetí a poslední částí je kostní dřev, která je zároveň místem krvetvorby a nachází se v dřevové dutině kosti. [2, 5]

Tvorbu a přestavbu kostí zajišťují specializované kostní buňky. S přibývajícím věkem člověka klesá kostní novotvorba a dochází k nerovnováze mezi novotvorbou a resorpcí.

Resorpce, která následně převyšuje, vede ke změnám struktury kosti a úbytku kostní hmoty. [6]

Základní složkou kostní tkáně jsou mineralizovaná kolagenní vlákna a podle jejich uspořádání rozlišujeme dva základní typy kosti: kost fibrilární (vláknitou) a lamelární (vrstevnatou).

Vláknitá kost, také označována jako nezralá, se vyskytuje v mládí a bývá v průběhu života transformována na kost lamelární. V dospělosti tvoří pouze některé kosterní výběžky. Specifikem vláknité kosti je nepravidelné uspořádání kolagenních vláken a buněk, které způsobují její nízkou odolnost. Tento typ stavby kosti se vyskytuje v lebečních švech, zubních alveolech a v místech úponu konkrétních šlach. [2]

Převažující část v organismu tvoří lamelární kost, tzv. zralá, která vznikla remodelací kosti vláknité. Lamelární kost má pravidelné uspořádání kolagenních vláken do lamel, kde souběžně probíhají fibrily. Rozlišujeme dvě formy lamelární kosti: kortikální a trabekulární. Obě formy obsahují stejné buňky, ale liší se svou strukturou a funkcí. [2]

### **1.1.1 Kortikální kost**

Kortikální kost (kompaktní) je hutná a její základní jednotkou jsou osteony, válcovité útvary s koncentricky uspořádanými lamelami. Místo uprostřed osteonu, kde prochází krevní cévy a nervová vlákna, nazýváme Haversův kanálek. Hlavní funkcí kortikální kosti je zajistit mechanickou pevnost skeletu a ochranu. Kortikální kost svým výskytem v těle převažuje v dlouhých kostech a zastupuje zhruba 75 % kostní hmoty. [4, 7]

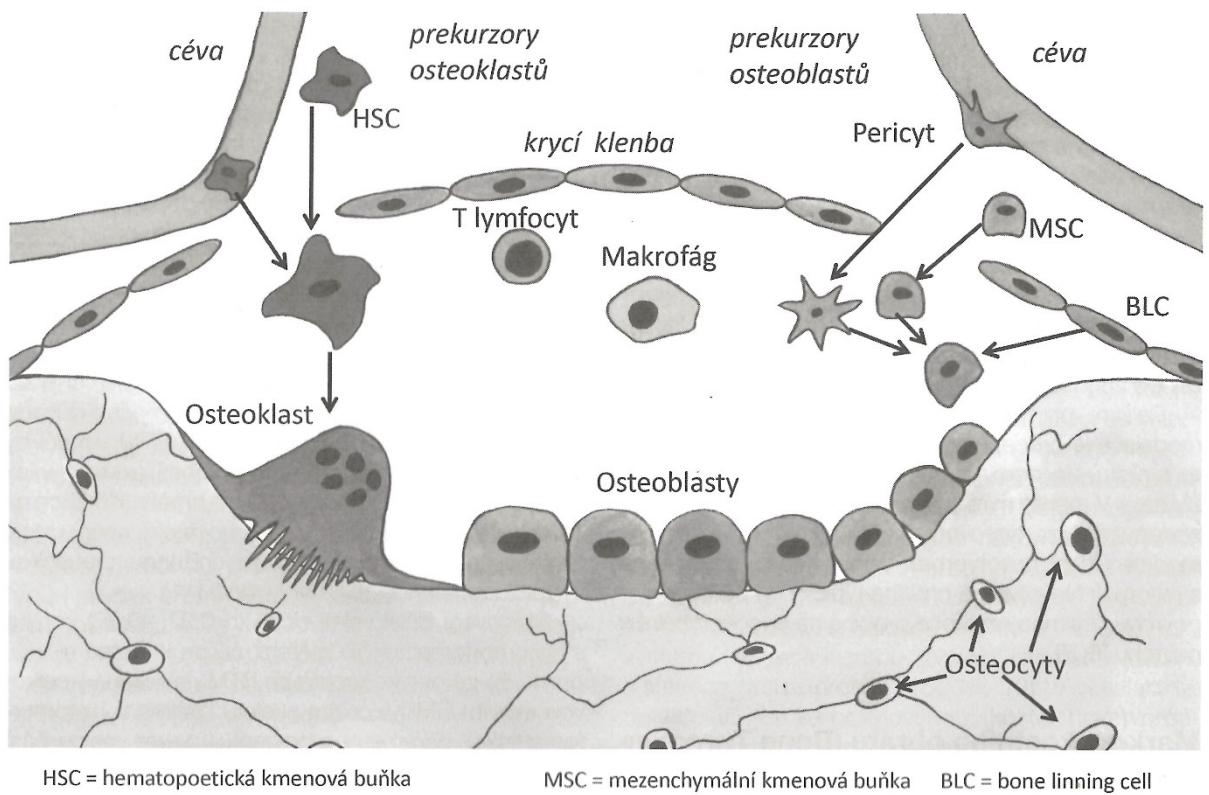
### **1.1.2 Trabekulární kost**

Trabekulární kost (trámčitá, spongiózní) se nachází uvnitř obratlů, tvoří vnitřek plochých kostí a je v hlavicích dlouhých kostí jako nepravidelná porózní síť vzájemně propojených kostních trámců, které jsou tvořeny lamelární kostí. Jejich uspořádání je rozvrženo tak, aby splňovalo nároky na zatížení kosti. Tenké trámce jsou tvořeny z lamelární kosti a silnější trámce obsahují také osteony. Trabekulární kost má oproti kortikální kosti velký povrch, který slouží k látkové výměně a má vysokou metabolickou aktivitu. Velkým rozdílem mezi oběma formami lamelárních kostí je také úroveň kalcifikace. Kortikální kost je kalcifikována přibližně z 80 %, zatímco trabekulární pouze z 20 %. [2, 5, 7]

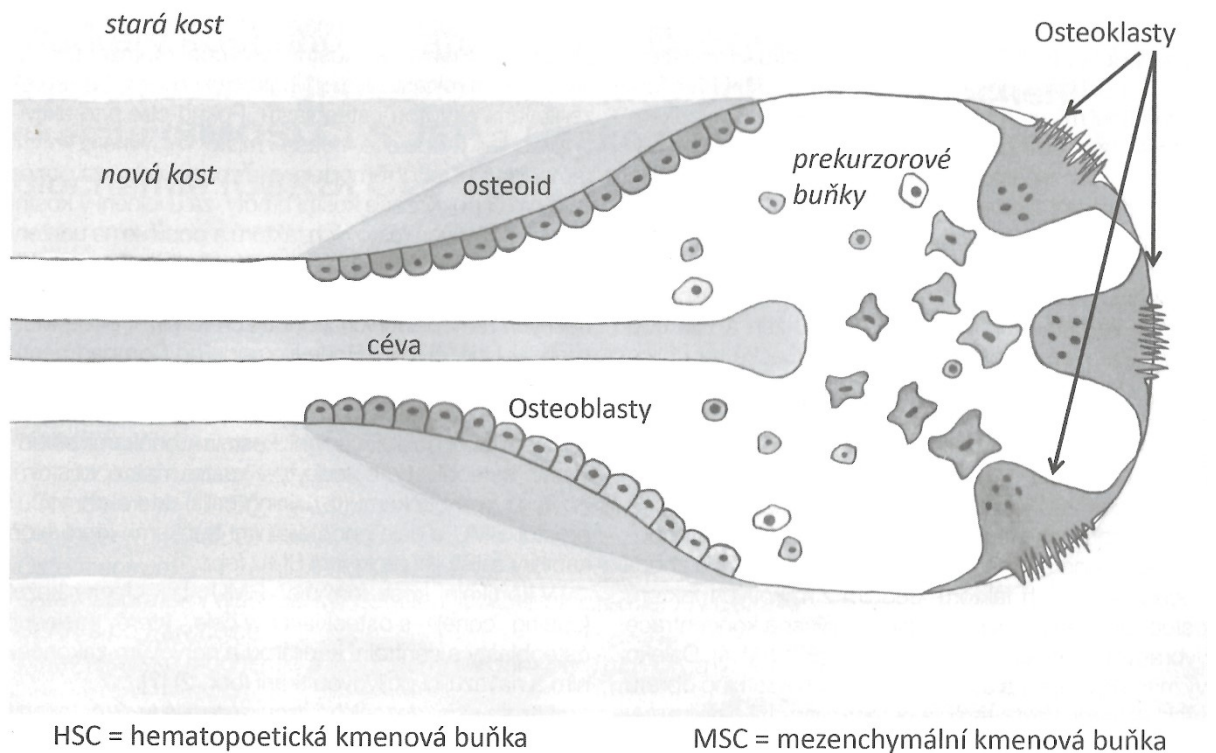
Na následujícím obrázku (č. 1) je popsána BMU trámčité kosti s lokalizací na kostním povrchu. BMU tvoří kostní buňky: osteoblasty, osteoklasty a osteocyty v kostní matrix a povrchové buňky (lining cells), které tvoří ohraničení BMU. [4]

Obrázek č. 2 znázorňuje tzv. řezný kužel, který formuje BMU kortikální kosti. V čele s osteoklasty následují osteoblasty, centrální kapilára a nervové zakončení s navazující pojivovou tkání. [4]

U zdravého dospělého jedince se tvoří cca tři až čtyři miliony BMU ročně. Délka kostní přestavby trabekulární kosti je asi 200 dní, z toho 150 dní zahrnuje kostní novotvorba. [4]



**Obrázek 1** – Kostní mnohobuněčná remodelační jednotka v trámčité kosti [4]



**Obrázek 2** – Kostní mnohobuněčná remodelační jednotka v kortikální kosti [4]

## 1.2 Kostní tkáň

Kostní tkáň je nejpevnější oporné pojivo v lidském těle a je charakterizovaná vysokou schopností přizpůsobit se. Jejím základem je mezibuněčná kostní matrix a kostní buňky. Mezibuněčná hmota obsahuje anorganickou a organickou složku, kdy anorganické komponenty zajišťují tvrdost a pevnost kosti a organické se podílí na její pružnosti. [7]

### 1.2.1 Kostní matrix

Kostní organickou část tvoří mezibuněčná hmota složená z bílkovin, převažující složkou je vláknitý kolagen typu I, který je důležitý pro pružnost a odolnost. Kolagen typu I tvoří dva polypeptidové řetězce  $\alpha 1$  a jeden řetězec  $\alpha 2$ , které jsou uspořádány do trojitě šroubovice nazývané tropokolagen. Menší část organické matrix tvoří složky nekolagenního charakteru, z nichž jsou nejhojněji zastoupeny proteoglykany a glykoproteiny. Proteoglykany jsou na proteinové jádro navázané glykosaminoglykany, jako například chondroitin sulfát a keratansulfát. Druhou zmiňovanou složkou jsou glykoproteiny, ke kterým se řadí alkalická fosfatáza (ALP), osteonektin, osteopontin, osteokalcin, sialoprotein, fibrinonektin. Zmíněné glykoproteiny jsou produkovány v různých fázích zrání osteoblastů a jejich funkcí je například kontrola buněčné proliferace. [2, 8]



Osteokalcin neboli kostní Gla protein, patří mezi důležité ukazatele aktivity osteoblastů a jeho syntéza je závislá na vitamínu K. Označuje se jako marker kostní formace. Dotyčné bílkoviny plní řadu důležitých funkcí, jednou z nich je tvorba krystalků hydroxyapatitu. [3, 9]

### **1.2.2 Kostní minerál**

Majoritní podíl kostní masy, tedy asi 60 %, je tvořen anorganickými látkami, nejčastěji jsou to vápenaté kationty a fosfátové anionty, které se v kosti vyskytují ve formě krystalků hydroxyapatitu. Spojení hydroxyapatitu s kolagenními vlákny dodává kosti pevnost. Kostní minerál obsahuje v menší míře i kationty hořečnaté, sodné či draselné. Minerály jsou lokalizovány mezi kolagenními fibrilami. [10]

### **1.2.3 Kostní buňky**

Základní stavební složku kosti tvoří 3 typy kostních buněk, které zároveň zodpovídají za nepřetržitou obnovu kosti. Tyto buňky můžeme pozorovat na obrázku č. 1 a č. 2 výše. Osteoblasty jsou ploché buňky zajišťující novotvorbu kosti. Osteoklasty jsou velké buňky, které se nachází na endostálním kostním povrchu a jsou zodpovědné za kostní resorpci. Dále jsou na obrázku vyobrazeny osteocyty, tedy diferencované osteoblasty zabudované do kostní matrix, jenž zajišťují například přenos živin. Osteocyty se liší od osteoblastů svým protáhlým tvarem. [4]

#### **1.2.3.1 Osteoblasty**

Osteoblasty jsou velké buňky, uspořádány těsně vedle sebe na aktivním povrchu kostní tkáně a jsou zodpovědné za počáteční tvorbu kosti a později plní úlohu v remodelaci. Jejich původ je z mezenchymálních kmenových buněk. Syntetizují organickou kostní matrix a ovlivňují ukládání anorganických látek do matrix. Osteoblasty vykazují vysokou aktivitu alkalické fosfatázy, která při mineralizaci zvyšuje koncentraci anorganických fosfátů a snižuje rozpustnost vápníku. V plazmě odpovídá koncentrace alkalické fosfatázy přímo úměrně aktivitě osteoblastů. Pro osteoblasty jsou charakteristické membránové receptory pro parathormon a kalcitriol. Zhruba každý desátý osteoblast se po dokončení mineralizace kosti obklopí osteoidem a stane se z něj osteocyt, zbytek buněk se podrobí apoptóze nebo se z nich stanou kostní povrchové buňky. Osteoblasty secernují mediátor stimulující tvorbu osteoklastů tzv. ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B (RANKL). [2, 8]

