

# Fractures – current view

Rozkydal, Z.

I. Orthopaedic clinic

Medical faculty Brno

1. The strength of bone
2. Diagnosis
3. Healing
4. Problem of osteoporotic fx
5. Secondary prevention
6. Medication and healing of fx

# 1. The strength of bone

# Skeleton

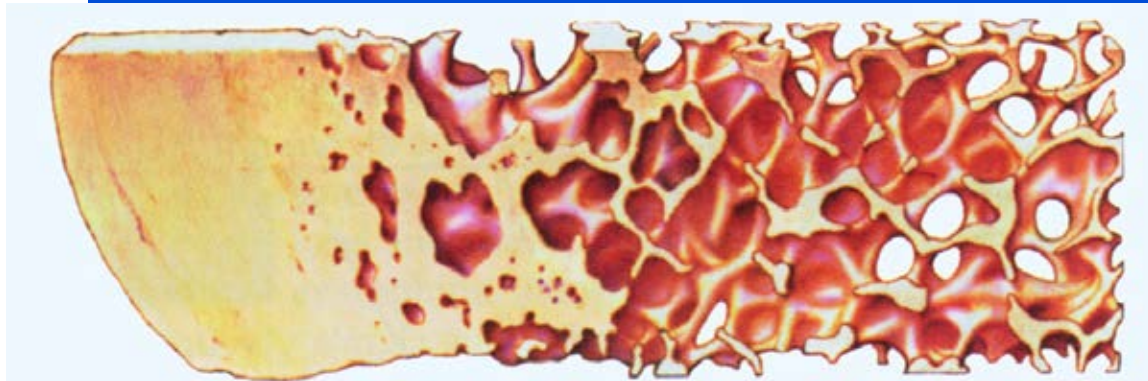
15 % of body weight

Cortical bone 80 %

Trabecular bone 20 %

80 %

20 %





# Cortical bone, Havers systems, osteon

Tvar válce

Průměr 200  $\mu\text{m}$

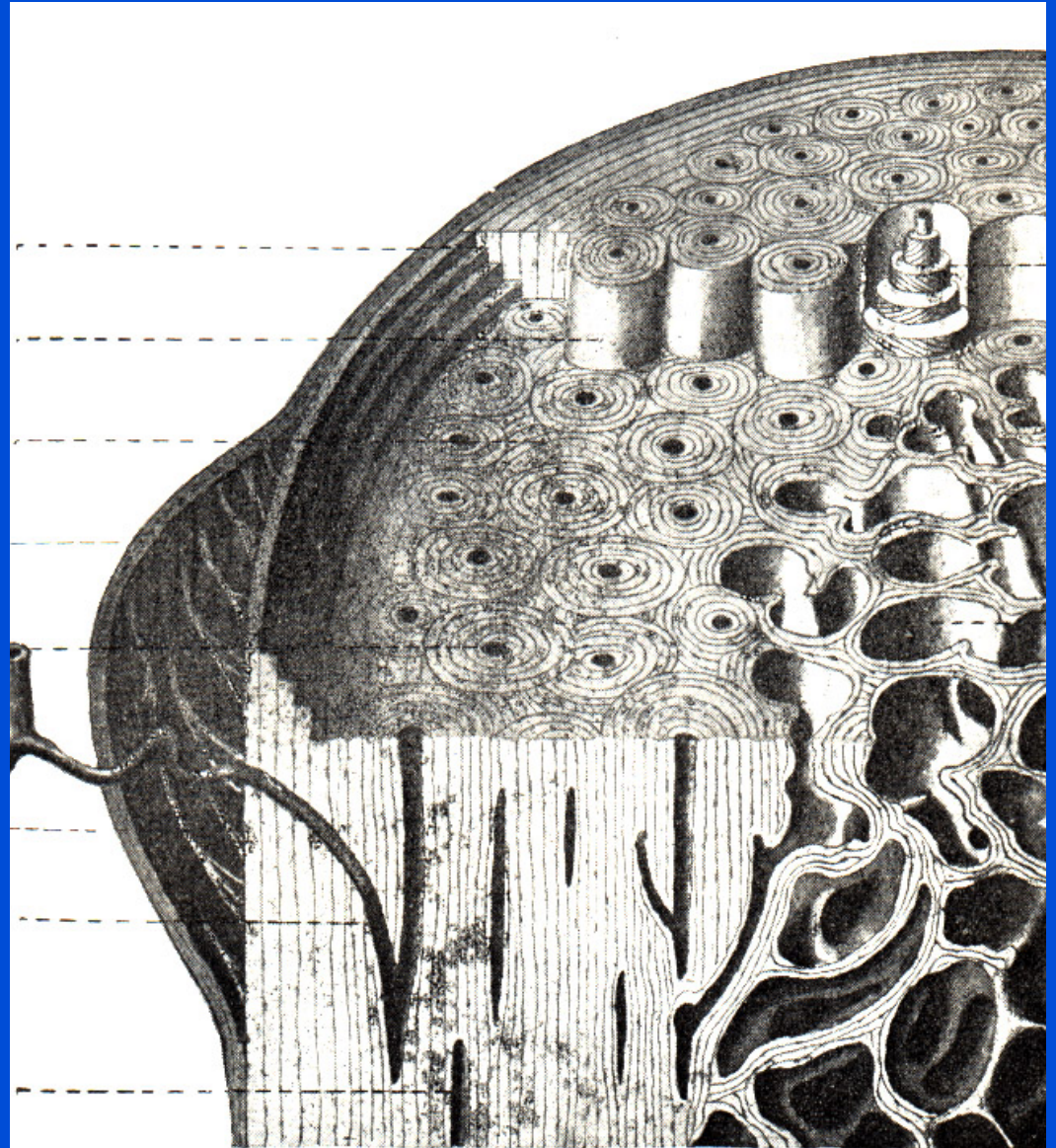
Délka několik mm

Koncentrické lamely

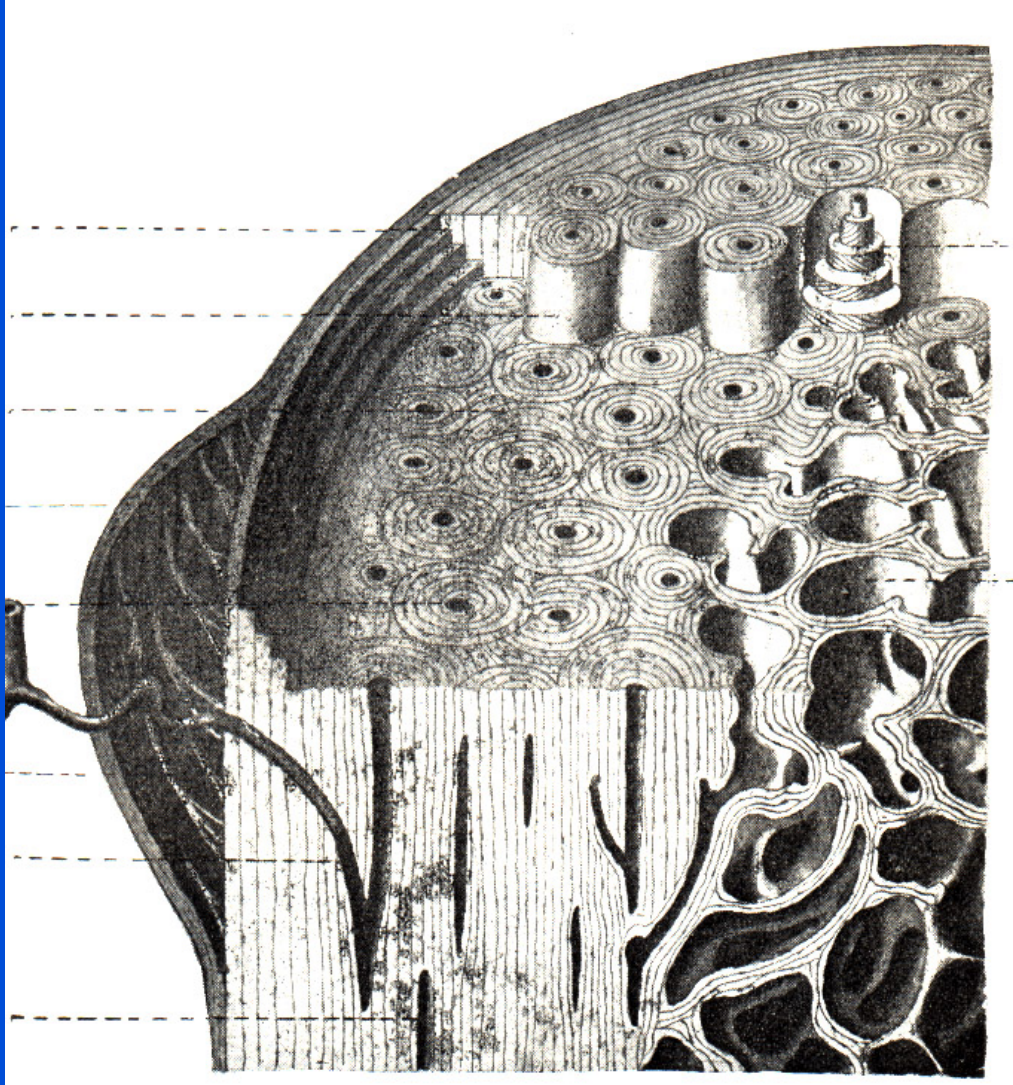
5-20 lamel

Centrální kanál

Orientován ve směru  
podélné osy kosti



# Cortical lamels



Lamely Haversovy

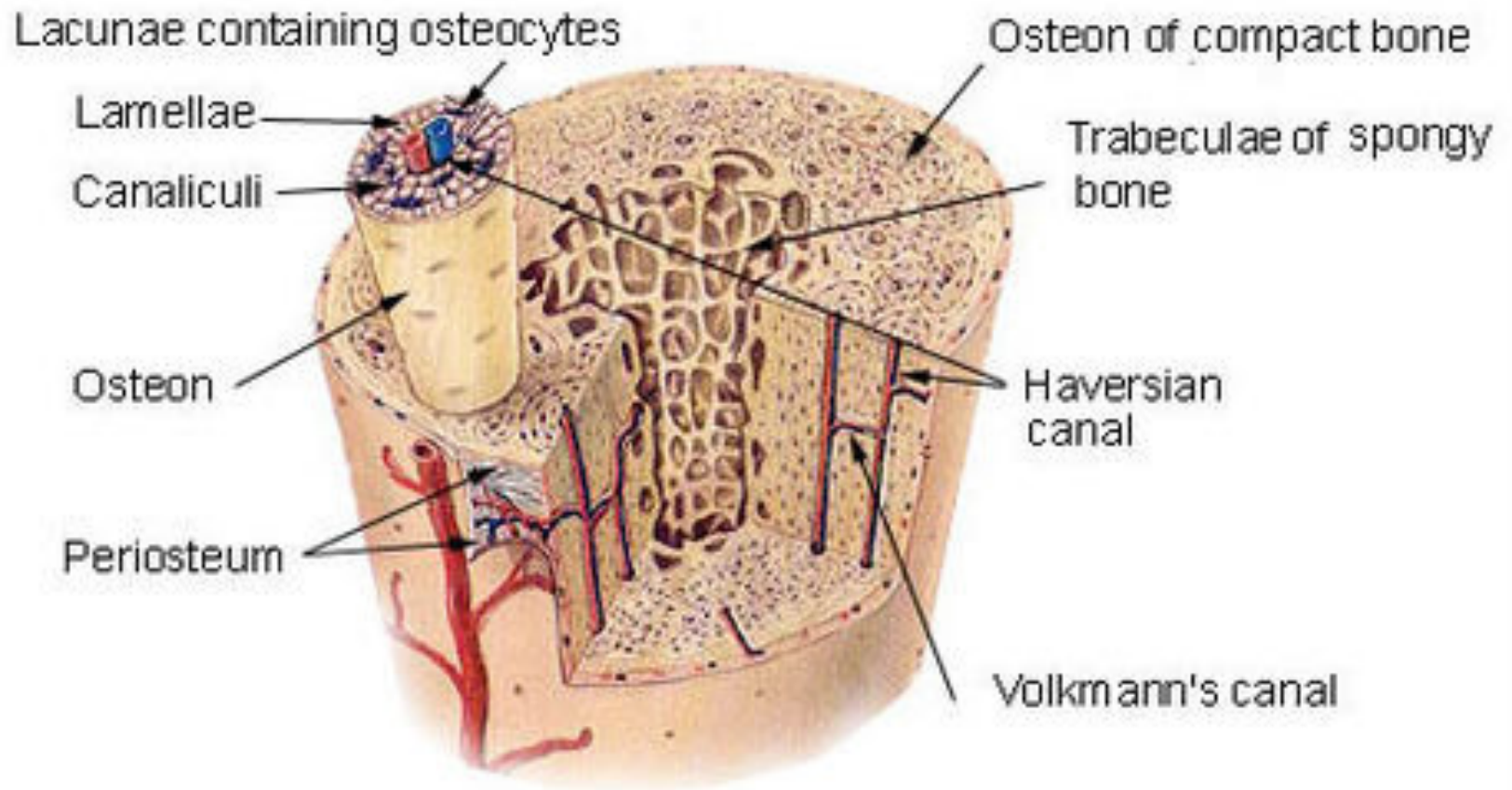
Lamely vmezeřené

Lamely povrchové

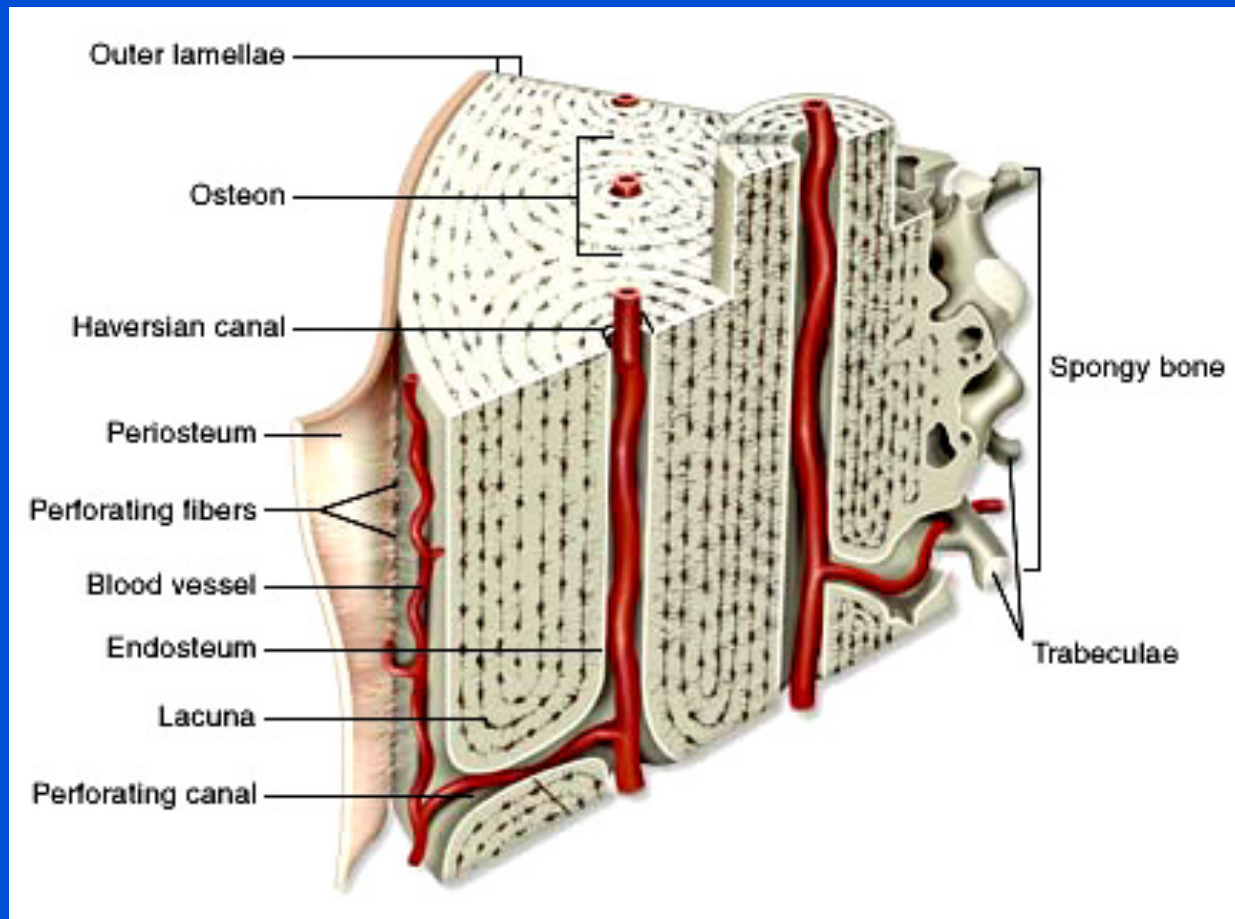
Osteon je obklopen  
mineralizovanou matrix