### 1.2.3.2 Osteocyty

Osteocyty vznikají z osteoblastů, které se obklopí kostní matrix a patří mezi největší buňky v kosti. Jsou uloženy v lakunách a mají charakteristické menší jádro. Buňky tvoří dlouhé plazmatické výběžky, jejichž pomocí komunikují s extracelulární tekutinou a zajišťují transport metabolitů a živin. Osteocyty také uvolňují minerály z kostní tkáně a regulují hladinu vápenatých iontů v krvi. Jejich aktivita je nezbytná pro kostní mezibuněčnou matrix a iniciují průběh kostní remodelace produkcí faktorů, které ovlivňují aktivitu osteoblastů a osteoklastů. Důležitou se jeví i apoptóza osteocytů, která pravděpodobně dokáže aktivovat remodelaci. [11, 12]

### 1.2.3.3 Osteoklasty

Osteoklasty pochází z monocyto-makrofágové řady a jsou zodpovědné za kostní resorpci. Jsou popisovány jako velké, pohyblivé buňky, lokalizované na povrchu kostní tkáně v prohlubních neboli Howshipových lakunách. Jejich funkcí je zajistit degradaci kostní tkáně pomocí enzymů, což paralelně vede ke zvýšení kalcemie. Pro osteoklasty je typická produkce kyselé fosfatázy a kolagenázy. Jakmile se pohyblivé osteoklasty dostanou do místa resorpce, přichytí se k proteinům kostní matrix a vytváří izolované prostředí mezi sebou a povrchem kosti. Extracelulárním transportem vodíkových iontů zprostředkovaných protonovou pumpou je izolované prostředí okyseleno. Dochází k mobilizaci kostního minerálu a odkrytá organická kostní matrix je odbourávána enzymem katepsinem K. Osteoklasty mají také na své buňce přítomny receptory pro estrogeny a androgeny. Při osteoresorpci vzniká transformující růstový faktor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), který je důležitým růstovým faktorem osteoblastů. [9, 13, 14]

### 1.2.4 Lokální faktory působící na kost

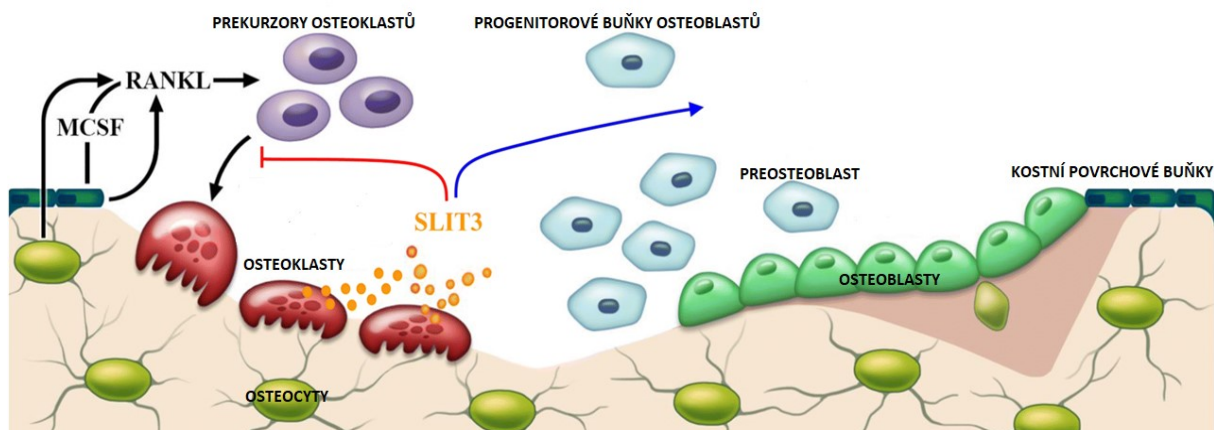
Nezbytné pro vznik a aktivitu osteoklastů jsou regulační proteiny produkované buňkami osteoblastické řady. Makrofág-kolonie stimulující faktor se váže na receptor přítomný na prekurzorech osteoklastů a podněcuje jejich proliferaci. Rozhodujícím faktorem pro vznik osteoklastů je cytokin RANKL, člen rodiny TNF receptorů, který je produkován osteoblasty a osteocyty. RANKL se naváže na svůj receptor RANK na prekurzorech osteoklastů a indukuje jejich diferenciaci. Osteoprotegerin (OPG) je rozpustný receptor také secernovaný linií osteoblastů a blokuje navázání RANKL na RANK a inhibuje tak osteoklastogenezi. OPG blokuje vazbu RANKL/RANK kompetitivní inhibicí a soutěží o vazbu na RANKL. Je tedy zřejmé, že systémové faktory OPG, RANKL a RANK plní zásadní úlohu ve vzniku osteoklastů. [12, 14]

Mezi další faktory podílející se na zachování rovnováhy kostí můžeme zařadit Sfingosin 1 fosfát (S1P) a potenciální faktor SLIT3. [15]

Sfingosin 1 fosfát je lipidová signální molekula, působící v buňkách jako druhý posel a zároveň jako extracelulární mediátor. Ovlivňuje mnoho biologických procesů v organismu včetně pohyblivosti, proliferace, diferenciace a apoptózy různých buněk. S1P je faktor produkovaný osteoklasty, který podporuje proliferaci, přežití a migraci osteoblastů, stejně tak prekursorů osteoklastů z krve na povrch kosti. S1P ovlivňuje i kostní resorpci zvýšením sekrece RANKL v osteoblastech. Dominantní role S1P v kostní remodelaci zůstává nadále k objasnění. [15]

SLIT3 představuje potenciální spojovací faktor kostních buněk. Jedná se o klastokin, tedy cytokin, který je vylučován osteoklasty, a který indukuje migraci a proliferaci preosteoblastů, což nejspíše přispívá k tvorbě kosti v rané fázi kostní remodelace. Zároveň SLIT3 svým autokrinním účinkem potlačuje osteoklastogenezi a má osteoprotektivní vlastnosti. [15]

Níže uvedené schéma (obr. č. 3) zobrazuje nový vazebný faktor SLIT3, jehož funkcí je pravděpodobně připravit kostní novotvorbu náborem a proliferací preosteoblastů.



**Obrázek 3 – SLIT3 [15]**

V novější studii z roku 2020 se setkáváme s protichůdnými poznatky o SLIT3. Během osteoklastogeneze nebyla dle autorů pozorována žádná prokazatelná exprese SLIT3 a byly zaznamenány pouze minimální účinky zprostředkované SLIT3 na diferenciaci osteoklastů. Autoři taktéž ve studii zmiňují, že SLIT3 byl objeven během migrace neuronů a je exprimován v osteoblastech, kde zvyšuje hladinu vaskulárního endotelu, čímž dochází ke zvýšené tvorbě kosti. Delece SLIT3 neovlivňuje osteoklastové progenitorové buňky a SLIT3

je postradatelný pro produkci progenitorů osteoklastů. Autoři označují osteoblasty jako hlavní zdroj SLIT3 a za pomoci svých výsledků vyvrací osteoklasty jako relevantní zdroj SLIT3. Kvůli těmto rozporuplným údajům je pravděpodobně zapotřebí dalších studií k objasnění funkcí SLIT3. [16]

Rozdíly týkající se účinků SLIT3 in vitro mezi studií z roku 2019 [15] a novější studií z roku 2020 [16] mohou odrážet rozdíly ve využívaném zdroji SLIT3, ale i některých dalších faktorech.

## 2 KOSTNÍ REMODELACE

Remodelace je dynamický proces udržení rovnováhy mezi odbouráváním a tvorbou nové kosti. Jedná se o procesy obnovy organických i anorganických složek kosti. Přestavba kostí probíhá během celého života, u dětí v období růstu dochází ke kostní novotvorbě, která mění tvar kosti a v dospělosti spočívá v obnově staré kostní hmoty za novou a opravu poškozených částí kosti. Remodelace je zrealizována na povrchu kosti, v místě BMU. Za normálního stavu je inaktivní a na základě fyzikálního nebo biochemického podnětu teprve spouští cyklus remodelace. [9]

Podstatou remodelace je střídání resorpce a kostní novotvorby. V průběhu remodelace dochází k resorpci, osteoklasty odstraní starou kostní hmotu a vytvoří se dutina (lakuna), kterou osteoblasty zaplní osteoidem, u něhož následně dojde k jeho mineralizaci. Proces remodelace závisí na činnosti osteoklastů, osteoblastů, osteocytů a buněk vyskytujících se na povrchu kosti, tzv. lining cells. Po určitém stimulu prostřednictvím hormonů nebo cytokinů může být zahájen proces remodelace. [2, 9]

Neustálá remodelace vede k reparaci mikroarchitektury, nahrazuje starou kostní tkáň a adaptuje kost na zátěž. Při potřebě dochází k mobilizaci vápníku pro udržení homeostázy kalcium fosfátového metabolismu. [7]

### 2.1 Řízení remodelace

Novotvorba spolu s resorpcí jsou řízeny hormony, které působí endokrinním efektem, mají tedy dosah na velkou vzdálenost od místa svého vzniku. Hormony řídí syntézu a aktivitu lokálních působků, které mají také vliv na kostní metabolismus. Remodelace je dále regulována mechanicky, cytokiny a růstovými faktory. Na pevnosti kosti se podílejí minerální látky a vitamíny, které jsou důležité pro mineralizaci osteoidu. [9]

#### 2.1.1 Parathormon

Mezi nejpodstatnější hormony ovlivňující kost patří parathormon. Jeho podstatnou funkcí je regulace homeostázy vápníku. Je produkován příštítnými tělísky, působí přímo v kostech a jeho receptory se nachází na membráně osteoblastů, osteocytů a preosteoklastů. Při hypokalcemii dochází k stimulaci sekrece parathormonu a zvýšení hladiny vápníku v krvi. Zvýšené hladiny vápníku je docíleno osteoklastickou resorpcí. Při odbourávání kostní tkáně

se vápník uvolní z kostí do krve. Parathormon působí na kost dvojitým účinkem, stimuluje osteoblastickou činnost a zároveň i aktivitu osteoklastů. Zvyšuje expresi cytokinu RANKL a simultánně snižuje expresi OPG v osteoblastech, což vede ke zvýšené tvorbě a aktivitě osteoklastů. Parathormon působí dále nepřímo prostřednictvím snížení exprese sklerostinu v osteocytech. Sklerostin je glykoprotein, kódovaný genem SOST a působí jako negativní regulátor tvorby kosti a jeho snížení prostřednictvím parathormonu vede k osteoanabolismu. [17]

Kromě toho působí parathormon přímým účinkem na ledviny a nepřímým na střevo. Parathormon v ledvinách přeměňuje neaktivní metabolit vitamínu D na jeho aktivní formu 1,25-dihydroxycholecalciferol zvyšující resorpci vápníku ve střevě. Při trvale zvýšené hladině parathormonu dochází k nadměrné resorpci vápníku z kostí, což může vést k osteoporóze (OP). [17]

### **2.1.2 Vitamín D**

Dalším důležitým stimulantem tvorby kostí je vitamín D. Jeho nedostatek narušuje mineralizaci skeletu, čímž se řadí mezi jednu z častých příčin vzniku osteoporózy. Na jeho regulaci se podílí parathormon. Získáváme ho z potravy živočišného původu jako vitamín D3 (cholecalciferol) nebo z rostlinných zdrojů ve formě D2 (ergocalciferol). Vstřebávání vitamínu D probíhá v tenkém střevě. Vitamín D3 vzniká také působením UV záření na metabolit cholesterolu 7-dehydrocholesterol. Inertní cholecalciferol se stává biologicky aktivním po dvou hydroxylacích, v játrech a ledvinách a vzniká 1,25-dihydroxycholecalciferol (kalcitriol). Hlavní rolí vitamínu v organismu je udržení homeostázy vápníku a fosfátů. Kalcitriol zvyšuje hladinu vápníku v krvi navýšením zpětného vstřebávání vápníku v ledvinných tubulech. Podporuje resorpci vápníku a fosforu ze střeva a při nedostatečném příjmu vápníku stravou může mobilizovat vápník z kostí. Biologické působení vitamínu D je zprostředkováno přes vazbu na jeho receptor, stimuluje tvorbu proteinů kostní matrix (kolagenu typu I, osteokalcinu a osteopontinu). Prostřednictvím působení na cytokin RANKL zase ovlivňuje vznik a aktivitu osteoklastů. [18]

### **2.1.3 Kalcitonin**

Opačnou funkci, nežli parathormon zastává kalcitonin, polypeptid složený z 32 aminokyselin. Kalcitonin je produkován C buňkami štítné žlázy a má hypokalcemický účinek. Snižuje zpětnou resorpci vápníku v ledvinách a podporuje tak jeho ukládání do kostí. Sekrece

klesá s věkem a v dospělosti je minimální. Kalcitonin inhibuje funkci osteoklastů, brání aktivované kostní resorpci a zároveň tlumí vliv parathormonu na kostní tkáň. [2]

#### **2.1.4 Pohlavní hormony**

Kost je cílová tkáň pro pohlavní hormony, které na ni mají anabolický účinek. Receptory pro estrogeny a androgeny se vyskytují na všech kostních buňkách. Estrogeny mají vliv na vývoj kostí, nejvíce v období růstu. Estrogeny potlačují tvorbu cytokinu RANKL a tím inhibují vznik osteoklastů. Současně estrogeny stimulují osteoblasty k produkci osteoprotegerinu a touto cestou inhibují osteoklastogenezi. Efektem estrogenu je také inhibice tvorby osteoklastů, snížením hladin dalších osteoklastogenních cytokinů. Úbytek hormonů vede ke zvýšené osteoresorpci a v osteoblastech dochází k navýšení produkce cytokinů a snížena je tvorba OPG. Snížená hladina estrogenu v menopauze je hlavním důvodem úbytku kostní hmoty a vzniku OP. Androgeny stimulují tvorbu kostí a částečně také potlačují resorpci kostí inhibicí prozánětlivých cytokinů. [12]

#### **2.1.5 Glukokortikoidy**

Glukokortikoidy jsou nepostradatelné pro normální růst kostí, avšak jejich nadměrné množství, ať už endogenní či exogenní, má nežádoucí vliv na kvalitu kosti.

Glukokortikoidy se podílí na zvýšení kostní resorpce a tlumení kostní novotvorby přímo nebo prostřednictvím snížení sekrece pohlavních hormonů. [13] Glukokortikoidy svým mechanismem v osteoblastech zvyšují expresi RANKL a inhibují OPG. Glukokortikoidy mají vliv na osteoblasty i osteoklasty a jejich nadbytek snižuje prekurzory obou typů těchto kostních buněk, nicméně počet osteoklastů zůstává zachován. Glukokortikoidy zároveň potlačují apoptózu osteoklastů, což je pravděpodobným důvodem toho, že počet zralých osteoklastů se nesnižuje. [19]

Zpomalují vstřebávání vápníku ve střevě a podporují jeho vylučování močí, což zvyšuje vylučování parathormonu, který aktivuje osteoklasty. Inhibují účinek i produkci kalcitriolu, tedy podněcují resorpci kostí a v neposlední řadě inhibují syntézu inzulínu podobného růstového faktoru 1 (IGF1). Tento růstový faktor je v práci dále objasněn. [20]

#### **2.1.6 Hormony štítné žlázy**

Jedná se o důležité hormony pro regulaci funkce kostí. Hormony stimulují lokální produkci IGF1 v osteoblastech a stimulují i sekreci růstového hormonu. Růstový hormon

působí přímo na kost nebo prostřednictvím produkce IGF1 v játrech a kostech a stimuluje proliferaci a funkci osteoblastů. [2]

### **2.1.7 Cytokiny a růstové faktory**

Cytokiny jsou malé polypeptidové molekuly, které mohou působit na buňky autokrinním, parakrinním i endokrinním efektem. Spolu s dalšími faktory jsou důležitými zprostředkovateli mezi buňkou a buněčnou matrix. Významný vliv na kostní resorpci má skupina interleukinů (IL-1, IL-6, IL-7, IL-11, IL-15 a IL-17), které svým účinkem zvyšují expresi genu, který má na starost diferenciaci a aktivaci osteoklastů a zabraňuje jejich apoptóze. Faktor nádorové nekrózy  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) cytokin z rodiny faktorů nádorové nekrózy (TNF) svoje účinky zprostředkovává vazbou na receptor a jeho tvorba je ovlivněna působením interleukinů. Do jeho funkcí patří stimulace tvorby osteoklastů a resorpce kosti. TNF- $\alpha$  pravděpodobně ovlivňuje kost spíše při zánětlivých stavech. Z rodiny TNF dále pochází již dříve zmíněný faktor produkovaný osteoblasty RANKL a OPG. Produkce OPG je zajištěna osteoblasty a snižuje interakci RANKL/RANK, tedy diferenciaci prekurzorů osteoklastů a inhibuje tak resorpci kosti. [21, 22]

Mezi důležité růstové faktory patří IGF1 a IGF2, tzv. inzulínu podobné růstové faktory 1 a 2. Jedná se o peptidy, které jsou řízeny růstovým hormonem a působí na růst kostí tím, že stimuluje osteoblastickou proliferaci. Syntéza těchto růstových faktorů probíhá v játrech. Dalším růstovým faktorem ovlivňující kost je TGF  $\beta$ , který stimuluje tvorbu osteoblastů. [21, 22]



## 3 OSTEOPORÓZA

Osteoporóza je chronické, postupující onemocnění spojené s poklesem odolnosti kostí, zvýšenou křehkostí kostí a nárůstem rizika zlomenin.

Charakteristickým znakem je pomalý a často i bezpříznakový vývoj. Onemocnění se může projevit náhlým vznikem fraktury i bez předchozího úrazu nebo je důsledkem poranění, které by ke zlomenině za normálních okolností nevedlo (zlomenina v důsledku minimálního traumatu). [9]

Prevalence osteoporózy neustále roste a statisticky se udává, že osteoporózou trpí mezi 7 až 10 % lidí. Mezi nejfatálnější zlomeniny v důsledku osteoporózy se řadí fraktura proximálního femuru. Mezinárodní nadace pro osteoporózu dále uvádí, že každá třetí žena a každý pátý muž nad 50 let utrpí osteoporotickou zlomeninu. [9, 23]

### 3.1 Etiopatogeneze

Osteoporózu můžeme rozlišit podle místa postižení na častější, generalizovanou formu, kdy se jedná o postižení celého skeletu a lokalizovanou, která postihuje určitou oblast, například část skeletu fixovaného sádrou. Další dělení umožní rozdělit osteoporózu podle vzniku na primární s příčinou v kosti, která může být idiopatická či involuční a sekundární osteoporózu. [24]

#### 3.1.1 Primární osteoporóza

Mezi nejčastější primární, známou také jako involuční osteoporózu, řadíme i postmenopauzální typ osteoporózy. Příčina onemocnění je důsledkem zrychlené trabekulární kostní resorpce spojené s deficitem pohlavních hormonů, estrogenů. Vyskytuje se u žen během a po období menopauzy. V séru se zvyšuje koncentrace vápníku, což vede ke snížené sekreci parathormonu. Charakteristické pro postmenopauzální OP jsou fraktury obratlových těl a distálního předloktí. [9]

Dalším typem je senilní osteoporóza. Změny jsou zapříčiněny důsledkem stárnutí se zřetelným poklesem aktivity osteoblastů. Na vzniku se podílí deficit vitamínu D a vápníku vedoucí ke zvýšené hladině parathormonu. Senilní osteoporóza se vyskytuje u obou pohlaví a postižena je úměrně kost trabekulární i kortikální. Ke zmíněným frakturám přibývají ještě

zlomeniny krčku stehenní kosti, proximálního humeru, holenní kosti a pánve. Uvedené přiřazení míst zlomenin k odlišným typům osteoporózy však není zcela jednoznačné. [25]

### **3.1.2 Sekundární osteoporóza**

Sekundární osteoporóza vzniká na základě mnoha rizikových faktorů. Příčina je v jiném onemocnění a OP se vyskytuje jako následek tohoto onemocnění. Jedná se například o onemocnění endokrinního původu (hypogonadismus, hyperparathyroidismus), diabetes mellitus, nádorové onemocnění, onemocnění ledvin či jater a patří sem i imobilizace. Mezi rizikové faktory ovlivňující vznik sekundární OP spadá kouření či alkoholismus. Také lidé s gastrointestinálními poruchami spojenými s malabsorpcí např. celiakie, inklinují k zvýšenému riziku ztráty kostní hmoty. Častou příčinou sekundární OP mohou být podávané léky, jako třeba glukokortikoidy, které způsobují snížení kostní novotvorby a zvýšení resorpce kosti, inhibují střevní absorpci vápníku a podněcují jeho vylučování ledvinami. Osteoporóza indukovaná glukokortikoidy se řadí mezi jednu z nejčastějších forem OP. U mužů je pak prokázán častější výskyt sekundární OP, než u žen. Pokud nejsou objasněny příčiny vzniku OP, nazýváme onemocnění idiopatická osteoporóza. [3, 25]

## **3.2 Rizikové faktory**

Rizikové faktory jsou zásadní při snaze diagnostikovat OP ještě před první zlomeninou. Můžeme je rozdělit na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Mezi ovlivnitelné faktory patří nesprávný životní styl zahrnující kouření, nadměrné užívání alkoholu a kávy, nedostatek fyzické aktivity či snížená mobilita. Nutriční chyby v podobě nízkého příjmu vápníku ve stravě a snížené hladiny vitamínu D mohou vést rovněž ke vzniku OP. [2, 9]

Velmi důležitá je správná výživa s dostatečným množstvím bílkovin, vitamínu D a vápníku před dosažením vrcholové kostní hmoty – peak bone mass. Kostní hmota dosáhne svého maxima během 20–30 roku života a její kvalita je taktéž rizikovým faktorem možného vzniku osteoporózy. [9, 26]

K neovlivnitelným rizikovým faktorům řadíme věk, pohlaví, rasu a genetické vlivy, které s výskytem osteoporotické zlomeniny v rodinné anamnéze představují riziko pro další generace. Stejně důležitá je osobní anamnéza s výskytem zlomeniny po menším úrazu. Rozsáhlý je i výčet rizikových stavů, které mohou vést ke vzniku osteoporózy, jako jsou revmatoidní artritida, chronické plicní choroby, chronická srdeční nedostatečnost, diabetes mellitus a zánětlivá onemocnění střeva. [9]

### 3.2.1 Riziko vzniku osteoporotické zlomeniny

Nejčastější oblasti skeletu, kde dochází k frakturám jsou obratlová těla, distální předloktí (Collesova zlomenina) a proximální část stehenní kosti. Za nejzávažnější lze považovat zlomeninu proximálního femuru. Zdroje uvádí, že do jednoho roku po zlomenině proximálního femuru umírá až 20 % pacientů. [3, 27]

Mezi rizikové faktory zvyšující pravděpodobnost výskytu osteoporotických zlomenin se řadí i hodnota body mass indexu a významným rizikovým faktorem je užívání glukokortikoidů, které patří mezi nejčastější příčinu sekundární osteoporózy. U pacientů, u nichž došlo ke vzniku osteoporózy v důsledku užívání glukokortikoidů, dochází ke zlomeninám neohledě na hodnotu hustoty kostního minerálu (BMD). [28]

Stanovení hustoty kostního minerálu patří mezi základní a pravděpodobně nejsnadnější ukazatele rizika vzniku zlomeniny u pacientů, kteří ještě žádnou osteoporotickou zlomeninu neprodělali. Cílem je identifikovat jedince se zvýšeným rizikem vzniku osteoporotických zlomenin. Důležitou informací je, že hodnoty BMD se snižují s věkem. Naměřená hodnota se porovnává s průměrnou hodnotou naměřenou u zdravých jedinců. Hodnocení je posuzováno jako standardní odchylka od průměru zdravých mladých jedinců, tzv. T-skóre. V případě normálního nálezu je hodnota snížena maximálně o 1 SD (směrodatná odchylka) od hodnoty průměrné. Kritéria pro hodnocení hustoty kostního minerálu jsou podle Světové zdravotnické organizace u osteopenie v rozmezí od 1,0 až po 2,5 a osteoporózy 2,5 a více. Z-skóre naopak porovnává výsledky s průměrnými hodnotami u osob stejného věku a pohlaví. U starších osob a dětí je proto vhodnější porovnání s hodnotou Z-skóre. Nezávisle na hodnotě BMD má však pacient s již prodělanou osteoporotickou zlomeninou zvýšenou predispozici k další zlomenině. [2]

Světová zdravotnická organizace přišla v roce 2008 s novým nástrojem k posuzování rizika zlomenin, který se nazývá FRAX (fracture risk assesment tool). Tento nástroj využívá data o hustotě kostního minerálu získaná během vyšetření spolu se záznamy o předchozích zlomeninách uvedených v anamnéze pacienta. Na základě těchto informací posoudí budoucí rizika zlomenin v horizontu následujících deseti let. Jedná se o statistické vyhodnocení rizikových faktorů pacientů a udává procentuální pravděpodobnost, s jakou pacient utrpí osteoporotickou zlomeninu. [29]

## 4 DIAGNOSTIKA OSTEOPORÓZY

Osteoporózu není jednoduché diagnostikovat kvůli její multifaktoriální povaze. Onemocnění většinou probíhá zcela bez příznaků a projeví se až zlomeninou po neadekvátním úrazu nebo může být náhodně objevena při rentgenovém vyšetření. U pacientů se mohou projevovat bolesti zad a vzorovým příznakem osteoporózy je zvýšená hrudní kyfóza a ztráta tělesné výšky. [2, 30]

Přesná diagnostika má podstatný význam v kombinaci s důrazem kladeným na zjištění potenciální míry rizika zlomenin. Zlomeniny vzniklé v důsledku osteoporózy jsou neblahým narůstajícím zdravotnickým a ekonomickým problémem. Správná a včasná diagnostika onemocnění je zásadní pro život pacienta. Nové poznatky současných studií neustále mění stávající a iniciují vývoj moderních diagnostických postupů. [2, 9]

Vývoj diferenciální diagnózy je kardinální, jelikož umožňuje rozpoznat osteoporózu od jiných onemocnění s velice podobným nálezem. Stanovení příčiny OP a rozlišení, zda se jedná o primární nebo sekundární typ je důležité pro zvolení optimální léčby, stejně tak stanovení závažnosti onemocnění a prognózy. Diagnostické vyšetření je doporučeno osobám nad 65 let a ženám po menopauze s dalším klinickým rizikovým faktorem. [30]

Základem pro diagnózu je osobní a rodinná anamnéza pacienta, fyzikální vyšetření, využití zobrazovacích metod a soubor laboratorních vyšetření. [2]

### 4.1 Klinické a fyzikální vyšetření

Určení anamnézy patří mezi nezbytnou součást klinického vyšetření. Poskytuje informace o prodělaných zlomeninách včetně rodinné anamnézy zlomenin. Podává informace o životním stylu, podle kterých lze usuzovat o dosažení maxima kostní hmoty v dospívání. Důležitá je rovněž anamnéza chorob, které jsou spojeny s rizikem vzniku OP a zlomenin, užívání léků (kortikosteroidy) a u žen taktéž gynekologická anamnéza. Nutností je zaměření na fyzikální vyšetření tělesné výšky, držení těla a kyfózy hrudní páteře. [2]

## 4.2 Zobrazovací metody

Současné klinicky dostupné diagnostické metody jsou založeny na použití rentgenového záření případně ultrazvukového vlnění a poskytují nám informaci o denzitě kostního minerálu, stanovujeme jimi anorganickou složku kostní hmoty. Je však obecně známé, že pro posouzení rizika zlomenin jsou důležité další aspekty jako mechanické a elastické vlastnosti kosti, které nám denzitometrické vyšetření neposkytne. Snížené hodnoty BMD jsou pouze jedním z mnoha rizikových faktorů přispívajících k hodnocení rizika vzniku zlomenin. [9]