# Osteon



# Osteon



Volkmannovy kanálky jsou příčné

Přivádějí cévy a nervy z periostu k H. kanálkům a k endostu

# Osteon

Haverský kanál

Lamely kostní

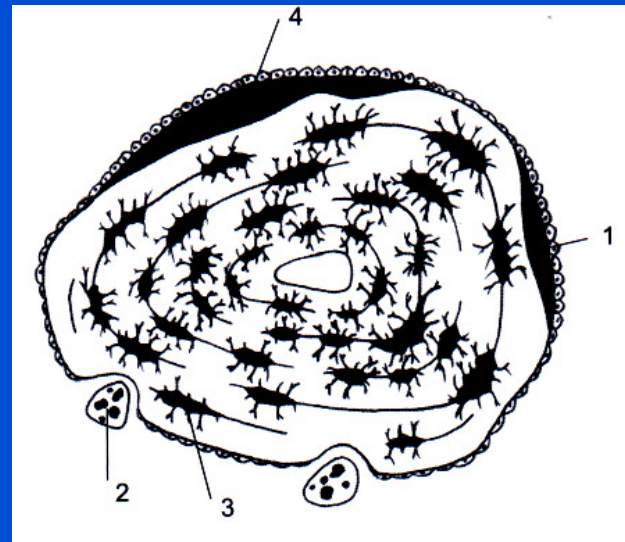
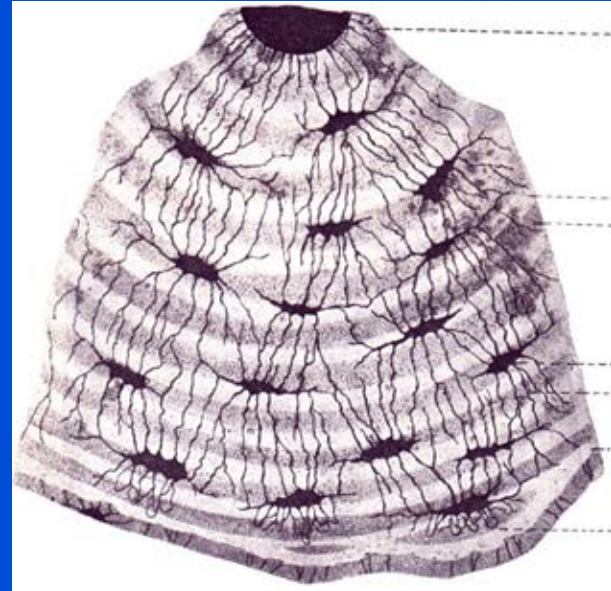
Canaluculi ossium

Osteoblasty

Osteoklasty

Osteocyty

Kostní matrix



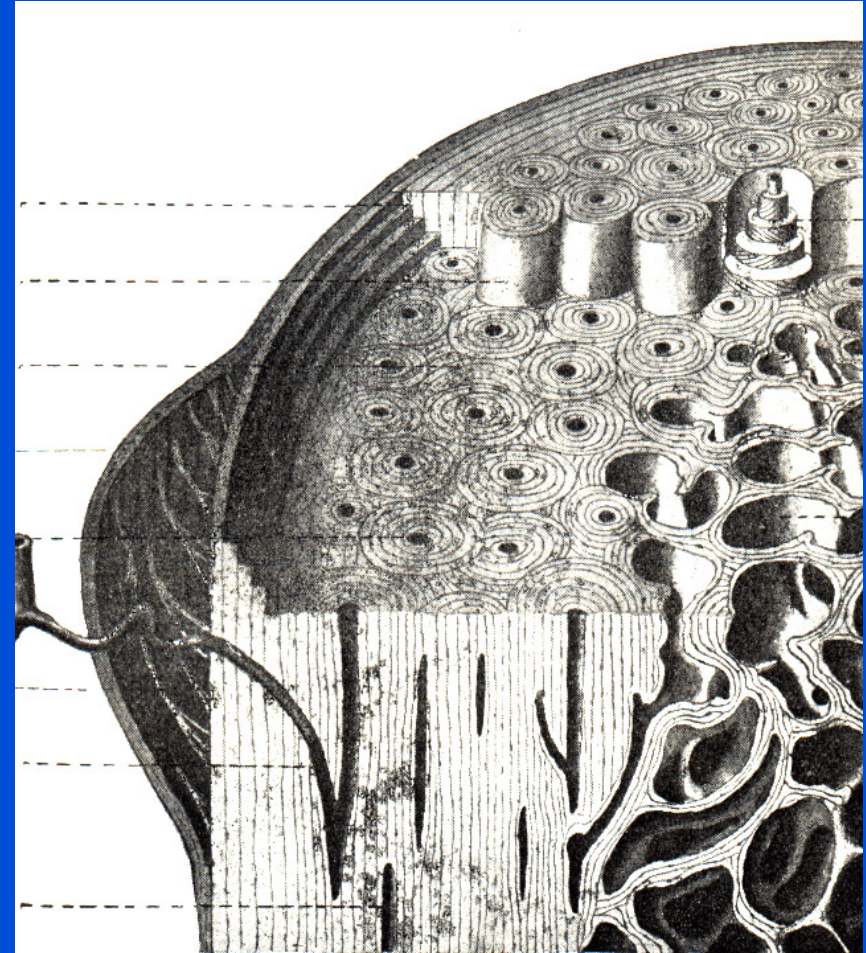
Převzato: P. Dungal, Ortopedie, 2005



# Periosteum

Zevní plášťové lamely  
probíhají rovnoběžně s povrchem

Periost:  
Zevní vrstva fibrózní- tuhé vazivo  
Vnitřní vrstva - fibroelastická  
Kambiová vrstva- osteoblasty



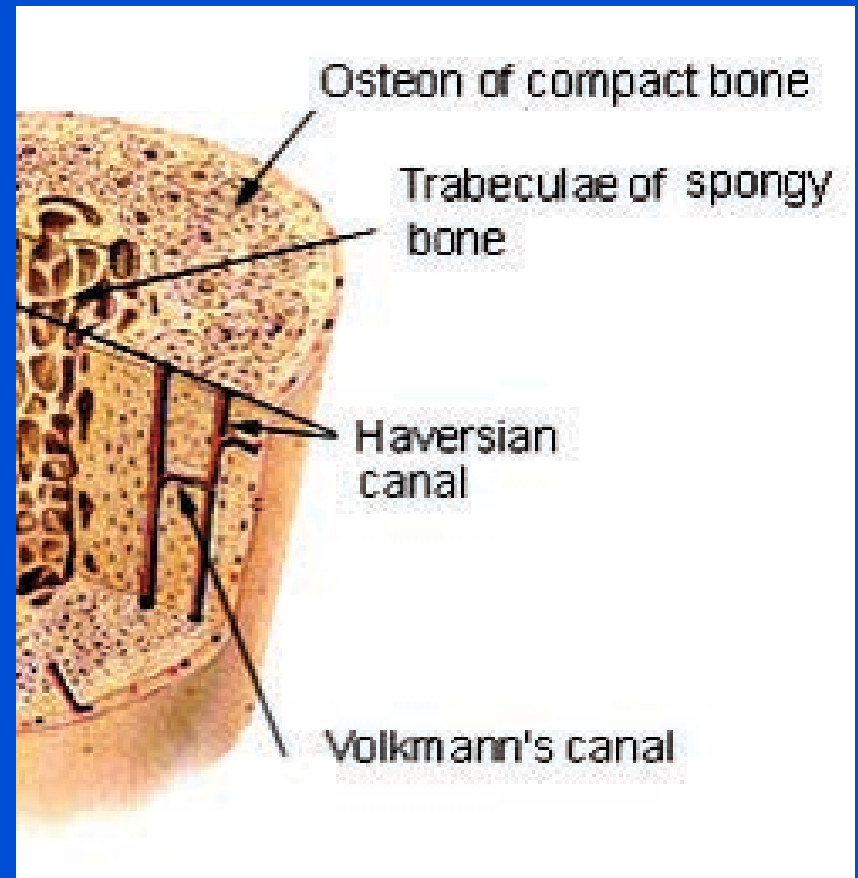
# Endosteum

Vnitřní plášťové lamely  
ohraničují proti kostní dřeni

Endost:

- tenká vrstva
- zhuštěná vrstva stromatu  
kostní dřeně

Obsahuje buněčné elementy



# Trabecular bone

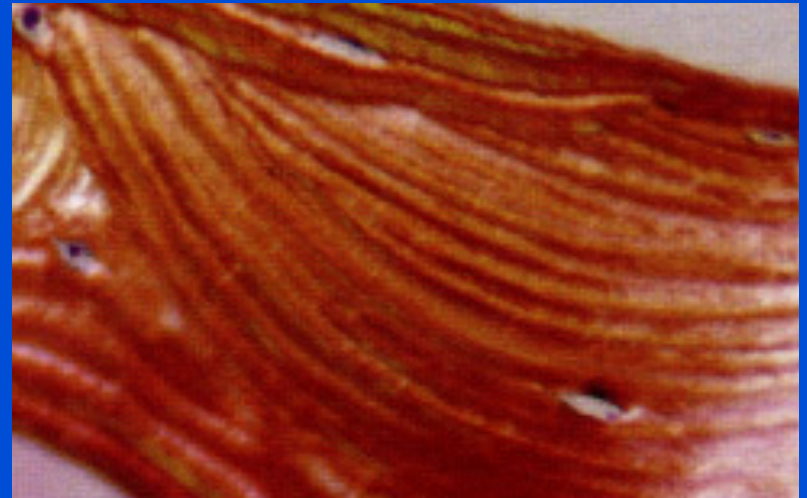
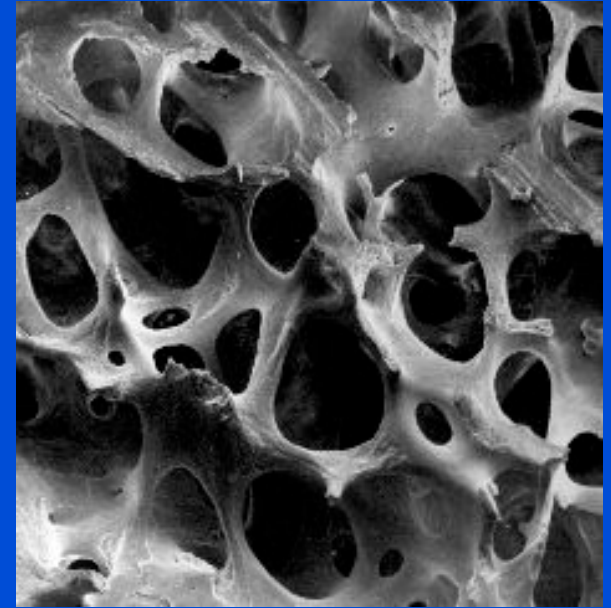
Základní jednotka:

Kostní ploténky (trámce)

Délka 1mm

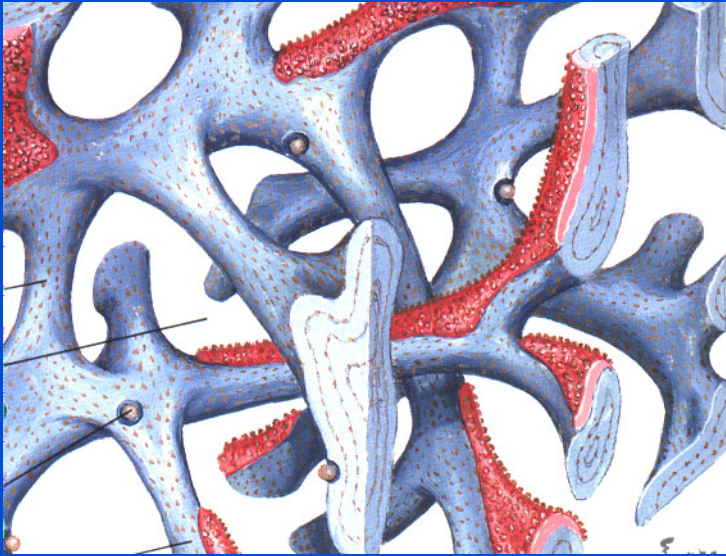
Šířka 50  $\mu\text{m}$

Trámce obsahují  
paralerně uspořádané lamely





# Trabecular bone



Kostní trámce:  
Osteoblasty  
Osteocyty  
Osteoklasty  
Kostní matrix

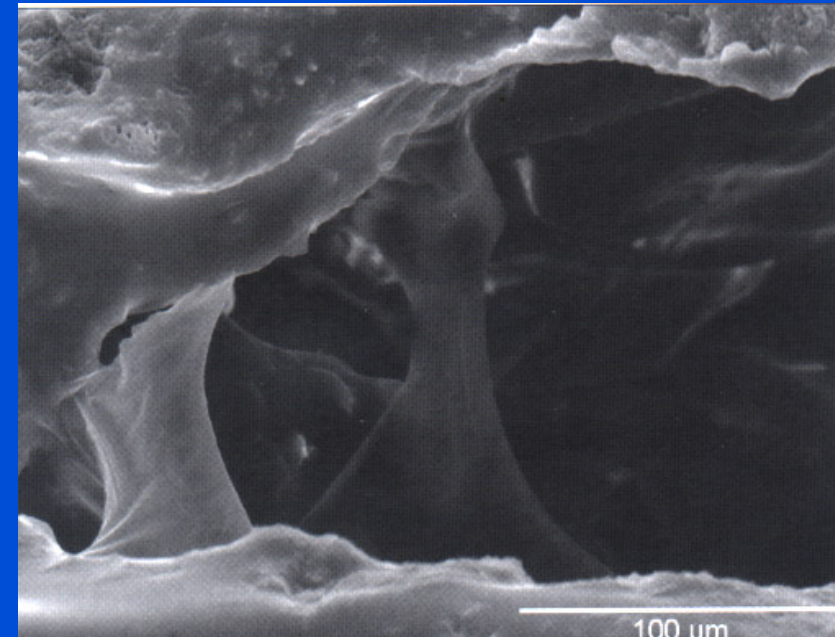


# Trabecular bone

Trámce jsou spojené  
příčnými destičkami a tyčkami

Mezi nimi je intersticiální  
trabekulární kost

Orientace- paralelně k liniím zátěže



SEM

# 4 stages of bone architecture

1.

2.

3.

4.

Bone composite material

Collagen  
mineral

Mineralized  
collagen fibril

Lamellar  
organization

Bone packets



10 nm

200 nm

20  $\mu\text{m}$

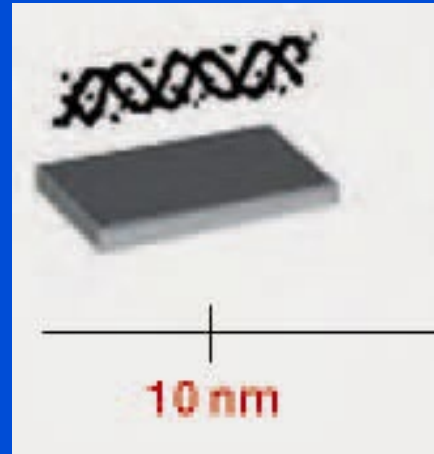
200  $\mu\text{m}$

# 1. Collagen

Kolagen typ I.

Dva  $\alpha 1$  řetězec

Jeden  $\alpha 2$  řetězec

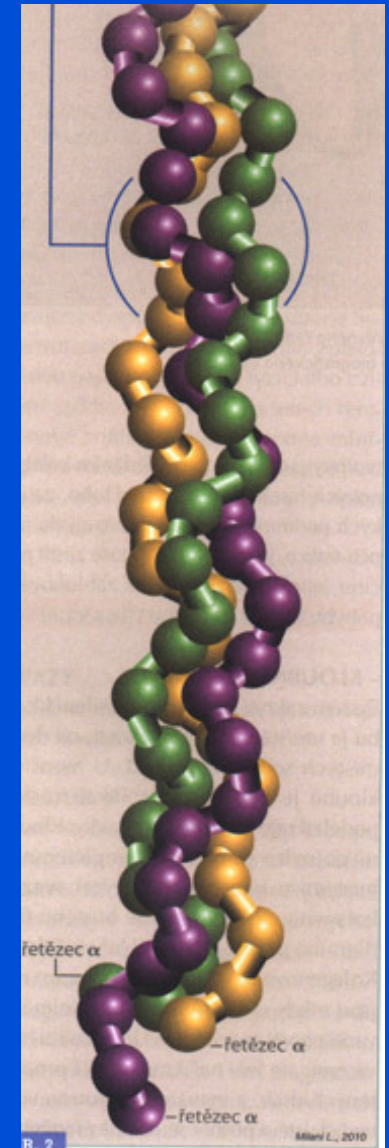


Pravotočivý triple helix

Tropokolagen  $\rightarrow$  kolagen  $\rightarrow$  fibrily  $\rightarrow$  vlákna

Kolagenní matrix vytváří síť pro kostní minerál

Určuje elasticitu a ohebnost kosti



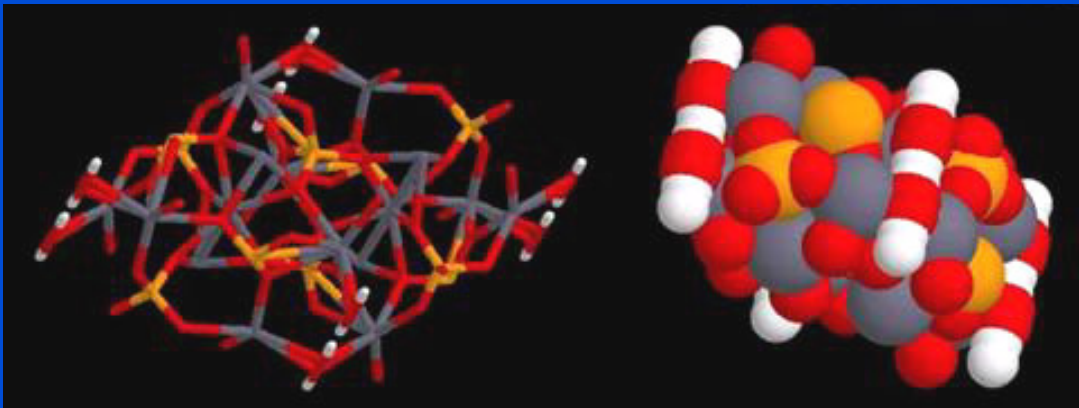
# Bone mineral

Octacalcium crystal

Karbonovaný hydroxyapatit

Krystaly se tvarují do destiček

Určuje pevnost a lomivost kosti





# Bone mineral



Destičky:

Tloušťka 1- 10 nm

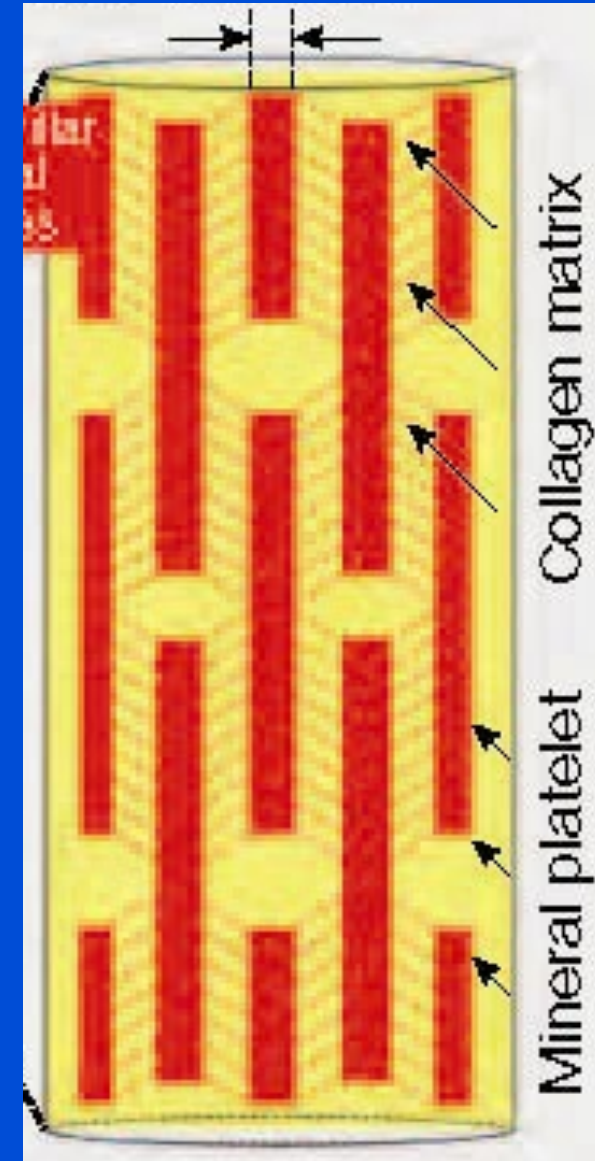
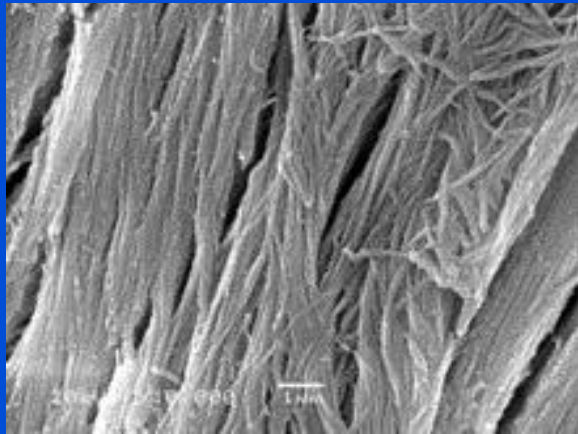
Délka 60 nm (15 – 200)

Destičky jsou tvrdé a křehké

Síla kosti je dána:

- krystalinitou apatitu
- obsahem Ca a P
- zralostí destiček

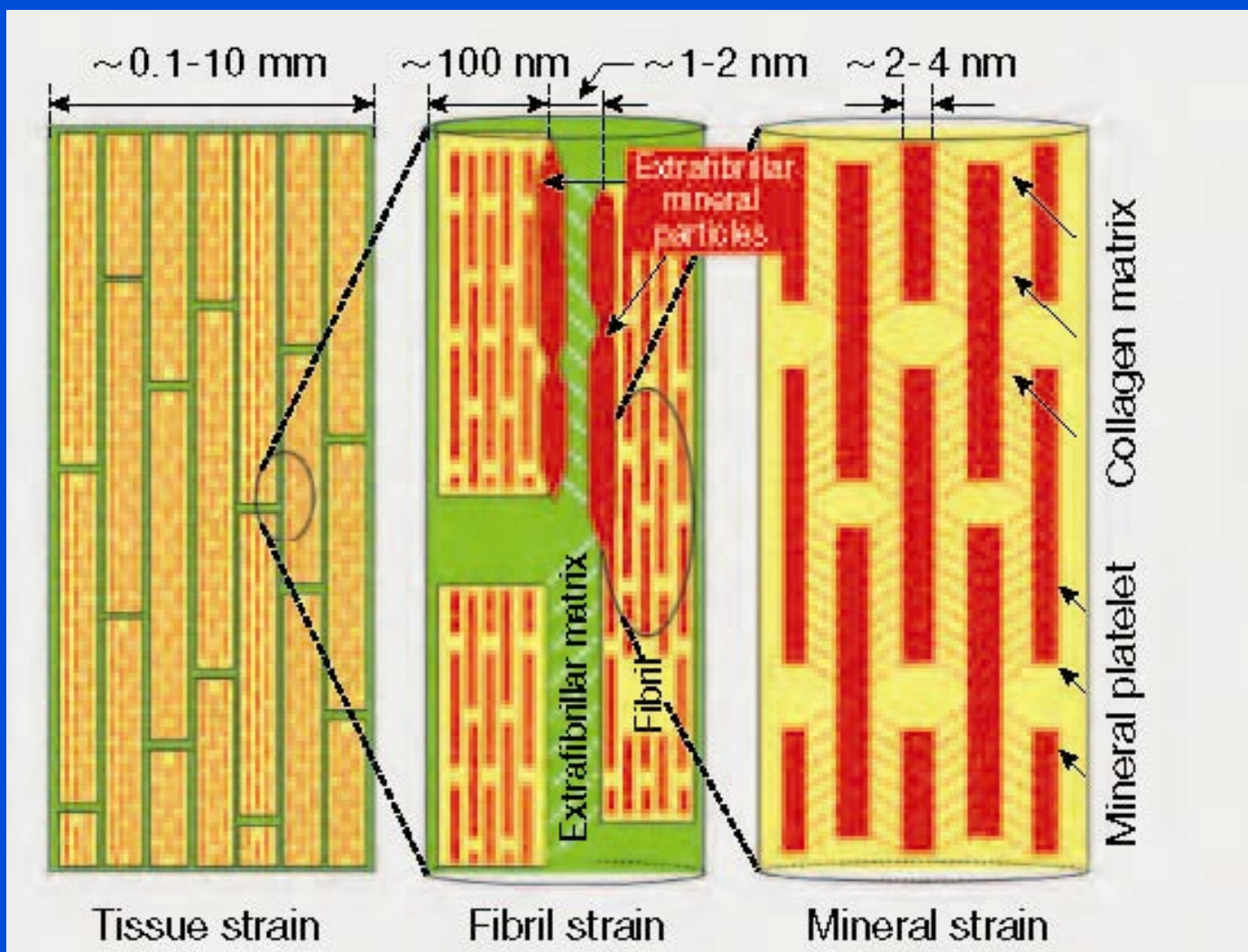
## 2. Mineralised collagen fibres



Fibrily- průměr 200 nm

Mezi kolagenní matrix jsou gapy 35- 67 nm

Do nich se ukládají krystaly  
jako ploché destičky k sobě paralelně  
a v podélné ose kolagenní fibrily

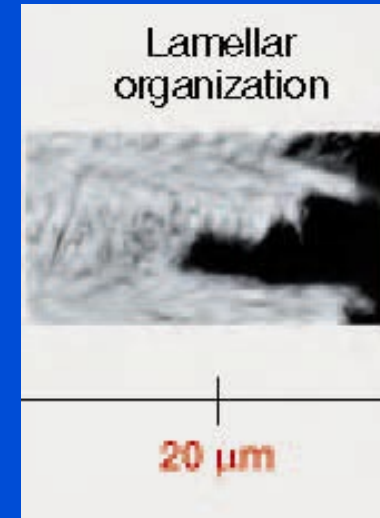
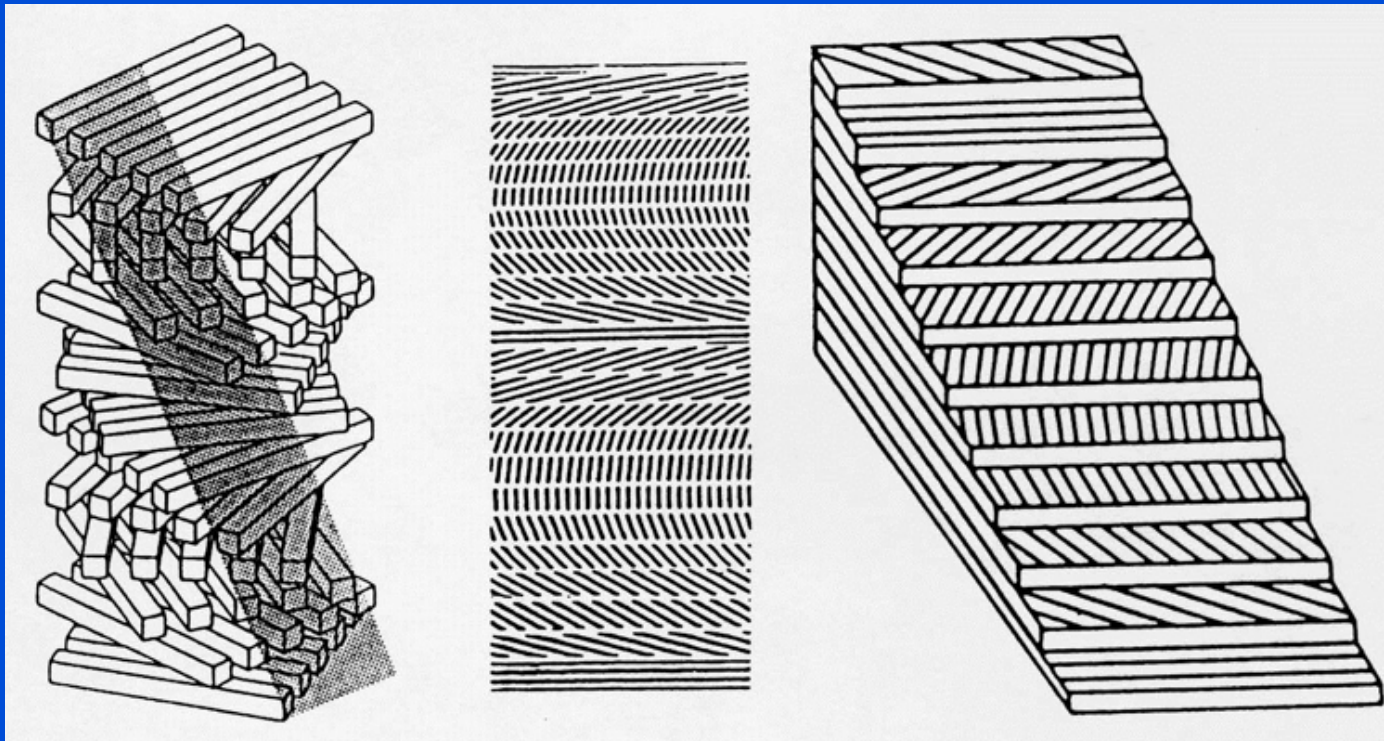


Kost- komposit kolagenních vláken a kostního minerálu „ mineralizované kolagenní fibrily“.

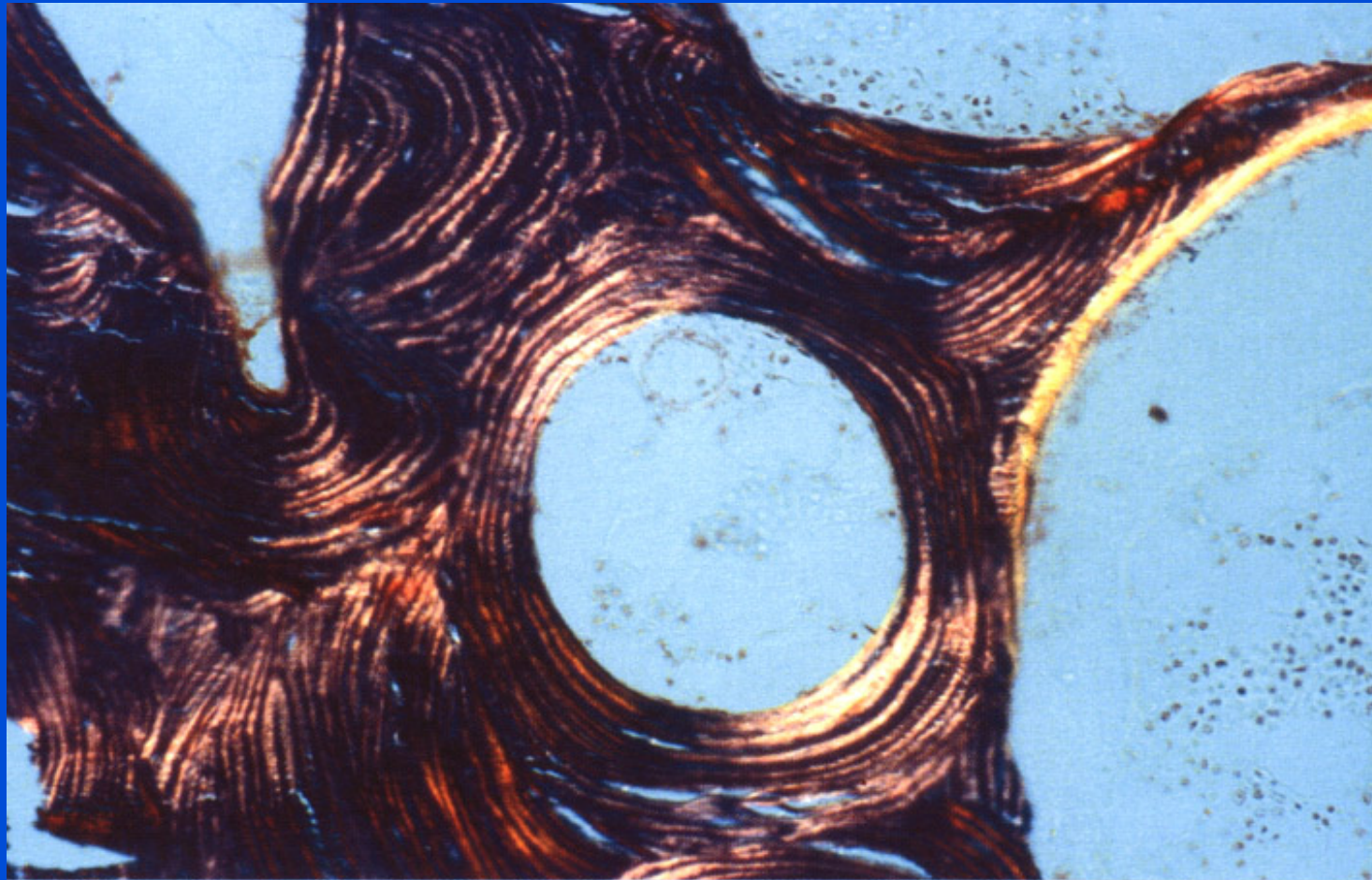


### 3. Lamellar architecture

Mineralizované kolagenní fibrily se spojují do lamel. Další vrstva má vždy opačné uspořádání jako překližka – pevnost při torzi.



# Lamelae

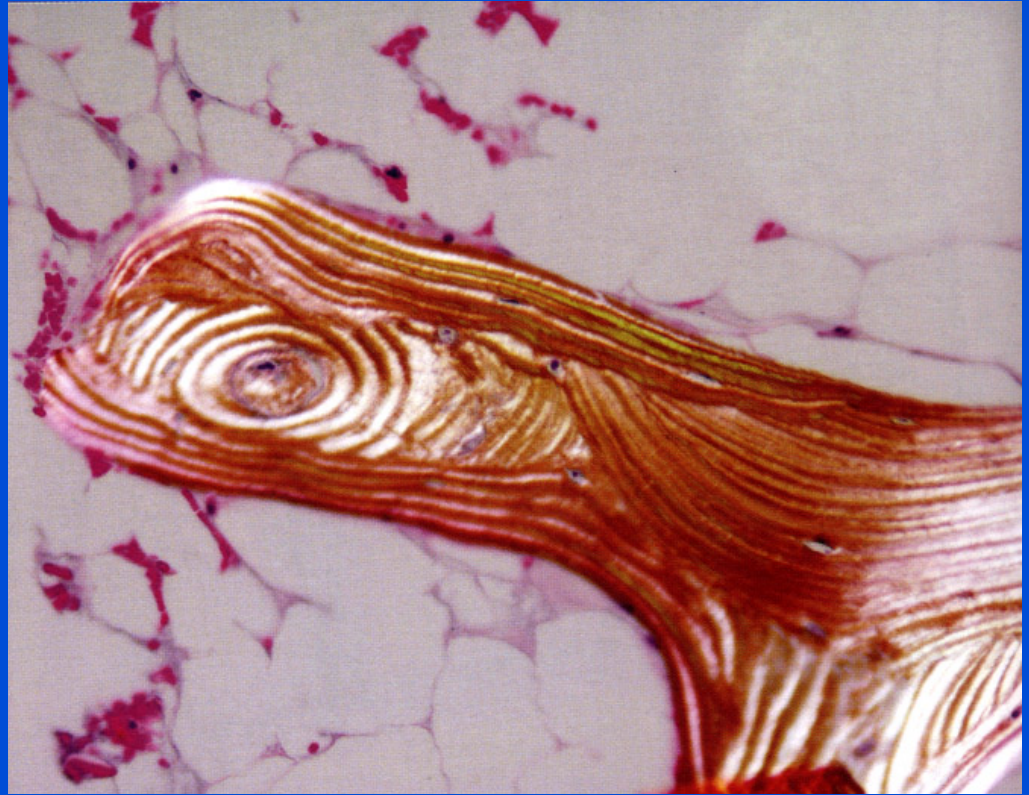
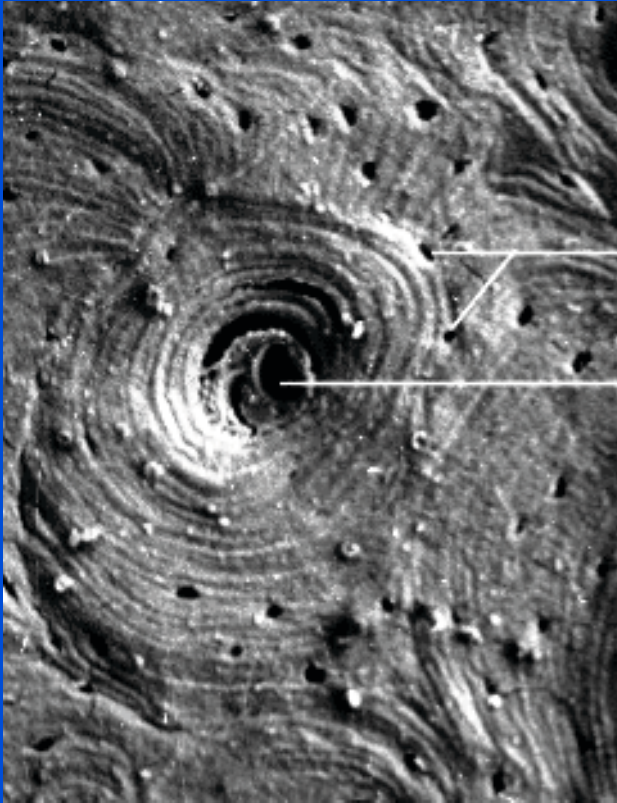