### 4.2.1 Radiografické vyšetření

Rentgenový snímek neposkytuje dostatečně přesné informace o kvalitě kostí. Zřetelně jsou změny úbytku kostní hmoty až o více než 30 %, přičemž dospělý jedinec ztrácí ročně zhruba 0,5 % kostní hmoty. Přesto patří rentgenový snímek mezi základ diferenciální diagnostiky a slouží k vyloučení dalších patologických stavů a pro posouzení zlomenin obratlových těl. [9, 26]

### 4.2.2 Osteodenzitometrie

Metodou s největší preferencí pro měření kostního minerálu je jednoznačně dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (DXA), která využívá energii emitovaného rentgenového paprsku ve dvou energetických hladinách. Principem je absorpce rentgenového záření při průchodu kostní tkání a denzita je úměrná utlumenému prošlému záření. [9] Výsledky měření kostní denzity jsou vyjádřeny v  $\text{g/cm}^2$  (zjišťujeme hustotu minerálu na plochu měřené oblasti) a jedná se o poměrně neinvazivní metodu. Měřit můžeme jak určité kosti, tak je možné i celotělní měření. U pacientů se touto metodou vyšetřují bederní obratle L1-L4 projekcí-anterior-posterior, proximální femur včetně krčku, v některých případech se využívá k vyšetření distálního předloktí, žeber nebo proximálního humeru. Měří se především místa, která jsou nejčastěji ohrožena osteoporotickou zlomeninou. [9, 31]

Metoda však není vhodná jako případný screeningový nástroj pro zlepšení diagnostických výsledků z ekonomického hlediska a také kvůli dávce záření. DXA objasňuje zhruba 60–80 % změn v kostní struktuře, ale nemá vypovídající charakter o dalších mechanismech, jako jsou mikroarchitektura, geometrie kosti a její elastické vlastnosti. [31]

### **4.2.3 Trabekulární skóre kosti**

Ke zkoumání kvality kosti se využívá techniky tzv. trabekulárního skóre kosti, jenž udává hodnotu, která nepřímo koreluje s trabekulární sítí uvnitř obratlových kostí. Jedná se o analýzu šedé úrovně struktury DXA snímků. Podává do jisté míry nezávislou prediktivní hodnotu rizika zlomenin vůči BMD a ke stanovení lze použít běžné DXA snímky. Metoda využívá snímky anterior-posterior bederní páteře a vypovídá o mikroarchitektuře trabekulární kosti. Trabekulární skóre kosti může sloužit jako přidaná informační hodnota k měření BMD. [29]

### **4.2.4 Kvantitativní ultrasonometrie**

Levnější variantou vyšetření jsou ultrazvukové techniky bez dávky ionizujícího záření, které nám podávají informaci o riziku vzniku zlomenin. Výhoda metody vyšetření spočívá i v malé velikosti přístroje a v jednoduchosti a rychlosti měření. Nejčastěji jde o ultrazvukové periferní měření na patní kosti. Studie prokazují určitou schopnost kvantitativní ultrasonometrie přiblížit informaci o stavu hustoty kosti, ale i její mikroarchitektuře a elasticnosti. Metoda využívá změny rychlosti průchodu ultrazvukové vlny kostní tkání a širokopásmového oslabení ultrazvukové vlny v kosti. [9, 31]

### **4.2.5 Jednofotonová a dvoufotonová absorpciometrie**

Dalšími metodami na principu absorpce záření jsou jednofotonová absorpciometrie a dvoufotonová absorpciometrie. Při použití metody jednofotonové absorpciometrie nelze vyšetřit odděleně kost trabekulární a kortikální. Navíc je nezbytné, aby byla kost obklopena co nejmenším množstvím měkké tkáně, čemuž vyhovují pouze oblasti, jako je například předloktí. Metoda dvoufotonové absorpciometrie naopak slouží pro vyšetření kostní hmoty bederní páteře, krčku femuru a obsahu vápníku. K dispozici jsou dvě záření s různou energií, která rozdílně prostupují měkkou tkání a kostí. V tomto případě lze měřit i místa obklopená měkkou tkání. Obě tyto metody se v dnešní praxi používají spíše výjimečně. [32]

### **4.2.6 Kvantitativní výpočetní tomografie**

Tato metoda podává přesnější informace o kvalitě kosti než DXA, ale kvůli dávce záření je invazivnější a její použití je omezeno i z hlediska nákladovosti. Metoda kvantitativní výpočetní tomografie (QCT) poskytuje kvantitativní hodnoty obsahu minerálu v kostech a slouží pro zhodnocení úbytku kostní hmoty. Měření BMD metodou DXA je limitováno

přítomností degenerativních kostních změn, které oproti tomu neovlivňují výsledky kvantitativní výpočetní tomografie, což je jednou z hlavních výhod této metody. [9, 33]

Kvantitativní výpočetní tomografie funguje na principu absorpce rentgenového záření tkáněmi. Zařízení musí být kalibrováno pomocí kalibračního fantomu, denzita trabekulární kosti se poté porovnává s denzitou fantomu. Kalibrační fantomy jsou modely složené z látek podobných minerální složce kosti. Pro různá zařízení se používají odlišné kalibrační fantomy a z tohoto důvodu nelze výsledky z jednotlivých zařízení mezi sebou porovnat. [9, 33]

Trojrozměrné snímání umožňuje rozlišit kost kortikální a trabekulární, což je velkým přínosem z hlediska toho, že při osteoporóze dochází k většímu úbytku u kosti trabekulární. Hodnoty kostního minerálu jsou vztaženy na objem kosti a vyjádřeny v  $\text{g/cm}^3$ . Nejčastější měření probíhá na bederní páteři či stehenní kosti. Důležitým poznatkem je, že T-skóre získané z QCT není srovnatelné s T-skóre získané metodou DXA a musí být náležitým způsobem zkorigováno. [33]

Pro sledování léčby, nikoli však pro diagnostiku osteoporózy, může být využita metoda periferní kvantitativní výpočetní tomografie. Nejběžněji využívaná je pro hodnocení vřetenní a holenní kosti za použití nízkých radiačních dávek. [33]

#### **4.2.7 Kvantitativní magnetická rezonance**

Metoda podává informaci o nemineralizované části skeletu a dokáže analyzovat trámčitou a kortikální kost odděleně. Není považována za standardní metodu a stejně tak není indikací k zahájení léčby. Výhodou je absence ionizujícího záření a její využití je vhodné pro vyšetření distálního radia, femuru či patní kosti. [2, 9]

#### **4.2.8 Histomorfometrie**

Kostní biopsie s histomorfometrickou analýzou je invazivní metoda a její indikace musí být dostatečně uvážena. Většinou se jedná o biopsii kortikální i trabekulární kosti z hřebene nebo lopaty kosti kyčelní a umožňuje velice specifickou diagnostiku. Podává informaci o kostním obratu včetně mikroarchitektury a poměru mezi mineralizovanou a nemineralizovanou kostní matrix. Údaje z histomorfometrického stanovení vypovídají o aktivitě kostního obratu v malé části vzorku odebraného biopsií, míra kostního obratu může být však různá v jiných částech těla. Oproti tomu markery kostního obratu, které jsou zmíněny dále, podávají informaci o celotělové aktivitě BMU. [2, 4]

### 4.3 Laboratorní vyšetření

Biochemické vyšetření slouží hlavně k posouzení stavu kostí a metabolismu minerálů v těle. Cílem je získat obraz o odbourávání a novotvorbě kosti. Indikace vyšetření je vhodná u všech osob s potvrzeným snížením kostní hmoty a je žádoucí je provést spolu s vyšetřením markerů kostního metabolismu. [34]

Laboratorní vyšetření může pomoci k objasnění příčin vzniku sekundární osteoporózy. Jeho základem je vyšetření krevního obrazu, jaterní testy spolu s ALP, vyšetření celkového sérového vápníku a fosfátů, sérový kreatinin a odhadovaná rychlost glomerulární filtrace, jejíž hodnoty jsou užitečné pro zjištění stavu ledvin, a které mohou mít vliv na zdraví kosti. Dále je indikováno vyšetření 25-hydroxy-vitaminu D v krevním séru. [23, 34]

Důležitou součástí laboratorního vyšetření je stanovení hladin kostních markerů, které popisují kostní metabolickou aktivitu. Markery kostního metabolismu představují biochemické produkty, které jsou uvolňovány při procesu kostní remodelace. Jejich příslušné změny odrážejí dynamický proces v metabolismu kostí a poskytují užitečné informace o normálních a patologických procesech v kostních buňkách. U žen po menopauze jsou markery významně vyšší, což vypovídá o zrychleném kostním obratu z důvodu např. nedostatku estrogenu. Abnormálně vysoké hladiny markerů kostního metabolismu mohou být zapříčiněny tyreotoxikózou nebo hyperparatyreózou. Hodnoty koncentrací markerů kostního obratu mohou svědčit o celotělovém úbytku kostní hmoty a jsou rovněž důležité pro monitorování léčby. Nevypovídají však o množství kostního minerálu a neslouží ani k diagnostice. Změny kostních markerů mohou být podmíněny i onemocněním či vybranou léčbou. [35]

V porovnání se zobrazovacími metodami je jejich stanovení bezpečné a neinvazivní a probíhá buď z krve nebo z moči. Interpretace hodnot je poměrně složitá a velký důraz je kladen na správnost preanalytické fáze.

Podle fáze kostní remodelace lze markery rozdělit na markery kostní novotvorby, které podávají informaci o syntéze bílkovin kostní matrix, naopak markery kostní resorpce vypovídající o degradaci těchto bílkovin. [2]

Za referenční marker osteoresorpce byl určen Mezinárodní nadací pro osteoporózu C-terminální telopeptid kolagenu typu I (CTX) a jako referenční marker kostní novotvorby byl vybrán propeptid prokolagenu typu I (P1NP). [4]



### **4.3.1 Markery kostní novotvorby**

Produktem osteoblastů jsou markery specifické pro tvorbu kostí a jejich hladiny se většinou stanovují v krevním séru, případně krevní plazmě. K nejdůležitějším patří celková ALP a její kostní izoenzym alkalická fosfatáza především z důvodu tkáňové specifity. Mezi další markery kostní novotvorby patří osteokalcin, již zmíněný P1NP, anebo C-terminální propeptid prokolagenu typu I (P1CP). [36]

#### **4.3.1.1 Osteokalcin**

Osteokalcin je malý nekolagenní polypeptid složený z 49 aminokyselin a obsahující zbytky kyseliny gama-glutamové. Jeho syntéza probíhá v osteoblastech a chondrocytech a lze ho klasifikovat jako hlavní nekolagenní proteinem kostní matrix. Osteokalcin je zodpovědný za vazbu vápníku v kostní tkáni. Jelikož je jeho produkce dependentní na vitamínu K, má tedy zároveň vypovídající hodnotu o stavu tohoto vitamínu v organismu. Osteokalcin svým hormonálním účinkem stimuluje produkci inzulinu a jeho nízká hladina je spojována s inzulinovou rezistencí. Má vysokou specifitu ve vazbě na kostní tkáň, ale stanovení jeho koncentrace je omezené vzhledem k jeho nestabilitě. Nevýhodou je krátký biologický poločas v kosti a jeho malá molekula je snadno vyloučena ledvinami. [36,37]

#### **4.3.1.2 Celková alkalická fosfatáza**

Enzym alkalická fosfatáza patří mezi první z objevených kostních markerů. Největší podíl ALP je produkován játry a kostmi. Jaterní a kostní izoformu je od sebe těžké odlišit kvůli jejich rozdílu pouze v posttranslační glykosylaci. Stanovení celkové ALP je často součástí rutinních rozborů krve. Neobvyklé koncentrace při stanovení naznačují problémy s játry nebo kostmi. Stanovení aktivity celkové ALP lze využít k signalizaci osteoporózy u mužů v případech, kdy zjištěná hodnota ALP převyšuje 129 U/l. [4, 38]

#### **4.3.1.3 Kostní ALP**

Kostní ALP je membránově vázaný tetramerický enzym nacházející se v membráně osteoblastů, kde hydrolyzuje difosfát na anorganický fosfát, který poté tvoří společně s vápníkem a hořčíkem hydroxyapatit [4]. Známo je několik izoform ALP, kromě kostní je to také jaterní, střevní a placentární. Kostní izoenzym je narušitelný od jaterního termolabilní. Stanovuje se za pomoci vysoce účinné kapalinové chromatografie či enzymatické imunoanalýzy. [38] Stanovení celkové i kostní ALP slouží pro potřeby sledování výsledků léčby. [4]

#### **4.3.1.4 N-terminální propeptid prokolagenu typu I a C-terminální propeptid prokolagenu typu II**

N-terminální propeptid prokolagenu typu I a C-terminální propeptid prokolagenu typu I jsou propeptidy vznikající při posttranslačním štěpení molekuly prokolagenu typu I, který je syntetizován osteoblasty a fibroblasty. Specifické proteázy odštěpují na C a N konci propeptidy, které jsou dále uvolněny do krevního oběhu a jejich detekce je možná v séru. Syntéza kolagenu typu I probíhá také v kůži a šlachách, a to znamená že markery nejsou zcela specifické pro kosti. [4] PINP je preferovaný pro klinické využití, přičemž jeho hladiny se v průběhu anabolické i antiresorpční léčby mění, a proto je vhodným markerem pro sledování účinku léčebné terapie. Výhodou také je, že na něj mají minimální vliv cirkadiánní rytmy a jeho koncentrace v těle není závislá na funkci ledvin. [38]

#### **4.3.2 Markery kostní resorpce**

Markery kostní resorpce se vylučují během osteoklastické aktivity a patří mezi ně produkty rozkladu kolagenu katepsinem K – pyridinolin, deoxypyridinolin a C a N telopeptidy.

##### **4.3.2.1 C terminální telopeptid kolagenu typu I**

C terminální telopeptid kolagenu typu I je významný marker osteoresorpce, využívaný pro sledování funkčnosti terapie. CTX je produktem degradace kolagenu typu I, zprostředkované enzymem katepsinem K. Tento marker se přirozeně vyskytuje ve dvou izomerizovaných formách alfa a beta. Beta forma vzniká během stárnutí kosti a lze ji stanovit v krvi jako CTX Beta-CrossLaps. Vliv na stanovení má cirkadiánní variace a příjem potravy, proto se doporučuje odebírat vzorek ráno po předchozím nočním půstu. [38]

##### **4.3.2.2 N-terminální telopeptid kolagenu typu I**

Jedná se o telopeptid sloužící k hodnocení rizika fraktur u žen po menopauze. Stanovení probíhá metodou ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) v moči. Jeho stanovení v moči je praktické, protože na něj nemá vliv příjem potravy. Oba výše zmíněné markery jsou v séru rozloženy na menší fragmenty typu pyridinolin, deoxypyridinolin a hydroxyprolin, které jsou detekovatelné v moči. [36]

#### **4.3.2.3 Tartrát rezistentní kyselá fosfatáza 5b**

Syntéza tartarát rezistentní kyselé fosfatázy probíhá v kostech, ale také slezině a v plicích. Izoforma 5b je exprimována v osteoklastech a štěpí kolagen typu I na fragmenty během resorpce kosti. Tartrát rezistentní kyselá fosfatáza 5b je metabolizována v játrech a poté vylučována močí. V séru je možná její detekce imunotesty a výhodou tedy je, že hodnoty nejsou ovlivněny příjmem potravy. [4, 36]

#### **4.3.2.4 Hydroxyprolin**

Hydroxyprolin je aminokyselina odvozená od posttranslační hydroxylace prolinu. Během degradace kolagenních fibril se uvolní až 90 % hydroxyprolinu a poté se metabolizuje v játrech. U žen trpících postmenopauzální osteoporózou je prokazatelně zvýšená jeho hladina v moči. Hydroxyprolin je považován za nespecifický marker kostní resorpce nedostačující pro hodnocení osteoporózy, a proto je nahrazován citlivějšími biomarkery. [36]

#### **4.3.2.5 Hydroxylysin**

Jedná se o aminokyselinu odvozenou od posttranslační hydroxylové modifikace lysinu. Vyskytuje se ve dvou formách jako galaktosylhydroxylysin a glukosyl-galaktosylhydroxylysin. Obě formy jsou uvolněny do oběhu během degradace kolagenu. První zmíněná forma je jako marker pro kostní resorpci více specifická a lze ji stanovit kapalinovou chromatografií. [36]

#### **4.3.2.6 Deoxypyridinolin**

Tento marker tvoří můstky mezi kolagenními vlákny typu I. Většina deoxypyridinolinu se vyskytuje v kosti nebo dentinu, a proto je tento marker považován za specifický pro resorpci kosti. Jeho stanovení v moči s sebou přináší výhody, vzhledem ke snadnému odběru může být využíván pro časté opakované stanovení a také u dětí. [4, 36]

#### **4.3.2.7 Pyridinolin**

Pyridinolin, stejně jako výše zmíněný deoxypyridinolin, je spojovacím prostředkem kolagenních vláken. Pyridinolin i deoxypyridinolin jsou oba produkty degradace kolagenu. Pyridinolin se nachází kromě kostní tkáně v tkáni chrupavčité, vazivové a krevních cévách. Ve srovnání s deoxypyridinolinem je hodnocen jako nespecifický marker kostní resorpce. [4, 36]

Hledání citlivých markerů je důležité zejména z hlediska, že většina pacientů nesplňuje kritéria diagnostiky osteoporózy podle BMD a OP je často diagnostikovaná až po první nízkotraumatické zlomenině. Kombinace měření hustoty kostního minerálu spolu s kostními biomarkery vykazuje slibný potenciál pro včasné zachycení nemoci. Brzká diagnostika je základem pro určení léčby a zabezpečení účinnějších preventivních opatření. [39]

Využívané markery kostní tvorby a resorpce však podléhají několika omezením. Zásadním problémem je, že jejich specifita není dostatečná pro kostní tkáň, protože kolagen typu I je široce zastoupen také v jiných částech organismu. Starší lidé postižení OP trpí velmi často dalšími onemocněními např. jater či ledvin, a proto má specifita markeru klíčovou roli. S přístupem, jak překonat tyto limity přicházejí stále nové studie. Studie přináší řadu doposud neobjevených poznatků a zaměřují se na identifikaci více specifických markerů. [39]

### **4.3.3 Nově zkoumané markery**

Využití markerů pro diagnostiku osteoporózy zatím nepřineslo velký úspěch a markery se nadále využívají pro sledování průběhu léčby. Stále se hledají nové alternativy markerů, které by znamenaly pokrok v moderní diagnostice.

#### **4.3.3.1 MikroRNA**

MikroRNA (miRNA) jsou krátké, nekódující, jednovláknové RNA. Patří mezi významné regulátory genové exprese na posttranskripční úrovni a plní důležitou roli kontroly procesů v organismu. MiRNA se váží na mRNA a její degradaci zabraňují přepisu do molekuly bílkoviny a tím negativně regulují genovou expresi. Pravděpodobně ovlivňují kostní homeostázu a přestavbu kostí prostřednictvím změny genové exprese v kostních buňkách. MiRNA nacházíme nejpočetněji v buňkách, kde regulují genovou expresi, ale i v extracelulárních váčcích nebo ve vazbách na specifické proteiny, což umožňuje jejich detekci v krevním séru. Svou malou velikostí (21–23 nukleotidů) a specifickou strukturou si zajišťují odolnost vůči enzymům RNáz v krevním oběhu. Vhodná metoda pro stanovení cirkulujících miRNA je kvantitativní polymerázová řetězová reakce (PCR) v reálném čase. Díky své dostatečné specifitě a stabilitě představují potenciálně slibný biomarker pro diagnostiku a prognózu řady onemocnění včetně osteoporózy. [40]

Ve studii z roku 2014 byly zkoumány hladiny miRNA-21, miRNA-133a a miRNA-146a v krevní plazmě u postmenopauzálních žen a její výsledky přinesly poznatky o změně

hladin miRNA u pacientů s OP a osteopenií. Jako potenciální biomarker pro postmenopauzální OP bylo navrženo použití miRNA-21 a miRNA-133a, jejichž hodnoty korelují se zjištěnou úrovní BMD. [41]

#### **4.3.3.2 Periostin**

Klinická studie naznačují, že dalším potenciálním markerem kostní formace při osteoporóze by mohl být sérový periostin. Jedná se o strukturní protein kostní matrix, který je bohatě exprimován kromě kostí i řadou dalších tkání. Marker je exprimován tkáněmi během mechanického namáhání, kromě periostálního povrchu kosti ho exprimují další tkáně bohaté na kolagen, jako jsou třeba šlachy nebo srdeční chlopně. Jeho snížené sérové hladiny s velkou pravděpodobností predikují vznik non-vertebrální fraktury u postmenopauzálních žen, a to nezávisle na hodnotách BMD. [42]

Periostin se vyskytuje přednostně v kortikální kosti a periostální tkáni a jeho lokalizace naznačuje možnou výpovědní hodnotu o stavu periostálního metabolismu. Jeho signální molekula obsahuje buněčné membránové receptory, integriny a skrz Wnt signální dráhu stimuluje tvorbu kostí. Zmíněná Wnt signalizace je glykoproteinová dráha, řídící genovou expresi v řadě buněk. Svým vlivem v organismu reguluje obrovskou škálu procesů včetně buněčné proliferace a diferenciaci, buněčné polarity, a dokonce ovlivňuje homeostázu tkání. Narušení Wnt signalizace v průběhu vývoje embrya, může vést k nejrůznějším defektům a v pozdější fázi vývoje způsobuje závažné choroby. Nejlépe zmapovanou Wnt cestou je kanonická Wnt signalizace, která využívá  $\beta$  katenin ke zprostředkování signálů. [43, 44]

Mezi další důležité funkce periostinu patří jeho vliv na zpevnění kostí zvýšením zesíťování kolagenu prostřednictvím zvýšené aktivity lysyl oxidáz a pravděpodobný vliv na inhibici exprese sklerostinu. Periostin lze detekovat z periferní krve metodou ELISA. Periostin ovlivňuje v kostech nábor progenitorových buněk a podporuje tak regeneraci kostní tkáně. [45]

#### **4.3.3.3 Katepsiny**

Katepsin K je lysozomální enzym exprimovaný osteoklasty a jeho úlohou je degradace kostního kolagenu při osteoresorpci. Aktivita enzymu je optimální při nízkém pH. Role katepsinu K jako potenciálního biomarkeru kostní resorpce je však nejasná. Důvodem je

doposud nepotvrzené propojení sérových hladin katepsinu K s BMD nebo s markery kostního obratu. [46]

O poznání perspektivnější marker by mohl představovat katepsin Z. Katepsin Z je dalším lysozomálním enzymem ze skupiny proteáz a je produkován jak osteoblasty, tak osteoklasty. Marker je bohatě exprimován v buňkách imunitního systému, zejména v T-lymfocytech a monocytech, jakožto prekurzorech osteoklastů. V nedávno publikované studii bylo prokázáno, že hladiny mRNA katepsinu Z v mononukleárních buňkách jsou významně spojeny s nízkou BMD, výskytem zlomenin a osteoporózou. Exprese genu katepsinu Z je závislá na receptoru estrogenů a změny v expresi genu katepsinu Z se pojí s nízkými hladinami estrogenů. Jako metodu stanovení hladiny mRNA katepsinu Z lze používat metodu kvantitativní polymerázové řetězové reakce v reálném čase. [47]

## 5 LÉČBA OSTEOPORÓZY

Osteoporóza je velice závažné a v populaci stále častější onemocnění, způsobující nemalé množství fraktur. Podstatou léčby je udržet množství společně s kvalitou kostní hmoty na dobré úrovni a touto cestou snížit riziko zlomenin.

Způsob léčení nemoci lze rozdělit do dvou kategorií, na farmakologickou a nefarmakologickou léčbu. O nefarmakologické léčbě lze uvažovat jako o prevenci OP, která je důležitým prvkem léčby. Základem prevence je správná výživa, adekvátní pro tvorbu kostí a zdravý životní styl. Velice důležitá je dostatečná fyzická aktivita, která má pozitivní vliv na tvorbu kostní tkáně v dospívání a v dospělosti následně přispívá k udržení kostní hmoty. Farmakologické léčebné přípravky proti OP můžeme členit podle jejich působení na kost na antiosteoresorpční a osteoanabolické. Antiosteoresorpční léky brání resorpci kosti a osteoanabolické léky naopak podporují kostní tvorbu a jejich medikace se doporučuje u pacientů s těžkou OP. [48]

### 5.1 Antiosteoresorpční léčba

Látky potlačující osteoresorpci jsou stále nejčastěji používanými prostředky pro léčbu OP. Pomocí různých mechanismů potlačují odbourávání kostí, které jinak zajišťují osteoklasty. Nicméně antiosteoresorpční léčba má na kosti dvojí účinek vzhledem k vzájemně propojené funkci osteoblastů a osteoklastů. [23]

#### 5.1.1 Vápník a Vitamín D

Rovnováha vápníku a vitamínu D v těle je považována za základní předpoklad podmiňující správnou funkci metabolismu kostí a zároveň se jedná o účinnou prevenci OP.

Vápník tvoří podstatnou část hydroxyapatitu, který dodává kosti mechanickou odolnost a pevnost, z čehož lze jednoduše usoudit, že vápník je, co se týče jeho funkce v lidském těle, nepostradatelný pro zdravé kosti. Některé studie však rovněž zdůrazňují riziko suplementace vápníku ve spojení s nežádoucími kardiovaskulárními účinky a tvorbou ledvinových kamenů. Kvůli možnému riziku by suplementace neměla probíhat u pacientů s normální hladinou vápníku nebo v případě zvýšeného příjmu vápníku z potravy. [49]

Správnou střevní absorpci vápníku poté zajišťuje adekvátní hladina vitamínu D. Vitamín D je lipofilní vitamín, který plní důležitou roli v prevenci pádů tím, že při dostatečné úrovni suplementace zvyšuje svalovou sílu. [50]

### **5.1.2 Hormonální substituční terapie**

Hormonální substituční terapie se využívá u žen po menopauze a jejím cílem je nahradit deficit hormonů (estrogenů) v organismu způsobený menopauzou. Studie prokázaly pozitivní vliv hormonální substituční terapie na zvýšení hustoty kostní tkáně a zároveň snížení rizika vzniku fraktur u postmenopauzálních žen. Hormonální terapie navíc potlačuje nebo alespoň zmírňuje příznaky menopauzy. [51]

Zamezit vzniku OP zlomenin je prioritou každé léčby. Příznaky nastávající menopauzy, nízké hodnoty BMD u postmenopauzální žen a rizikové faktory OP jsou klíčovými podněty pro zahájení hormonální substituční terapie. Léčba vhodná pro prevenci OP zlomenin je doporučena ženám před 60. rokem života, případně v období do 10 let po menopauze. Studie prokázaly účinnost léčby v rámci snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin až o 30 %. [51, 52]

U hormonální substituční terapie byl mimo jiné prokázán významný účinek v závislosti na způsobu dávkování, době používání léčby a způsobu podávání. Studie navíc zdůrazňují bezpečnější působení léčebných přípravků, které jsou podávány transdermálním způsobem, oproti perorálně užívaným přípravkům. Účinky hormonální substituční terapie jsou ekvivalentní k účinkům bisfosfonátů. Pokud je nutné přerušit hormonální léčbu, doporučuje se ženám se zvýšeným rizikem zlomenin pokračovat v osteoresorpční léčbě například bisfosfonáty nebo denosumabem. [53]