Trabekulární lamely - paralelně, v polooblouku (hemiosteon)

Kortikální lamely - koncentricky (osteon)

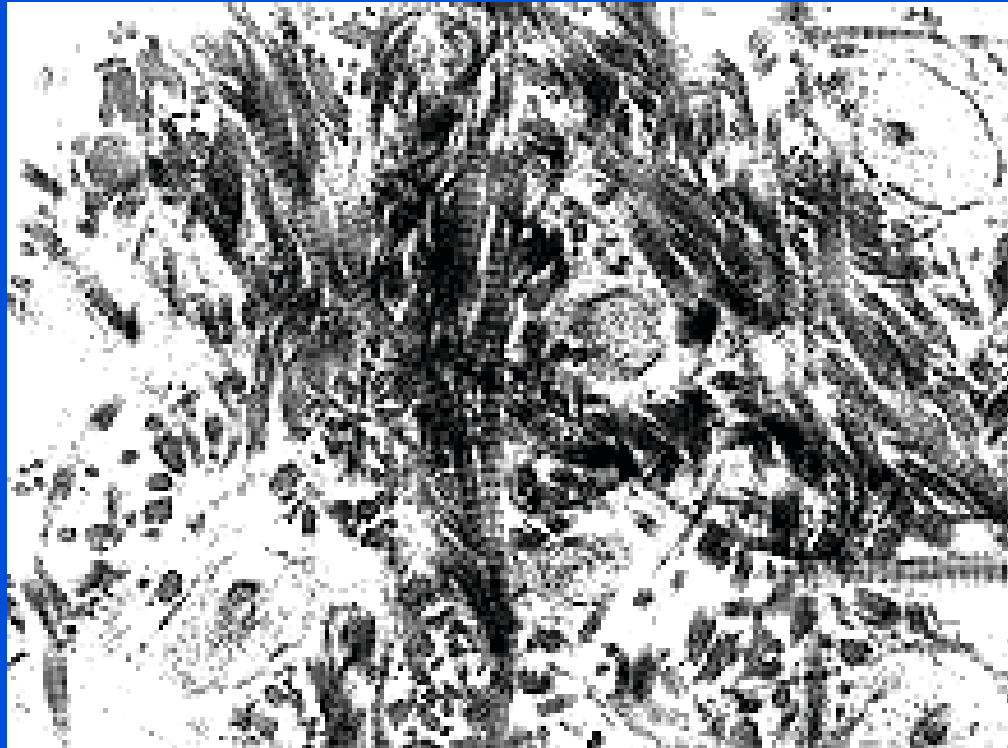


# Lamellar bone



Lépe organizovaná, mechanicky pevná  
Tvoří se pomalu- depozice kolagenních vláken 1-2  $\mu\text{m}/\text{den}$   
- určuje rychlost tvorby kostní matrix

# Woven bone



Nahodilé uspořádání kolagenních vláken

Mechanicky je slabá

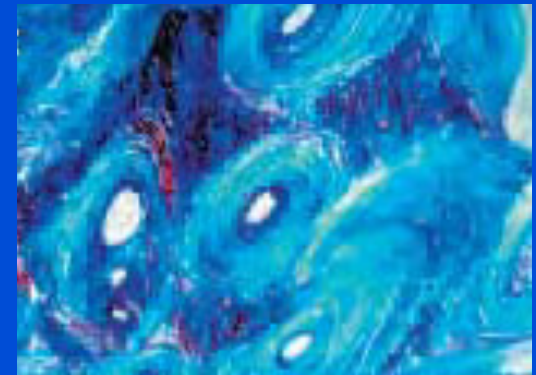
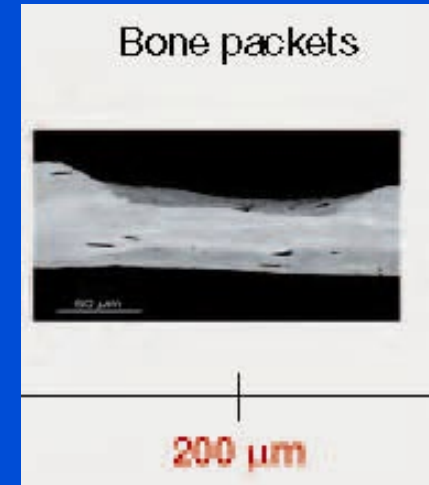
Tvoří se rychle, např. při hojení zlomenin

# 4. Bone packets

BSU- Basic structural unit

Kortikální kost- osteony

Trabekulární kost- trabekulární svazky  
„trámce nebo hemiosteony“



# Composition of bone

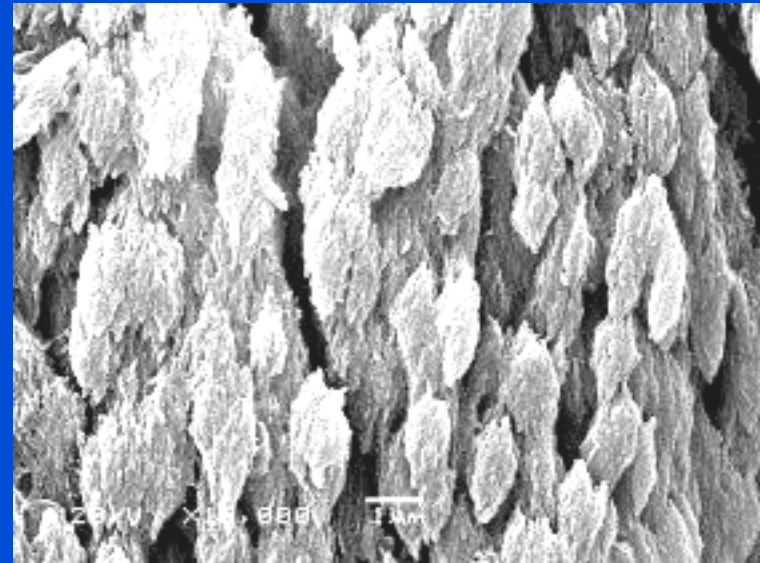
## Bone matrix

Anorganic part - 50 %  
(bone mineral)

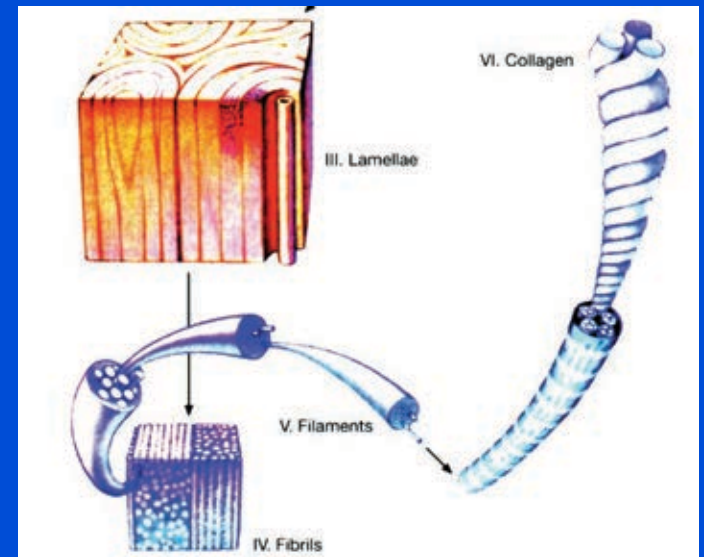
Organic part - 25 % (osteoid):  
90 % collagen type I  
10 % other proteins

## Cells

**Water** binding on collagen  
and mucopolysacharids- 25 %



HA krystaly



Kolagen typ I.



# The strength of bone

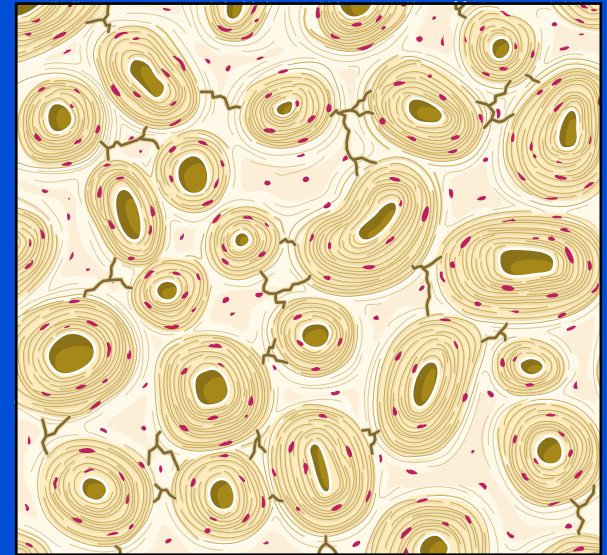
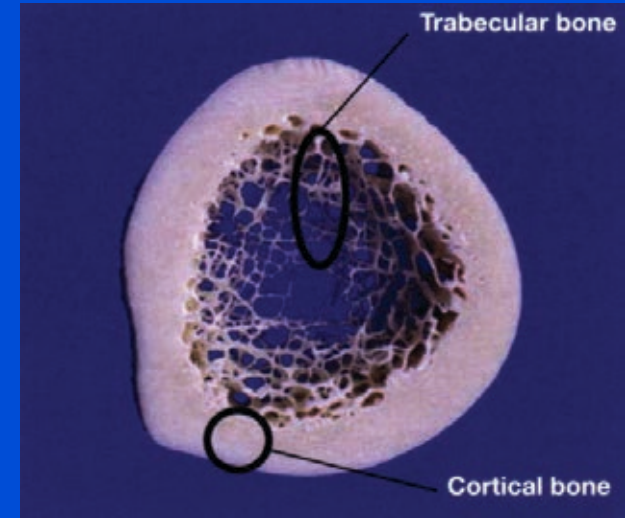
Kvalita kortikální a trabekulární kosti,  
kolagenu a kostního minerálu

Denzita podle BMD predikuje  
60-75 % mechanické pevnosti kosti

Kumulace mikropoškození  
a mikrozlomenin

Remodelace kosti:

- permanentní odstraňování  
poškozené a staré kosti
- zabraňuje propagaci mikrocracků  
do makrozlomenin