#### **5.1.2.1 Estrogeny**

Biologické účinky estrogenů jsou zprostředkovány jejich vazbou na estrogenové receptory (ER)  $\alpha$  a  $\beta$ , které jsou hojně zastoupeny v celém těle. V kostech jsou dominantní estrogenové receptory  $\beta$ . Estrogeny potlačují svým působením syntézu cytokinů, které vyvolávají apoptózu osteoblastů a naopak inhibují apoptózu osteoklastů. [54]

#### **5.1.3 Selektivní modulátory estrogenových receptorů**

Selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM) jsou látky neobsahující steroidní strukturu estrogenů, ale přesto jsou schopné reagovat s ER. Mechanismus účinku



SERM závisí na jejich odlišném působení na cílovou tkáň, kde působí buď jako agonista nebo antagonist. Receptor pro estrogen má dvě podjednotky  $\alpha$  a  $\beta$  a SERM reagují podle jejich specifity s jednou z nich. SERM působí svým agonistickým účinkem na ER  $\beta$ , čímž ovlivňuje kostní homeostázu a snižuje aktivitu osteoklastů a resorpci kosti. Příkladem takového působení je přípravek Raloxifen, který má zároveň antagonistický účinek na prsní žlázy. [55]

Raloxifen patří mezi první schválený SERM pro prevenci a léčbu OP. Svým účinkem snižuje kostní obrat a navyšuje BMD, což koreluje se snížením rizika vertebrálních zlomenin. [52] Raloxifen v porovnání s léčbou estrogeny zvyšuje hustotu kostního minerálu a snižuje riziko obratlových zlomenin, ale svým vlivem nepůsobí na snížení rizika neobratlových zlomenin. Možné nežádoucí účinky preparátu zahrnují tromboembolickou žilní nemoc a cévní mozkovou příhodu. [53]

#### **5.1.4 Tibolon**

Tento lék řadíme do skupiny selektivních regulátorů tkáňové estrogenní aktivity. Svoji strukturou je syntetickým analogem progestinu, a díky selektivním tkáňovým účinkům interaguje s estrogenovými receptory. ER se vyskytují na všech typech kostních buněk. Osteoblasty exprimují oba estrogenní receptory. ER  $\alpha$  převládají v kortikální kosti a ER  $\beta$  převládají v kosti trabekulární. Tibolon metabolizuje v játrech, a právě jeho aktivní metabolity (3 $\alpha$  a 3 $\beta$  hydroxytibolon) se vážou na ER  $\alpha$  a mají specifický vliv na cílovou kostní tkáň. Tibolon působí agonisticky na kost, ale současně podstatně neovlivňuje endometrium. [23, 54]

Jeho účinky na kost jsou u postmenopauzálních žen vyšší v porovnání s raloxifenem. Výhoda v léčbě tibolonem kromě toho spočívá i v potlačení některých obtíží spojených s klimakterickými změnami u pacientek. [54]

#### **5.1.5 Bisfosfonáty**

Bisfosfonáty jsou analogy endogenního anorganického pyrofosfátu (inhibitor kostní mineralizace) se stejnou chemickou strukturou lišící se pouze v postranním řetězci. Tato odlišnost vypovídá o rozdílech v jejich farmakologickém působení na kosti. Můžeme je rozdělit na bisfosfonáty, které ve svém složení obsahují dusík (aminobisfosfonáty) a bisfosfonáty bez složky dusíku. [23, 56]

Bisfosfonáty jsou stále široce používány a řadíme je mezi přední léčebné prostředky při léčbě osteoporózy, přesto se stále hledají slibnější terapeutické prostředky pro léčbu OP.

Skupina těchto léčebných prostředků je charakterizovaná silnou afinitou ke kostnímu hydroxyapatitu a dlouhým poločasem navázání v kosti. Bisfosfonáty jsou navázány na kost řádově po dobu několika let a v menší míře nadále vykazují farmakologický účinek v porovnání s jinými druhy antiresorpčních léčiv, které po vysazení přestávají plnit svoji funkci. [56]

Mechanismus účinku působení aminobisfosfonátů na zamezení osteoklastické resorpce spočívá v inhibičním působení na enzym farnesyl-pyrofosfátu a tím navozují apoptózu osteoklastů. Inhibice resorpce kosti u aminobisfosfonátů potom roste v pořadí alendronát, ibandronát, risedronát, zoledronát. Naproti tomu nedusíkaté Bisfosfonáty produkují toxické analogy ATP, které způsobují apoptózu osteoklastů. [56]

Perorální podání bisfosfonátů může mít nepříznivý vliv na gastrointestinální trakt, a proto léčba není doporučena pacientům, kteří trpí poruchami gastrointestinálního traktu. Po podání bisfosfonátů, ať už perorálním nebo intravenózním se látka rychle váže na kost a zbytek, asi 50 % přijatého množství, je v nezměněném stavu vyloučen ledvinami. [56]

#### **5.1.5.1 Aminobisfosfonáty**

Mezi běžně užívané aminobisfosfonáty řadíme alendronát, ibandronát, risedronát a zoledronát.

Alendronát je dávkován v týdenních intervalech formou tablet. Jeho vysoká afinita ke kosti způsobuje i silnější inhibiční vliv na kostní remodelaci v porovnání s risedronátem, avšak jejich vliv na snížení rizika zlomenin je srovnatelný. Ibandronát má nižší stupeň afinity ke kosti a je užíván perorálně jednou měsíčně v podobě tablet, případně jednou za tři měsíce intravenózně. Intermitentní dávkování spolu s nižší afinitou ibandronátu ke kosti nezpůsobuje trvalé potlačení kostního obratu. Zoledronát má silný antiresorpční účinek a vysokou afinitu ke kosti. [23]

Ve srovnání s alendronátem vykazuje rychlejší potlačení kostního obratu, a naopak inhibiční působení na novotvorbu je menší díky ročnímu dávkování. Podle dostupných údajů působí účinky jedné dávky zoledronátu nejméně dva roky od data aplikace. Užívání po dobu alespoň tří let vedlo k poklesu markerů kostního obratu v intervalu od 30 do 60 %. V porovnání s ostatními bisfosfonáty má tedy zoledronát výraznější vliv na snížení rizika zlomenin. [57]

### **5.1.6 Denosumab**

Denosumab je lidská monoklonální protilátka, která svou specifickou vazbou na RANKL inhibuje osteoklastickou resorpci kosti. Byl prokázán léčebný účinek této osteoresorpční látky, a to primárně na kortikální kost. Bylo zjištěno, že počáteční stav mikroarchitektury kostí (především trabekuly) má vliv na výskyt zlomenin u pacientů léčených denosumabem. [58]

Léčebný přípravek má rychlý nástup účinků, které i velice rychle po vysazení léčby odeznívají. Monoklonální protilátka je získána pomocí technologie rekombinantní DNA a jeho aplikace je subkutánní. Je známo, že mechanismus působení osteoblastů a osteoklastů je úzce spřažen a při inhibici funkce osteoklastů je utlumena zároveň i kostní novotvorba. Marker osteoresorpce CTX jako ukazatel degradace kolagenu, vykazuje sníženou hladinu přibližně za 3 dny od podání léčebného prostředku. [59]

### **5.1.7 Kalcitonin**

Kalcitonin představuje kalciotropní hormon s fyziologickou funkcí řízení hladiny vápníku. Svými účinky je protikladem k parathormonu. Jeho syntéza se zvyšuje úměrně se zvýšenou hladinou vápníku v krvi, kterou posléze reguluje ukládáním vápníku do kostní tkáně. [60]

Účinky kalcitoninu jsou zprostředkovány jeho receptorem. Po navázání kalcitoninu na receptory na osteoklastech je inhibována jejich aktivita. Lososí kalcitonin, jako antiosteoresorpční lék, vykazuje až padesátkrát větší účinek než lidský kalcitonin. Studie předpokládá, že kalcitonin má odlišnou funkci v organismu, kde se vyskytuje přirozeně a odlišnou farmakologickou funkci. Na základě toho, že pacienti po odstranění štítné žlázy netrpí předpokládanou osteoporózou, se vyskytly určité pochybnosti o hlavním účinku kalcitoninu. K tomuto závěru vedl i další experiment na myších, které postrádaly gen kódující kalcitonin a disponovaly dvojnásobně rychlejší novotvorbou než kostní resorpcí. Tato studie naznačuje, že fyziologickou funkcí kalcitoninu by mohlo být i omezení aktivity osteoblastů. [60]

### **5.1.8 Stroncium ranelát**

Mechanismus účinku stroncium ranelátu není v porovnání s jinými léčebnými přípravky zcela objasněn. Usuzuje se, že s největší pravděpodobností působí na kost dvojnásobným účinkem a to tak, že inhibuje resorpci a zároveň stimuluje tvorbu nové kosti. Stroncium

anelát obsahuje dva atomy stabilního stroncia v kombinaci s organickou kyselinou ranelovou. Stroncium se chová v těle podobně jako vápník, jeho vstřebávání probíhá ve střevech a je vylučován ledvinami. Stroncium se v lidském těle přirozeně vyskytuje jako součást kostní tkáně. Při užívání přípravku se atomy stroncia inkorporují do povrchu krystalů hydroxyapatitu, případně mohou některé atomy stroncia nahradit atomy vápníku a vázat se v kostře po dobu až několika let. [61]

Stroncium působí jako agonista receptoru extracelulárního vápníku (calcium-sensing receptor) a tímto mechanismem pravděpodobně stimuluje tvorbu osteoblastů. Calcium-sensing receptor se nachází v různých tkáních v těle a jeho funkcí je udržování hladiny extracelulárního vápníku. Stimulace receptoru vede ke snížení hladiny parathormonu a vápníku v krvi. [62]

## **5.2 Osteoanabolická léčba**

Pokud není osteoporóza včas zachycena a k jejímu odhalení dojde až v pokročilém stádiu nemoci, kdy již nepostačuje antiosteoresorpční léčba je přikročeno k léčbě anabolické, která zůstává prozatím finančně velmi náročnou léčbou. Anabolické látky jsou vysoce účinné pro zlepšení kvality a mikroarchitektury kostní tkáně a snížení výskytu zlomenin. Využití anabolické léčby je většinou časově omezeno a po vysazení léčby je nutné pokračovat v antiosteoresorpční variantě medikace pro zachování nově vzniklé kostní hmoty. [63]

### **5.2.1 Parathormon a parathormonu podobný protein**

Parathormonu podobný protein (PTHrP) je protein složený z 34 aminokyselin, který je produkován řadou buněk a jeho receptory (společně s parathormonem) se nachází na osteoblastech. Oba uvedené proteiny stimulují kostní resorpci prostřednictvím cesty OPG/RANKL/RANK. Parathormon snižuje expresi OPG a paralelně k tomu zvyšuje expresi RANKL. Účinky parathormonu jsou rozdílné podle způsobu jeho podání. Parathormon podávaný v pulzech, po malých dávkách, má pozitivní vliv na osteoblasty, které zajišťují tvorbu kostí. Účinek parathormonu na osteoklasty je značně menší. Uvedený způsob podání podporuje kostní remodelaci a kostní novotvorba výrazně převažuje nad kostní resorpcí. [48, 64]

Důvod rozdílného působení při kontinuální a intermitentní expozici parathormonu není dosud zcela objasněn. [48]

## 5.2.2 Teriparatid a abaloparatid

Teriparatid je fragment parathormonu, obsahující sekvenci prvních 34 aminokyselin od N terminálního konce parathormonu. Abaloparatid je syntetickým analogem PTHrP, pouze s rozdílem v aminokyselinách 23-34, který zajišťuje větší stabilitu a anaboličnou aktivitu.

Při rozhodování o osteoanaboličké léčbě musí být vyloučena sekundární OP a u pacienta by mělo být provedeno laboratorní vyšetření sérového vápníku, albuminu, fosforu, kreatininu, ALP a 25-hydroxyvitaminu D. S ohledem na roli parathormonu v homeostáze vápníku není léčba vhodná pro pacienty s hyperkalcemickými poruchami. [48]

Použití léčebných přípravků je stanoveno na maximálně dva roky, kvůli teoretickému riziku vývoje osteosarkomu, jenž vyplývá z poznatků z dříve publikované klinické studie na hlodavcích. [48]

## 5.2.3 Romosozumab

Romosozumab je humanizovaná, monoklonální protilátka, která se váže na sklerostin a inhibuje jeho funkci. Za produkci sklerostinu odpovídají primárně osteocyty. Gen kódující glykoprotein sklerostin se nazývá SOST a je lokalizován na chromozomu 17q21. Sklerostin je klíčový v negativní regulaci tvorby kostní hmoty, jelikož působí jako inhibitor kanonické signální dráhy Wnt. Porozumění mechanismu sklerostinu vedlo k zaměření pozornosti vědecké obce na potenciální antisklerostinovou terapii pro pacienty s OP. [65]

Romosozumab je nedávno schválený přípravek pro léčbu postmenopauzálních žen s těžkou OP (vysokým rizikem vzniku zlomenin). Jeho účinek spočívá ve vazbě a inhibici aktivity sklerostinu. Na kost působí dvojitým účinkem, a to tak, že potlačuje resorpci a zároveň zvyšuje tvorbu nové kostní hmoty. Lék je aplikován podkožně po dobu jednoho roku a je podáván v měsíčních dávkách. Z klinických studií vyplývají důkazy o pozitivním vlivu přípravku na zvýšení BMD páteře a kyčlí. Po ukončení léčby romosozumabem je doporučeno přejít na antiosteoresorpční léčbu, aby se zamezilo případné ztrátě nově vzniklé kostní hmoty. K indikaci léčby patří rovněž zvážení možných vedlejších kardiovaskulárních účinků léku. [65]

Ve studiích byl porovnán účinek teriparatidu s romosozumabem s výsledkem významně většího nárůstu BMD u pacientů léčených romosozumabem, a proto se jeho léčbě přisuzuje obrovský potenciál. [66]

## **5.3 Potenciální možnosti léčby**

Hlavním údělem moderní terapie je zajistit nové léčebné prostředky, které budou působit odděleně na kostní novotvorbu a kostní resorpci. Současné studie přicházejí stále s bližšími informacemi, které nám dovolují hlouběji porozumět procesům v kostech, a tím přinášejí i potenciálně nové možnosti léčby OP.

### **5.3.1 Inhibitor katepsinu K**

Osteoklasty se vážou na kostní matrix, kde vytvoří izolované prostředí pro uvolnění kyselin a enzymu Katepsinu K, za jejichž pomoci účinně degradují kolagen typu I. Katepsin K je vysoce exprimovaný v osteoklastech, patří však mezi nespecifické enzymy, mimo kosti se nachází v dalších orgánech v těle jako jsou srdce, játra, plíce a kůže. Inhibicí enzymu dochází ke snížení kostní resorpce. V porovnání s jinými antiresorpčními prostředky, které inhibují resorpci a zároveň redukuje i kostní tvorbu prokazuje inhibitor katepsinu K minimální účinky na inhibici kostní tvorby. Léčebný přípravek Odanacatib je inhibitor katepsinu K, který je více specifický pro osteoklasty. Odanacatib zabraňuje osteoklastům degradovat kolagen, ale jejich množství se nemění. Účinky Odanacatibu vedly sice ke snížení zlomenin, lék byl však stažen z procesu kvůli jeho korelaci se zvýšeným rizikem cévních mozkových příhod. Nicméně inhibitory katepsinu K zůstávají zajímavým cílem pro možnou budoucí léčbu OP. [67]

### **5.3.2 Inhibitor chloridového kanálu 7**

Chloridové ionty plní nezaměnitelnou funkci v kostní homeostáze a podílejí se na specifické funkci osteoklastů během kostní resorpce. Bylo prokázáno, že přítomnost CIC-7 je nezbytná pro osteoresorpci a přispívá k okyselení resorpční dutiny (Howshipovy lakuny). Deficit nebo nesprávná funkce inhibitoru může vést k nadměrné tvorbě kostní hmoty, tímto způsobené onemocnění je známé pod pojmem osteopetróza. Podstatnou informací je, že CIC-7 má vliv pouze na osteoresorpci a neomezuje novotvorbu. Účinky CIC-7 mohou být v budoucnu využity jako potenciální prevence nebo při léčbě OP. [68]

### 5.3.3 Glukagonu podobný peptid 1 a 2

Glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) a glukagonu podobný peptid 2 (GLP-2) jsou střevní peptidy produkované v gastrointestinálním traktu. Je zřejmé, že na proces kostní remodelace má nemalý vliv příjem potravy. Remodelační cyklus nejintenzivněji (v rámci resorpce kosti) postupuje v průběhu noci, během lačnění, kdy se taktéž zvyšují hladiny markeru kostní remodelace, které se naopak během dne zase snižují. Experimentální studie na hlodavcích zkoumaly účinek střevních peptidů na kost a bylo zjištěno, že GLP-1 snižuje kostní resorpci a podporuje tvorbu kostí. Léky používané při léčbě diabetes mellitus jsou svým složením založeny na těchto peptidech a při léčbě diabetických pacientů bylo pozorováno snížení rizika zlomenin kostí. Stále je ale zapotřebí, provést další studie, pro kompletní objasnění účinků GLP-1 a GLP-2 na kostní tkáň. [69]

### 5.3.4 Statiny

Statiny jsou známé inhibitory hydroxymethylglutaryl koenzymu A (HMC-CoA) reduktázy, enzymu stěžejního pro syntézu cholesterolu. Několik metaanalytických studií prokázalo vliv statinů na kostní metabolismus. U pacientů užívajících statiny došlo ke snížení rizika zlomenin nebo zvýšené BMD. Osteoprotektivní účinek není zcela znám, výraznější výsledky závisí na kumulativní dávce i intenzitě statinu. Protektivní funkce statinů na kost mohou být vyvolány zvýšenou aktivitou osteoblastů prostřednictvím větší genové exprese růstových faktorů, tzv. kostních morfogenetických proteinů 2 s následující zvýšenou novotvorbou kostí. Statiny rovněž zvyšují expresi OPG vedoucí k inhibici osteoklastů. Nedávná studie ukázala, že statiny nevyvolávají změnu markerů kostní resorpce, ale byla zjištěna zvýšená hladina u osteokalcinu, z čehož lze odvodit, že příznivý účinek na kost je způsoben tvorbou kostí nikoliv antiresorpcí. [70]

## 6 ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo přiblížit a objasnit současné možnosti včasné diagnostiky osteoporózy a momentálně dostupné možnosti léčby onemocnění. V bakalářské práci jsou shrnuty základní informace o osteoporóze jako chronickém onemocnění, které postihuje kosti.

Osteoporóza je onemocněním oporného systému lidského těla, které narušuje jeho primární funkci, z tohoto důvodu věnuje první část bakalářské práce pozornost anatomii a fyziologii kostí. Seznámení se s anatomii a fyziologií kostí umožnilo lépe pochopit příčiny vzniku a průběhu osteoporózy. Pro posouzení rizika vzniku osteoporózy se zjišťuje hodnota hustoty kostního minerálu se směrodatnou odchylkou hodnocenou přes tzv. Z-skóre, které zohledňuje nejen pohlaví pacienta, ale také věk. Pro posouzení pravděpodobnosti budoucího rizika vzniku zlomenin slouží nástroj s názvem FRAX.

Podstatou moderní diagnostiky je rozpoznání onemocnění ve stádiu před první zlomeninou. V pasáži zaměřené na aktuální diagnostiku nemoci přibližuje práce standardně užívané metody a rovněž se věnuje moderním trendům v detekci, včetně markerů kostního obratu. Aktuálně užívané klinické zobrazovací metody poskytující informace o denzitě kostního minerálu jsou převážně založeny na principu rentgenového záření a patří mezi ně například dvouenergiová rentgenová absorpciometrie a kvantitativní výpočetní tomografie. Méně invazivní jsou metody využívající ultrazvukového vlnění jako je kvantitativní ultrasonometrie a naopak výrazně invazivní je kostní biopsie s histomorfometrickou analýzou.

V rámci laboratorního vyšetření se zjišťují hodnoty markerů kostního obratu vypovídající o aktivitě kostního metabolismu. V současnosti slouží stanovení hodnot markerů hlavně pro monitorování průběhu léčby, avšak nové poznatky mohou vést k tomu, že markery budou více využívány v moderní diagnostice. Významný potenciál v tomto ohledu vykazují markery jako je miRNA, periostin nebo katepsiny.

V poslední části byly blíže objasněny dostupné možnosti léčby pacientů s tímto onemocněním. Cílem je včasné zahájení léčby. Standardně volenou variantou léčby jsou antiosteoresorpční léky, z nichž je důležitým přípravkem Denosumab. Na principu mechanismu jeho účinků se hledají nové potenciální léky s lepší perspektivou pro léčbu osteoporózy. Pro pacienty s vysokým rizikem vzniku zlomenin je doporučena osteoanabolická léčba, která je však finančně náročná. Mezi nejnovější schválené prostředky osteoanabolické léčby patří Romosozumab.



S prodlužující se průměrnou délkou lidského života představuje osteoporóza stále častější problém, který je nezbytné řešit. Nespočet klinických studií přichází s novými poznatky a diagnostika i léčebné postupy se nepřetržitě vyvíjejí.

## 7 SEZNAM ZDROJŮ

- [1] PALIČKA V., *Osteoporóza: choroba, která se může týkat nás všech*. Praha: Liga proti osteoporóze, 2003. ISBN 80-239-0844-8.
- [2] JENŠOVSKÝ, J., DŽUPA V., ed. *Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu*. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2018. ISBN 9788024637419.
- [3] SEIFERT, B., BENEŠ V., BÝMA S. *Všeobecné praktické lékařství*. 2., dopl. a přep. vyd. Praha: Galén, c2013. ISBN 978-80-7262-934-3.
- [4] PIKNER, R., PALIČKA V., ROSA J., a kol. Markery kostního obratu u osteoporózy – společné stanovisko k jejich využití Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) ČLS JEP a České společnosti klinické biochemie (ČSKB) ČLS JEP. *Česká společnost klinické biochemie* [online]. 2020, **28**(49), 48-63 [cit. 2020-07-15]. Dostupné z: <https://www.cskb.cz/wp-content/uploads/2020/07/KBM-2-20-dop-osteo-48.pdf>
- [5] VAJNER, L., UHLÍK J., KONRÁDOVÁ V. *Lékařská histologie I.: cytologie a obecná histologie*. 2., upravené vydání. Praha: Karolinum, 2018. ISBN 978-80-246-4107-2.
- [6] DYLEVSKÝ, I. *Základy funkční anatomie člověka*. Praha: Manus, 2007. ISBN 978-80-86571-00-3.
- [7] ČAPEK, L., HÁJEK P., HENYŠ P. *Biomechanika člověka*. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0367-6.
- [8] ROBEY, P. G. Noncollagenous Bone Matrix Proteins. *Principles of Bone Biology* [online]. Elsevier, 2008, s. 335-349 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1016/B978-0-12-373884-4.00036-7. ISBN 9780123738844. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123738844000367>
- [9] VYSKOČIL, V. *Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu*. Praha: Galén, c2009. ISBN 9788072626373.
- [10] FENG, X. Chemical and Biochemical Basis of Cell-Bone Matrix Interaction in Health and Disease. *Current Chemical Biology* [online]. 2009, **3**(2), 189-196 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.2174/187231309788166398. ISSN 18723136. Dostupné z: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1872-3136&volume=3&issue=2&spage=189>

- [11] ROCHEFORT, G. Y., PALLU S., BENHAMOU C. L. Osteocyte: The unrecognized side of bone tissue. *Osteoporosis International* [online]. 2010, **21**(9), 1457-1469 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1007/s00198-010-1194-5. ISSN 0937-941X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-010-1194-5>
- [12] FLORENCIO-SILVA, R., SASSO G. R., SASSO-CERRI E., et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International* [online]. **2015**, 1-17 [cit. 2020-07-12]. DOI: 10.1155/2015/421746. ISSN 2314-6133. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/421746/>
- [13] BROULÍK, P. *Osteoporóza: osteoporóza, osteomalacie, osteodystrofie*. Praha: Maxdorf, 1999. ISBN 80-85800-93-4.
- [14] TEITELBAUM, S. L. Osteoclasts: What Do They Do and How Do They Do It? *The American Journal of Pathology* [online]. 2007, **170**(2), 427-435 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060834. ISSN 00029440. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010608656>
- [15] KIM, B., KOH J. Coupling factors involved in preserving bone balance. *Cellular and Molecular Life Sciences* [online]. 2019, **76**(7), 1243-1253 [cit. 2020-07-12]. DOI: 10.1007/s00018-018-2981-y. ISSN 1420-682X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-018-2981-y>
- [16] LI, N., INOUE K., SUN J., et al. Osteoclasts are not a source of SLIT3. *Bone Research* [online]. 2020, **8**(1) [cit. 2020-07-12]. DOI: 10.1038/s41413-020-0086-3. ISSN 2095-6231. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/s41413-020-0086-3>
- [17] SILVA, B. C., COSTA A. G., CUSANO N. E., et al. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. *J Endocrinol Invest* [online]. 2011, (10), 801-810 [cit. 2020-07-19]. DOI: 10.3275/7925. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315330/>
- [18] PIKE, J. W., ZELLA L. A., MEYER M. B., et al. Molecular Actions of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Genes Involved in Calcium Homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. 2007, **22**(S2), V16-V19 [cit. 2020-07-12]. DOI: 10.1359/jbmr.07s207. ISSN 08840431. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.07s207>

- [19] JIA, D., O'BRIEN C. A., STEWART S. A., et al. Glucocorticoids Act Directly on Osteoclasts to Increase Their Life Span and Reduce Bone Density. *Endocrinology* [online]. 2006, **147**(12), 5592-5599 [cit. 2020-07-12]. DOI: 10.1210/en.2006-0459. ISSN 0013-7227. Dostupné z: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/en.2006-0459>
- [20] WEINSTEIN, R. S. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Osteonecrosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* [online]. 2012, **41**(3), 595-611 [cit. 2020-07-12]. DOI: 10.1016/j.ecl.2012.04.004. ISSN 08898529. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852912000266>
- [21] LEE, S., KIM T., CHOI Y., et al. Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system. *BMB Reports* [online]. 2008, **41**(7), 495-510 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.5483/BMBRep.2008.41.7.495. ISSN 1976-6696. Dostupné z: <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=E1MBB7&py=2008&vnc=v41n7&sp=495>
- [22] ŠTĚPÁN, J. Možnosti zásahu do poruch metabolismu kostí při osteoporóze. *Remedia* [online]. 2003, (4), 244-250 [cit. 2020-07-17]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Farmakoterapie/Moznosti-zasahu-do-poruch-metabolismu-kosti-pri-osteoporoze/6-L-dB.magarticle.aspx>
- [23] KUČEROVÁ, I. Diagnostika a léčba osteoporózy. *Kardiologická revue-interní medicína* [online]. 2014, (5) [cit. 2020-07-14]. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2014-5/diagnostika-a-lecba-osteoporozy-50151>
- [24] FREIWALD, J., KRUSE S. *Pohybem proti osteoporóze: aktivní program prevence a terapie*. Praha: Pragma, c2000. ISBN 80-7205-705-7.
- [25] GUGLIELMI, G., MUSCARELLA S., BAZZOCCHI A. Integrated Imaging Approach to Osteoporosis: State-of-the-Art Review and Update. *RadioGraphics* [online]. 2011, **31**(5), 1343-1364 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1148/rg.315105712. ISSN 0271-5333. Dostupné z: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.315105712>
- [26] BROULÍK, P., KAZDA A. *Výživa a její vztah ke kostnímu metabolismu* [online]. III. interní klinika1 a UKBLD2 1. LF a VFN, Praha, 2009, (3), 111-114 [cit. 2020-07-19]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2009/03/03.pdf>