Microcracks

# Cortical bone

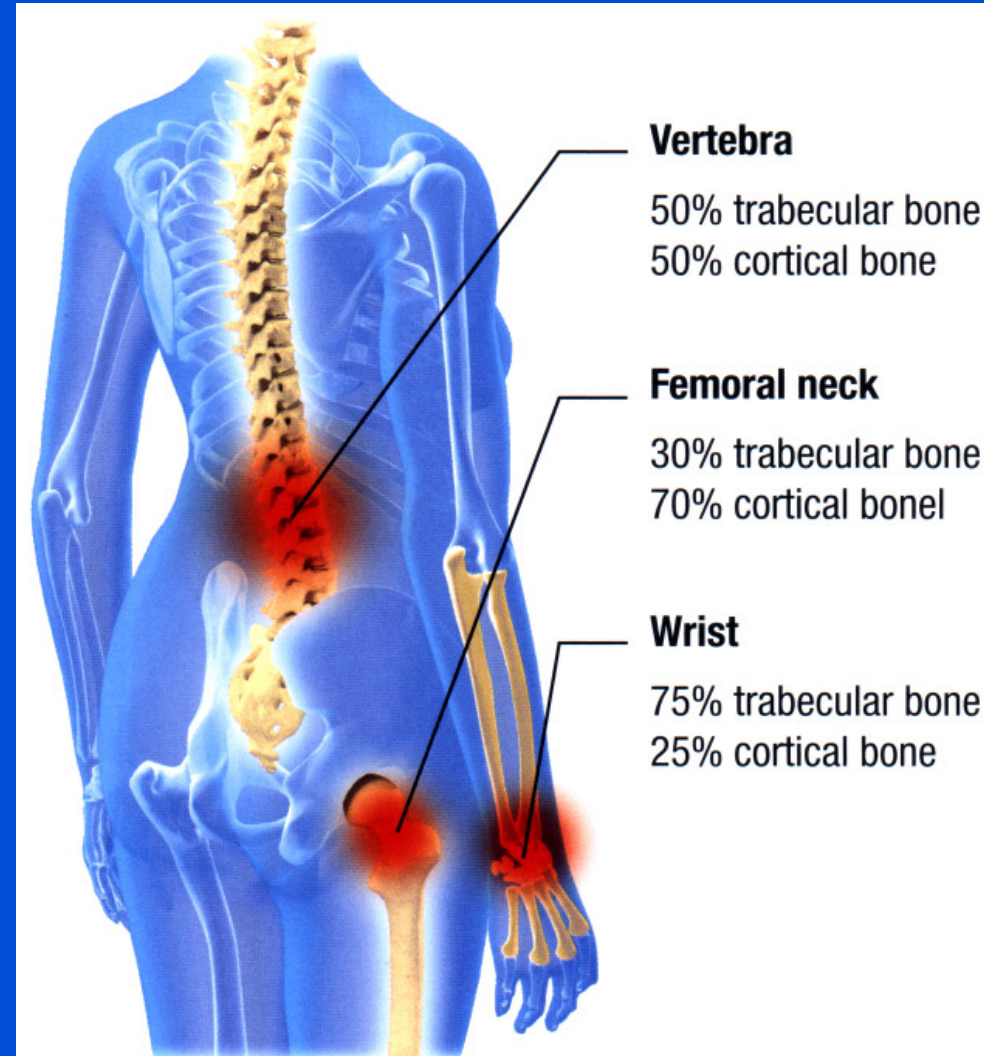
## Pevnost

70- 85 % pevnosti kostí celkem

70 % všech zlomenin u seniorů  
jsou nevertebrální zlomeniny  
s lokalizací v kortikální kosti

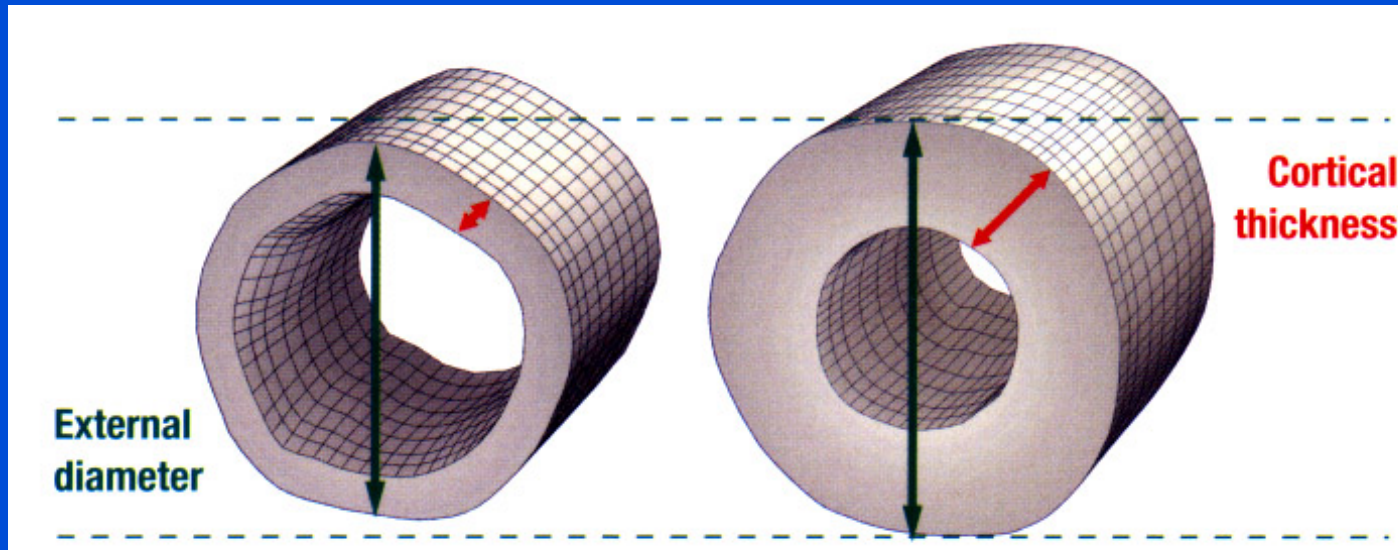
20 % ztráta ve smyslu  
zeslabení kortiky  
- 40 % snížení pevnosti kosti

## Složení kosti





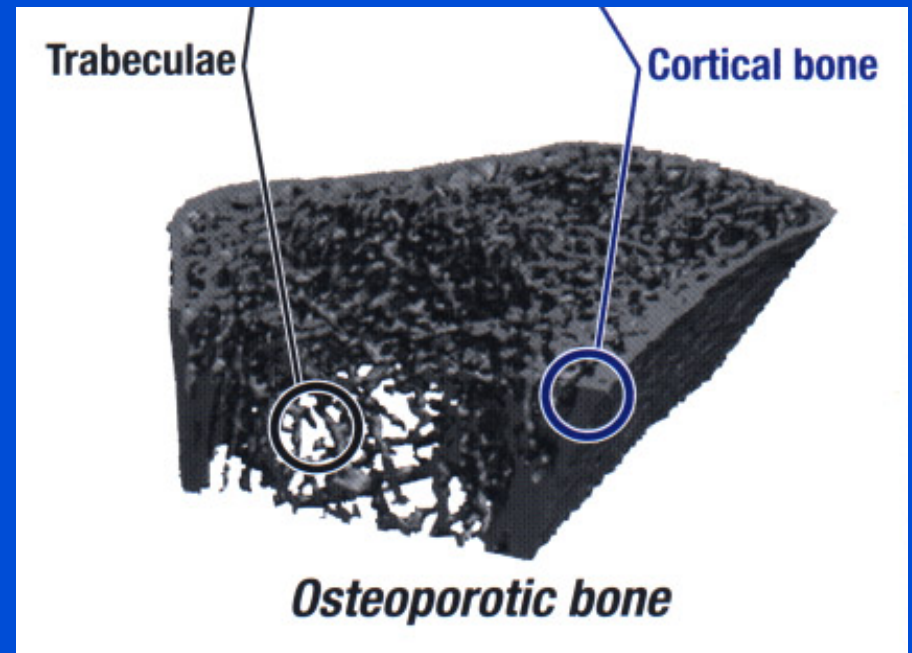
# Factors of cortical strength



Průměr kosti

Tloušťka kortikální kosti

Kortikální porozita



# Cortical bone in proximal femur

Zajišťuje 90 % pevnosti  
krčku femuru

Hlavní faktory pro  
vznik zlomeniny:

Zeslabení kortiky

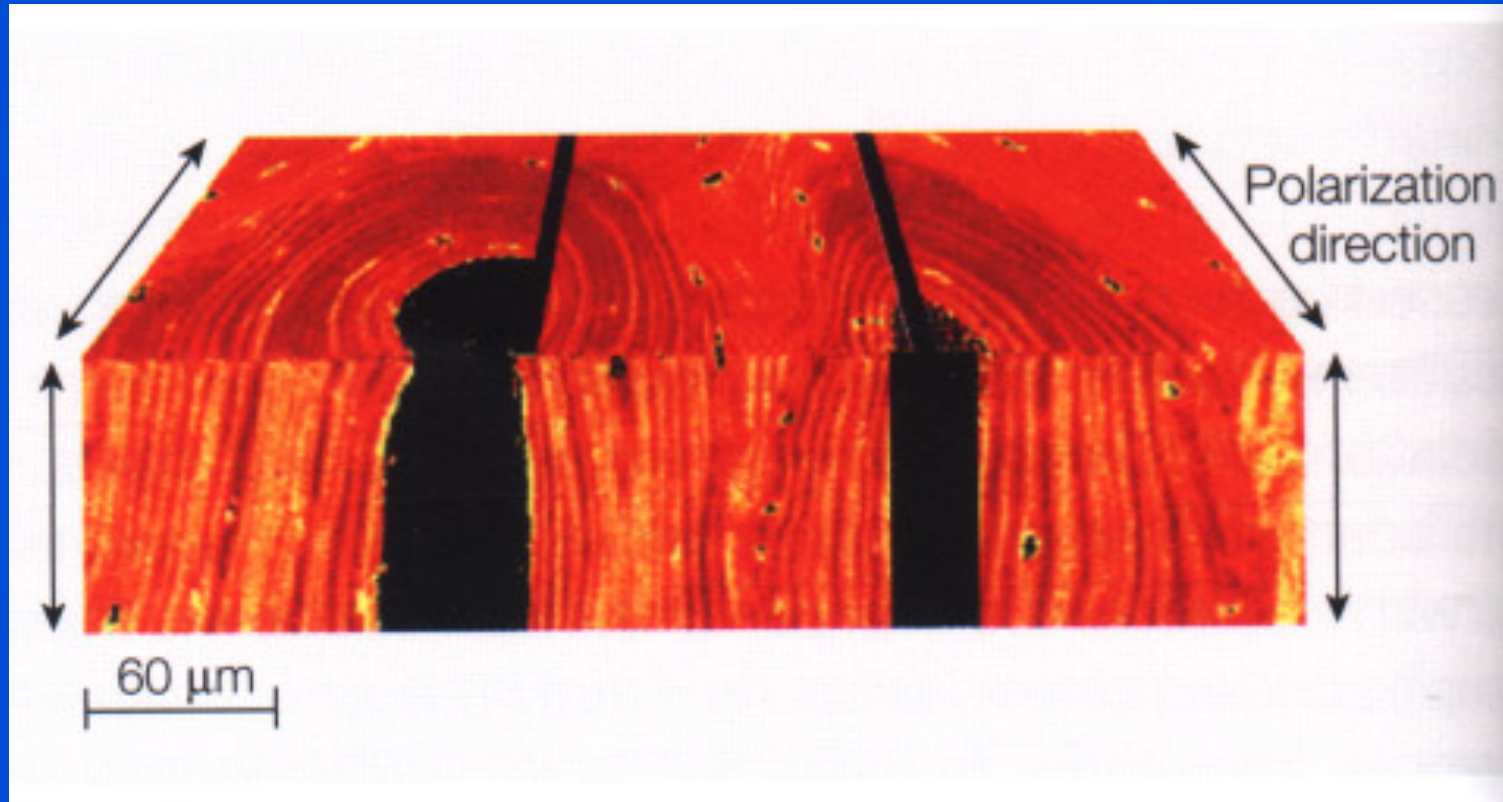
Zvýšení kortikální porozity



SCANCO Xtreme CT  
HR qCT

# Cortical porosity

Zvyšuje se po 40 letech věku  
Tloušťka kortikalis se snižuje každých 10 let o 6 %  
Začíná resorpcí a rozšířením Haversova kanálu



Raman microspectroscopy

# Osteoporosis

Ztráta kortikální kosti

Ztenčení kortikalis

Kortikální porozita



Extreme CT: denzita a 3 D mikroarchitektura kosti



# Osteoporosis

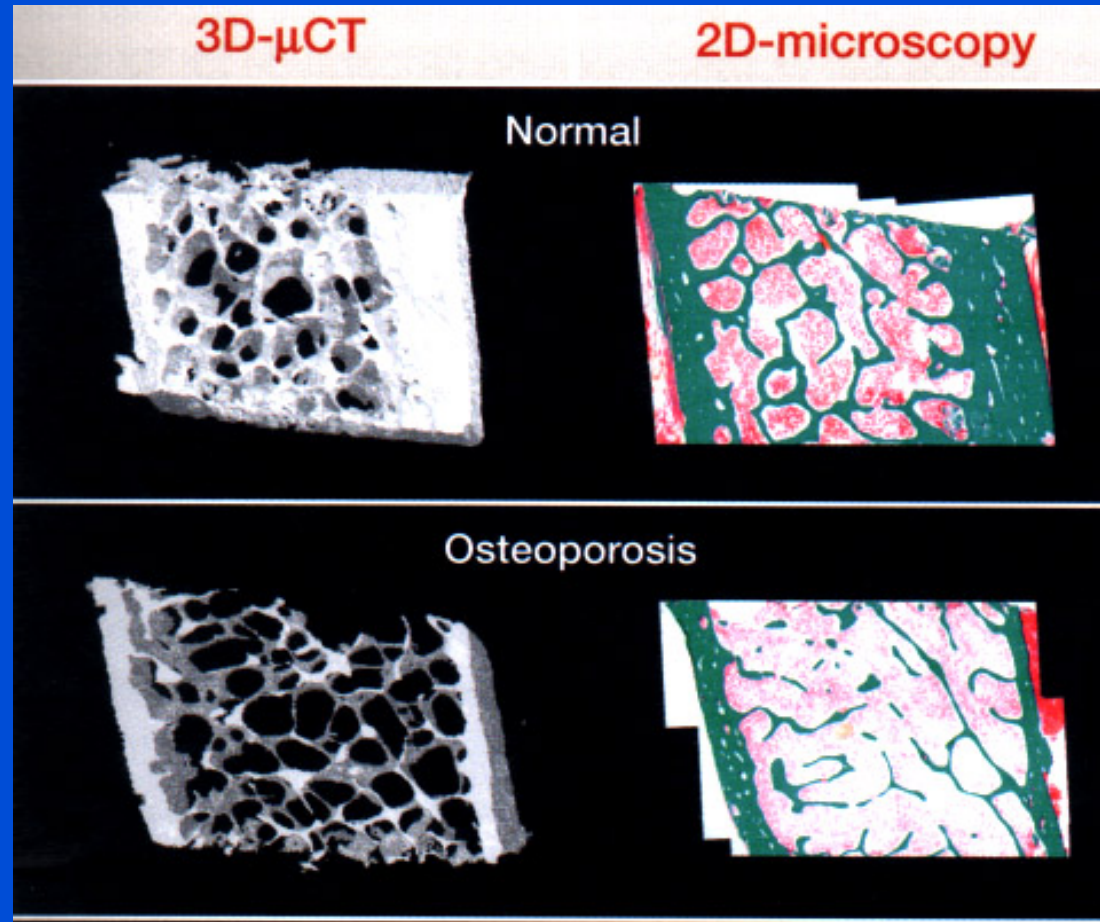
Tvorba nepravidelných obrovských kanálů

Tvorba rezorpčních kavit

Vznik menších osteonů

Snadnější tvorba mikrotrhlin

Nižší hustota osteocytů v intersticiální hmotě



# Factors of the strength of trabecular bone

Počet trámců, jejich tloušťka

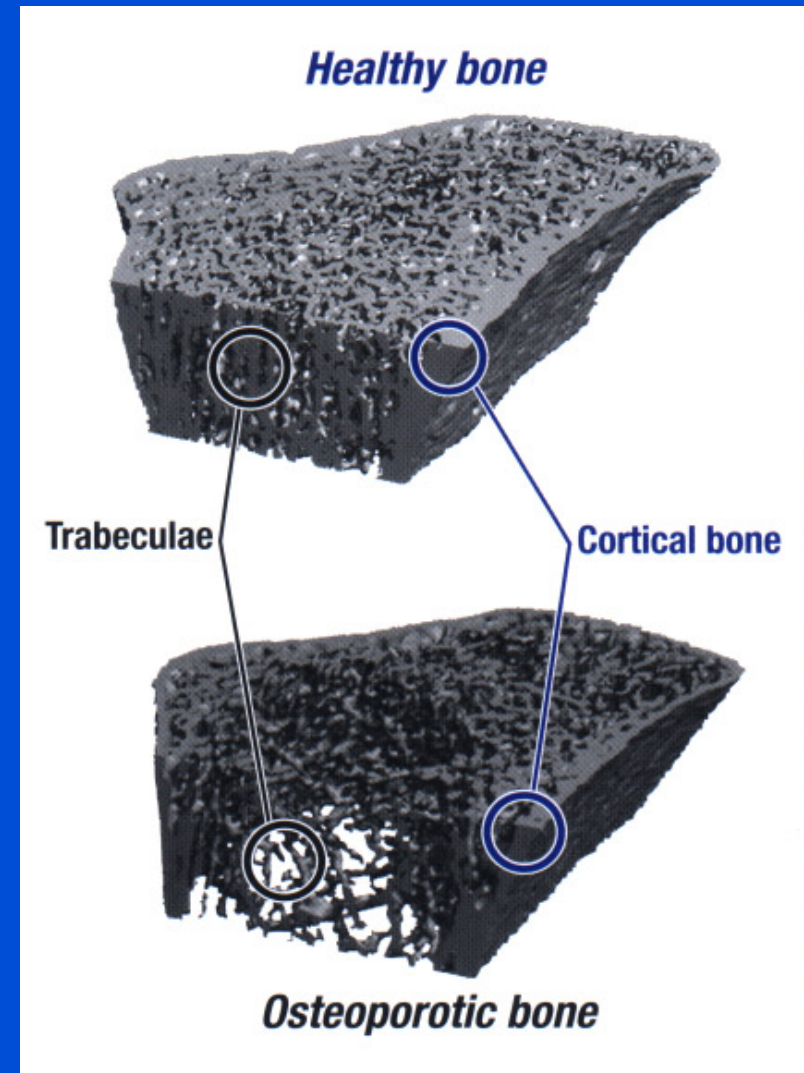
Spojení mezi trámci- interconnectivity

Uspořádání dle siločár

Trabekulární kostní objem

Trabekulární denzita

Intertrabekulární spacing



# Trabecular bone

Zdravá kost

Trabekulární kost tvořená převážně destičkami



Plate like elements

# Trabecular bone

Osteoporotická kost

Transformace z destiček na tyčky

Trabekulární kost tvořená převážně tyčkami



Rod like elements



# Bone matrix

## Kolagen:

Kvalita

Prostorové uspořádání

Orientace fibril, délka fibril

Cross linky:

poměr divalentní- trivalentní vazby

## Krystaly:

Velikost

Tvar

Objem

Osové uspořádání

## 2. Diagnosis of fractures

# Diagnosis

Anamnéza, mechanismus úrazu

Low energy trauma- osteoporosis?

Klinické známky zlomenin

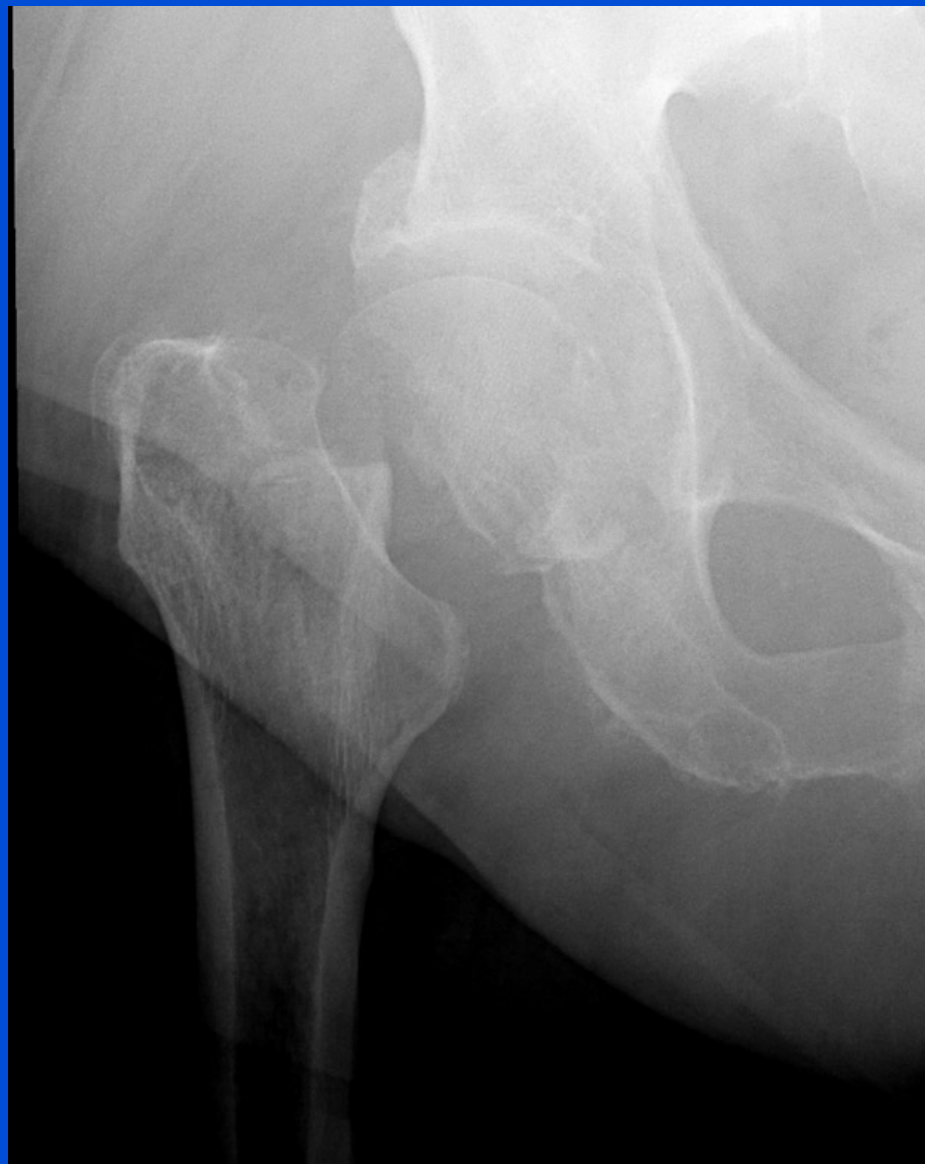
RTG, CT vyšetření

Pečlivé radiologické vyhodnocení

Opakované vyšetření s odstupem 10-14 dnů

# Neglected fx

Ž, 59 r., úraz před 6 týdny







M, 41 r., úraz před 5 měsíci



M, 21 r., úraz před 3 měsíci





M., 47 r., úraz před 6 měsíci

### 3. Healing of fx



# Healing

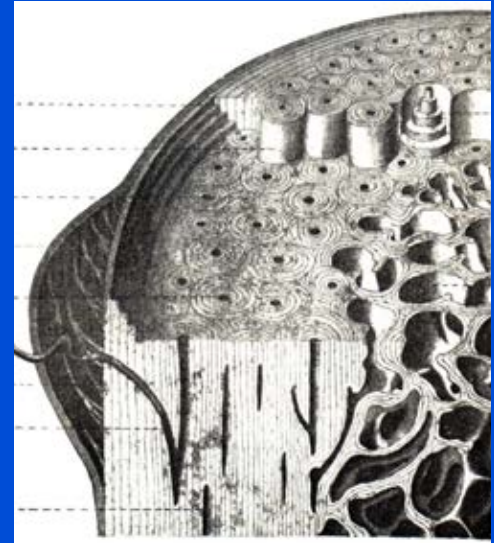
Osteoblasty:

Kortikální kost:

kambiová vrstva periostu a endostu,

Trabekulární kost:

trámce spongiózy epifýz a metafýz



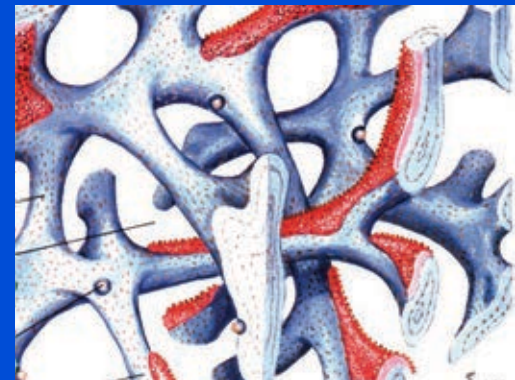
Osteoprogenitorní buňky

Diafýza - málo buněk

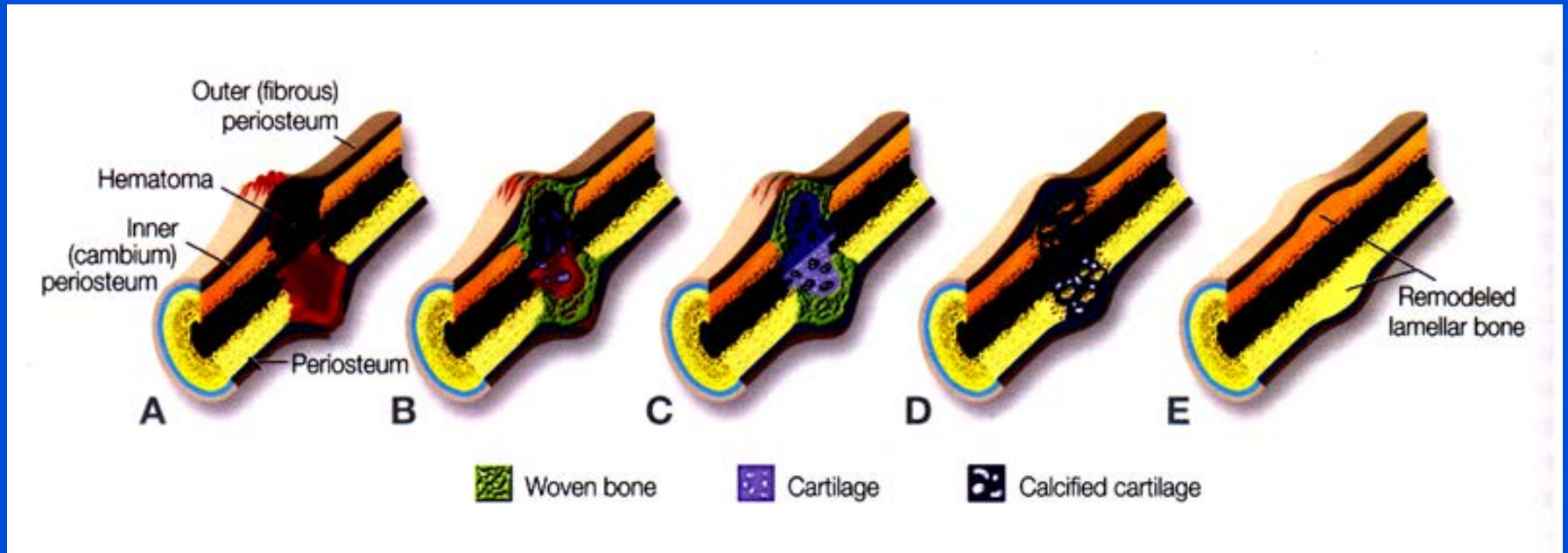
delší doba hojení

Epi a metafýza - hodně buněk

kratší hojení



# Indirect healing



A. Hematom

B. Granulační tkáň- zánět

C. Primární kostní svalek (osteoid, pletivová kost, chrupavka, vápenaté soli)

D. Sekundární kostní svalek (nahrazování pletivové kosti kostí lamelární)

E. Remodelace kostního svalku

# Proces hojení kosti

1. týden



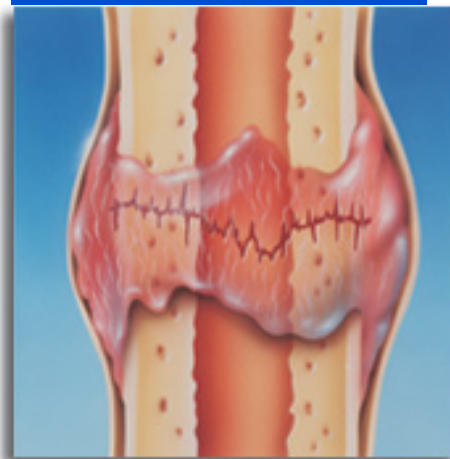
Hematom (nebo zánět)