- [27] VESTERGAARD, P., REJNMARK L., MOSEKILDE L. Increased mortality in patients with a hip fracture-effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications. *Osteoporosis International* [online]. 2007, **18**(12), 1583-1593 [cit. 2020-07-20]. DOI: 10.1007/s00198-007-0403-3. ISSN 0937-941X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-007-0403-3>
- [28] ZIKÁN, V. Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza. *Interní medicína pro praxi* [online]. 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha, 2007, **9**(7-8), 324-327 [cit. 2020-07-20]. Dostupné z: [https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/07/05.pdf?fbclid=IwAR1eTCMGzCQI\\_Fk1AzMETKR1nih\\_d1sOuno8G5FiKYAqgRziaa1kdF7hPTE](https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/07/05.pdf?fbclid=IwAR1eTCMGzCQI_Fk1AzMETKR1nih_d1sOuno8G5FiKYAqgRziaa1kdF7hPTE)
- [29] OEI, L., KOROMANI F., RIVADENEIRA F., et al. Quantitative imaging methods in osteoporosis. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* [online]. 2016, **6**(6), 680-698 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.21037/qims.2016.12.13. ISSN 22234292. Dostupné z: <http://qims.amegroups.com/article/view/13037/13442>
- [30] GUGLIELMI, G., BALZANO R. F., CHENG X. What is changed in the diagnosis of osteoporosis: the role of radiologists. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 2018, **8**(1), 1-4 [cit. 2020-05-14]. DOI: 10.21037/qims.2018.02.04. ISSN 22234292. Dostupné z: <http://qims.amegroups.com/article/view/18359/18702>
- [31] PISANI, P. Screening and early diagnosis of osteoporosis through X-ray and ultrasound based techniques. *World Journal of Radiology* [online]. 2013, **5**(11) [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.4329/wjr.v5.i11.398. ISSN 1949-8470. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1949-8470/full/v5/i11/398.htm>
- [32] BLAHOŠ, J. *Osteoporóza: diagnostika a terapie v praxi*. Praha: Galén, 1995. Folia practica. ISBN 8085824264.
- [33] KABAYEL, D. D. The role of quantitative computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis and follow-up of osteoporosis: A review. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* [online]. 2016, **62**(3), 288-295 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.5606/tftrd.2016.33407. ISSN 13020234. Dostupné z: <http://www.ftdergisi.com/abstract.php?id=3981>

- [34] LEE, J., VASIKARAN S. Current Recommendations for Laboratory Testing and Use of Bone Turnover Markers in Management of Osteoporosis. *Annals of Laboratory Medicine* [online]. 2012, **32**(2) [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.3343/alm.2012.32.2.105. ISSN 2234-3806. Dostupné z: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3343/alm.2012.32.2.105>
- [35] LANE, N. E. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2006, **194**(2), S3-S11 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.08.047. ISSN 00029378. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937805013700>
- [36] KUO, T., CHEN C. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomarker Research* [online]. 2017, **5**(1) [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1186/s40364-017-0097-4. ISSN 2050-7771. Dostupné z: <http://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-017-0097-4>
- [37] LUNDBERG, H. E., HOLLAND T., HOLO H., et al. Increased serum osteocalcin levels and vitamin K status by daily cheese intake. *International Journal of Clinical Trials* [online]. 2020, **7**(2), 55-65 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.18203/2349-3259.ijct20201712. ISSN 2349-3259. Dostupné z: <https://www.ijclinicaltrials.com/index.php/ijct/article/view/394>
- [38] SHETTY, S., KAPOOR N., BONDU J., et al. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [online]. 2016, **20**(6) [cit. 2020-07-12]. DOI: 10.4103/2230-8210.192914. ISSN 2230-8210. Dostupné z: <http://www.ijem.in/text.asp?2016/20/6/846/192914>
- [39] CHO, S. W. New Biological Markers of Bone Metabolism in Osteoporosis Treatment. *Endocrinology and Metabolism* [online]. 2016, **31**(3) [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.3.400. ISSN 2093-596X. Dostupné z: <http://e-enm.org/journal/view.php?doi=10.3803/EnM.2016.31.3.400>
- [40] ZARECKI, P., HACKL M., GRILLARI J., et al. Serum microRNAs as novel biomarkers for osteoporotic vertebral fractures. *Bone* [online]. 2020, **130** [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1016/j.bone.2019.115105. ISSN 87563282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328219303989>

- [41] LI, H., WANG Z., FU O., et al. Plasma miRNA levels correlate with sensitivity to bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients. *Biomarkers* [online]. 2014, **19**(7), 553-556 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.3109/1354750X.2014.935957. ISSN 1354-750X. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/1354750X.2014.935957>
- [42] BONNET, N., GARNERO P., FERRARI S. Periostin action in bone. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. 2016, **432**, 75-82 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1016/j.mce.2015.12.014. ISSN 03037207. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720715301702>
- [43] MACDONALD, B., TAMAI T. K., HE X. Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases. *Developmental Cell* [online]. 2009, 17(1), 9-26 [cit. 2020-07-18]. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.06.016. ISSN 15345807. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1534580709002573>
- [44] MICHALSKÁ, D. Nové poznatky o léčbě osteoporózy. *Interní medicína pro praxi* [online]. Osteocentrum, III. interní klinika, 1. LF UK a VFN Praha, 2009, 11(11), 498-502 [cit. 2020-07-20]. Dostupné z: [https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2009/11/06.pdf?fbclid=IwAR34Hwzhh\\_NdEik3vRVJYYGKk7omKO6WAYoqca3FGYpUfe7DREmKJC2ka5M](https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2009/11/06.pdf?fbclid=IwAR34Hwzhh_NdEik3vRVJYYGKk7omKO6WAYoqca3FGYpUfe7DREmKJC2ka5M)
- [45] ARNERO, P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone* [online]. 2014, **66**, 46-55 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1016/j.bone.2014.05.016. ISSN 87563282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328214001938>
- [46] GAO, L., LI S., YUE H., et al. Associations of Serum Cathepsin K and Polymorphisms in CTSK Gene With Bone Mineral Density and Bone Metabolism Markers in Postmenopausal Chinese Women. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2020, **11** [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.3389/fendo.2020.00048. ISSN 1664-2392. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.00048/full>
- [47] DERA, A. A., RANGANATH L., BARRACLOUGH R., et al. Cathepsin Z as a novel potential biomarker for osteoporosis. *Scientific Reports* [online]. 2019, **9**(1) [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1038/s41598-019-46068-0. ISSN 2045-2322. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-46068-0>

- [48] HAAS, A. V., LEBOFF M. S. Osteoanabolic Agents for Osteoporosis. *Journal of the Endocrine Society* [online]. 2018, **2**(8), 922-932 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1210/js.2018-00118. ISSN 2472-1972. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jes/article/2/8/922/5050933>
- [49] CHIODINI, I., BOLLAND M. J. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? *European Journal of Endocrinology* [online]. 2018, **178**(4), D13-D25 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1530/EJE-18-0113. ISSN 0804-4643. Dostupné z: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/178/4/EJE-18-0113.xml>
- [50] HRDÝ, P., NOVOSAD P. Zásadní role vitamínu D v léčbě osteoporózy. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. Osteocentrum, MEDIEKOS Ambulance s. r. o., Zlín, 2014, **28**(3), 105-107 [cit. 2020-07-20]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2014/03/05.pdf>
- [51] BOWRING, C. E., FRANCIS R. M. National Osteoporosis Society's Position Statement on hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. *Menopause International* [online]. 2011, **17**(2), 63-65 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1258/mi.2011.011012. ISSN 1754-0453. Dostupné z: <http://min.sagepub.com/lookup/doi/10.1258/mi.2011.011012>
- [52] GAMBACCIANI, M., LEVANCINI M. Featured Editorial Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Menopausal Review* [online]. 2014, **4**, 213-220 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.5114/pm.2014.44996. ISSN 1643-8876. Dostupné z: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/pm.2014.44996>
- [53] LEVIN, V. A., JIANG X., KAGAN R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporosis International* [online]. 2018, **29**(5), 1049-1055 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1007/s00198-018-4414-z. ISSN 0937-941X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-018-4414-z>
- [54] NOTELOVITZ, M. Postmenopausal Tibolone Therapy: Biologic Principles and Applied Clinical Practice. *MedGenMed: Medscape General Medicine* [online]. 2007, **9**(1) [cit. 2020-07-20]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1924982/>
- [55] AN, K. Selective Estrogen Receptor Modulators. *Asian Spine Journal* [online]. 2016, **10**(4), 787-791 [cit. 2020-07-19]. DOI: 10.4184/asj.2016.10.4.787. ISSN 1976-1902. Dostupné z: <http://asianspinejournal.org/journal/view.php?doi=10.4184/asj.2016.10.4.787>



- [56] LEWIECKI, E. M. Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* [online]. 2010, **1**(3), 115-128 [cit. 2020-07-14]. DOI: 10.1177/2040622310374783. ISSN 2040-6223. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2040622310374783>
- [57] GREY, A., BOLLAND M. J., WATTIE D., et al. The Antiresorptive Effects of a Single Dose of Zoledronate Persist for Two Years: A Randomized, Placebo-Controlled Trial in Osteopenic Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2009, **94**(2), 538-544 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1210/jc.2008-2241. ISSN 0021-972X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2008-2241>
- [58] BUTSCHEIDT, S., ROLVIEN T., VETTORAZZI E., et al. Trabecular bone microarchitecture predicts fragility fractures in postmenopausal women on denosumab treatment. *Bone* [online]. 2018, **114**, 246-251 [cit. 2020-07-20]. DOI: 10.1016/j.bone.2018.06.022. ISSN 87563282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328218302540>
- [59] ŠTĚPÁN, J. Denosumab: léčba postmenopauzální osteoporózy a prevence zlomenin. *Remedia* [online]. Revmatologický ústav a 1. LF UK, Praha, 2010, (20), 258-262 [cit. 2020-07-19]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Osteologie/Denosumab-lecba-postmenopauzalni-osteoporozy-a-prevence-zlomenin/8-1i-VX.magarticle.aspx>
- [60] KELLER, J., CATALA-LEHNEN P., HUEBNER A., et al. Calcitonin controls bone formation by inhibiting the release of sphingosine 1-phosphate from osteoclasts. *Nature Communications* [online]. 2014, **5**(1) [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1038/ncomms6215. ISSN 2041-1723. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/ncomms6215>
- [61] FOGELMAN, I., BLAKE G. M. Strontium ranelate for the treatment of osteoporosis. *BMJ* [online]. 2005, **330**(7505), 1400-1401 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1136/bmj.330.7505.1400. ISSN 0959-8138. Dostupné z: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.330.7505.1400>

- [62] CHATTOPADHYAY, N., QUINN S. J., KIFOR O., et al. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochemical Pharmacology* [online]. 2007, **74**(3), 438-447 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.04.020. ISSN 00062952. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295207002602>
- [63] ŠTĚPÁN, J. Postavení aminobisfosfonátů v léčbě osteoporózy. *Farmakoterapie* [online]. Revmatologický ústav, Praha, **2008**(2) [cit. 2020-07-19]. Dostupné z: <https://www.farmakoterapie.cz/c1805/postaveni-aminobisfosfonatu-v-lecbe-osteoporozy#lit>
- [64] BROULÍK, P. Dvojitý účinek parathormonu na kostní tkáň. *Interní medicína pro praxi* [online]. III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha: Solen, 2008, 10(5), 224-226 [cit. 2020-07-20]. Dostupné z: [https://www.internimedicina.cz/artkey/int-200805-0005\\_Dvoji\\_ucinek\\_parathormonu\\_na\\_kostni\\_tkan.php?fbclid=IwAR0XyHujOfoSb4iFzG4vDWKF8wvZPkAi-Mddd6ezELzorC25\\_Zq8C3BfMw0](https://www.internimedicina.cz/artkey/int-200805-0005_Dvoji_ucinek_parathormonu_na_kostni_tkan.php?fbclid=IwAR0XyHujOfoSb4iFzG4vDWKF8wvZPkAi-Mddd6ezELzorC25_Zq8C3BfMw0)
- [65] MCCLUNG, M. R. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis and Sarcopenia* [online]. 2018, **4**(1), 11-15 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1016/j.afos.2018.03.002. ISSN 24055255. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405525518300062>
- [66] SHOBACK, D., ROSEN C. J., BLACK D. M., et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2020, **105**(3), 587-594 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1210/clinem/dgaa048. ISSN 0021-972X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/3/587/5739968>
- [67] DRAKE, M. T., CLARKE B. L., OURSLER M. J., et al. Cathepsin K Inhibitors for Osteoporosis: Biology, Potential Clinical Utility, and Lessons Learned. *Endocrine Reviews* [online]. 2017, **38**(4), 325-350 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1210/er.2015-1114. ISSN 0163-769X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/edrv/article/38/4/325/3885828>

- [68] SCHALLER, S., HENRIKSEN K., SORENSEN M. G., et al. The role of chloride channels in osteoclasts: ClC-7 as a target for osteoporosis treatment. *Drug News & Perspectives* [online]. 2005, **18**(8) [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1358/dnp.2005.18.8.944546. ISSN 0214-0934. Dostupné z: [http://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk\\_journals.xml\\_summary\\_pr?p\\_JournalId=3&p\\_RefId=944546&p\\_IsPs=N](http://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_summary_pr?p_JournalId=3&p_RefId=944546&p_IsPs=N)
- [69] CASTILLO, M. C. M., RAMÍREZ M. J. M., ARROYO R. S., et al. Glucagon-like peptide 1 and Glucagon-like peptide 2 in relation to osteoporosis in non-diabetic postmenopausal women. *Scientific Reports* [online]. 2019, **9**(1) [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1038/s41598-019-50117-z. ISSN 2045-2322. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-50117-z>
- [70] LIN, T., CHOU P., LIN Ch., et al. Long-term effect of statins on the risk of new-onset osteoporosis: A nationwide population-based cohort study. *PLOS ONE* [online]. 2018, **13**(5) [cit. 2020-07-20]. DOI: 10.1371/journal.pone.0196713. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0196713>