4.-16. týden



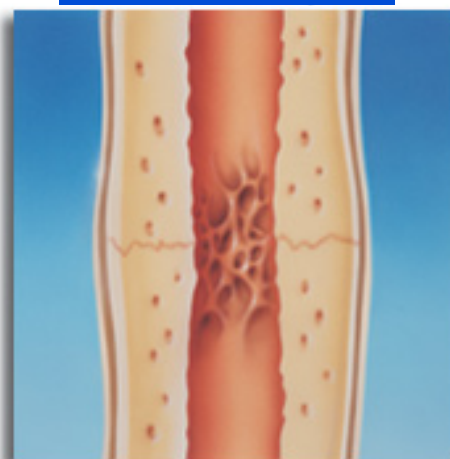
Tvrdý svalek

2.-3. týden



Měkký svalek

17. týden a dále



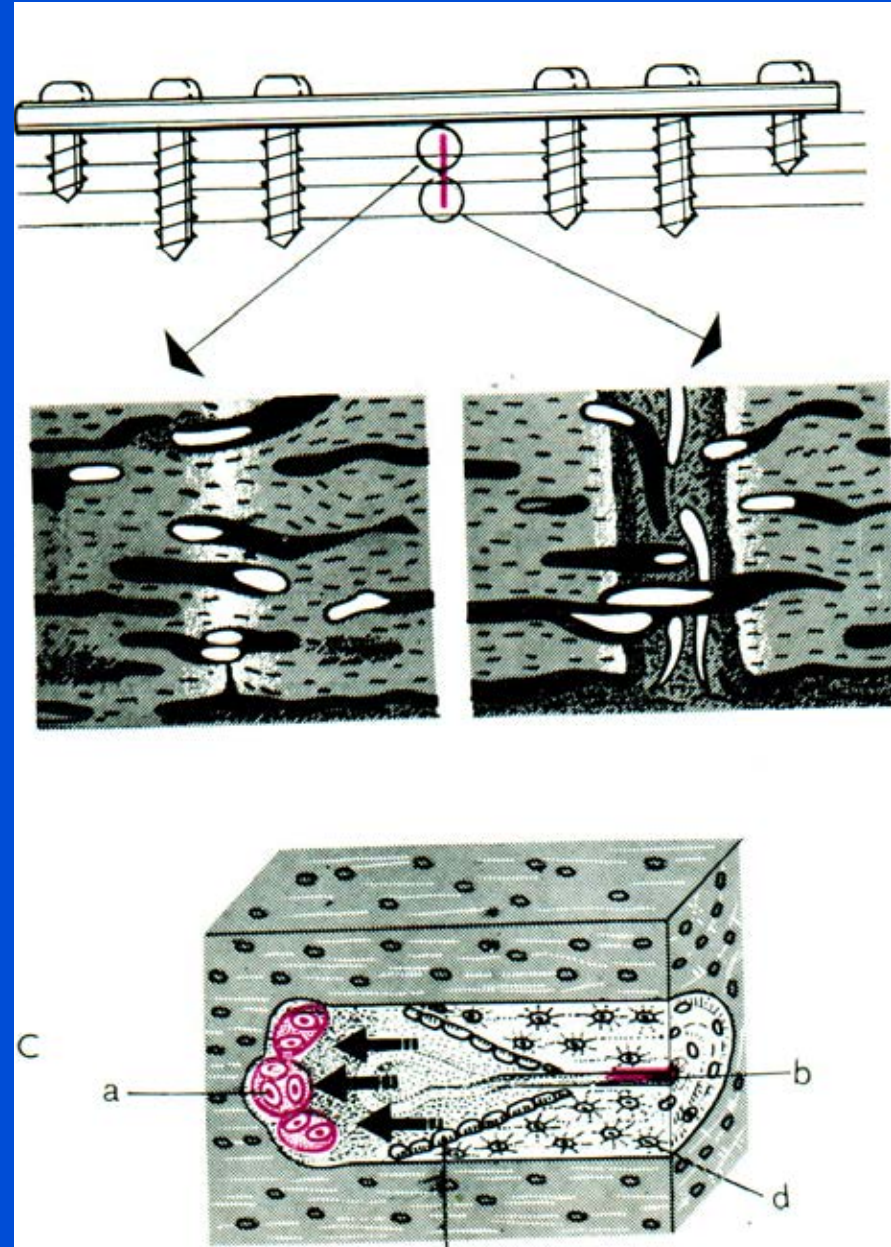
Remodelace

# Direct healing

Stabilní fixace, mechanický klid

Hojení interkortikální

Osteon: osteoklasty tvoří rezorpční kanál, za nimi je céva a podél ní osteoblasty.



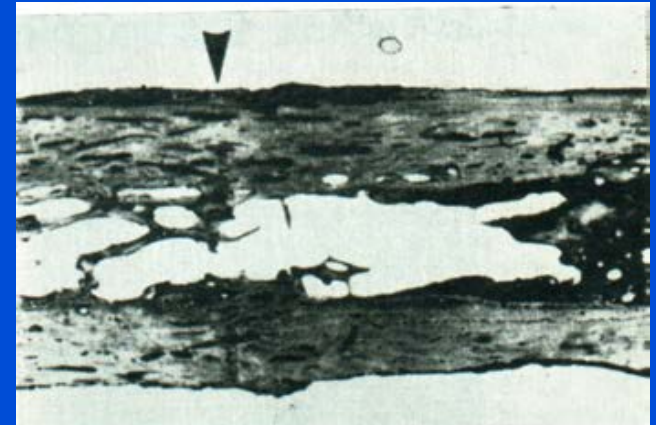


# Direct healing

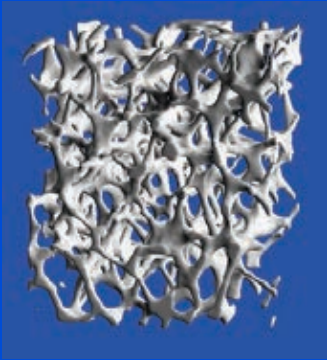
Rychlost osteonů: 0,1 mm/den

Odbourávání a novotvorba

Bez vazivového a chrupavčitého svalu



# Osteoporosis



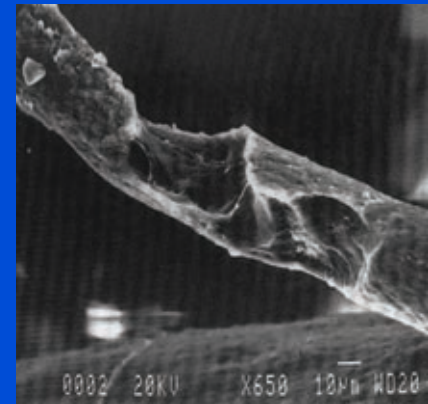
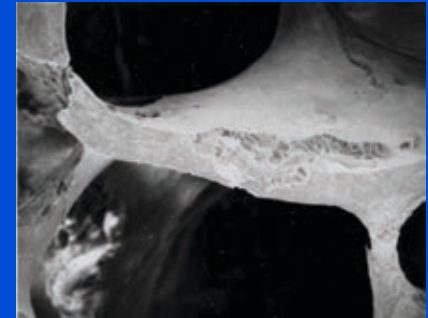
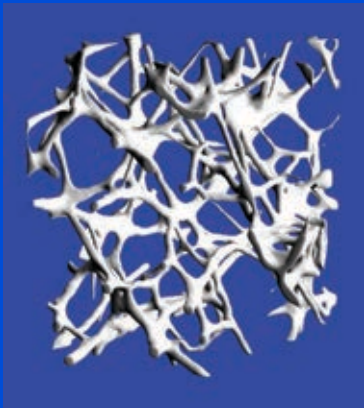
Pokles objemu kostní hmoty

Chátrání trabekulární architektury

Zvýšená kortikální porozita

Zvýšené kortikální ztenčování

Změna kompozice kostní matrix



L. Mosekilde  
Tech and Health Care, 1998

**Snížená odolnost kosti**

Bouxsein. Best Practice in Clin Rheum. 2005 ; 19:897-911  
Seeman & Delmas, New England J Med, 2006 ; 354:2250-61

# Fragility fractures

Nízká kvalita kosti

Tříštivý charakter zlomenin

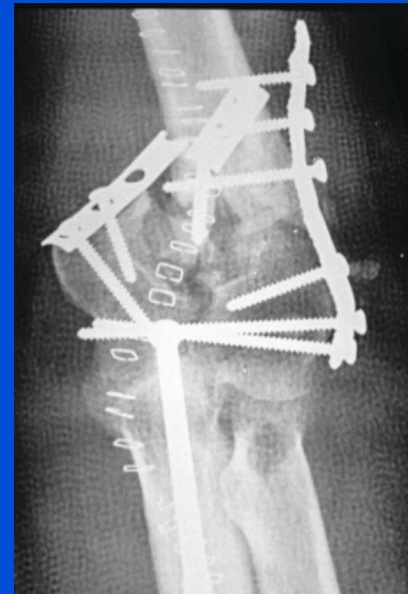
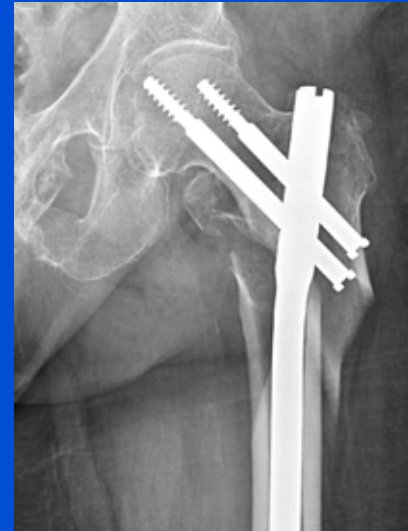
Zborcení kosti

Prodloužení času hojení

Vyšší nároky na techniku osteosyntézy

Horší fixace implantátu v kosti

Vyšší riziko pakloubu



# Management

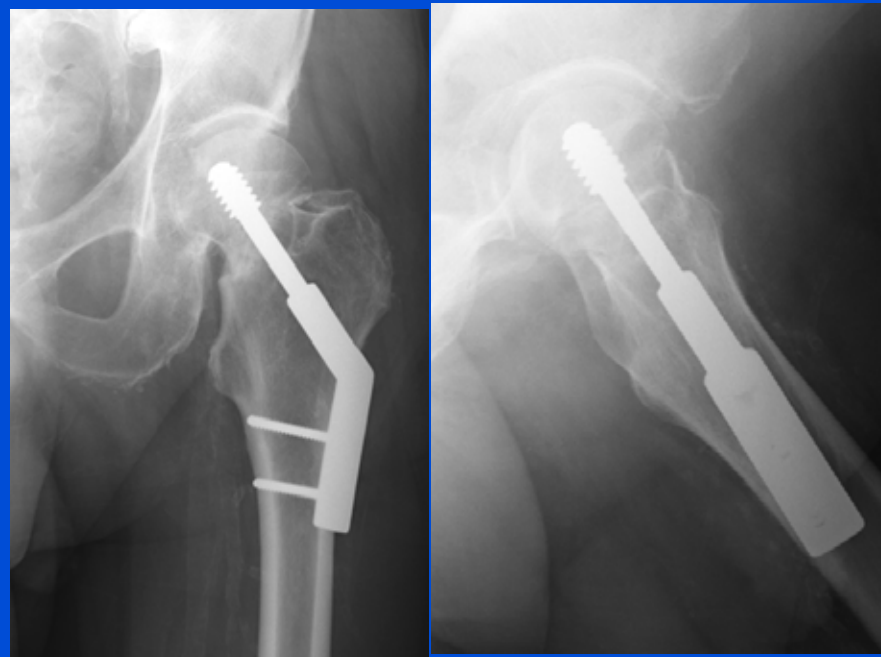
Správné posouzení typu zlomeniny

Správná indikace k léčbě-  
konz. postup, OS, aloplastika

Výběr implantátu

Korektní repozice

Stabilní fixace





# Hemiarthroplasty

Cemented - uncemented

Monoblock - modular type

Unipolar - bipolar

Metal head - ceramic head

Over 80 y.

Higher risk of acetabular erosions



# THA

It is preferable versus hemiarthroplasty

In dislocated fx over 65 y.

In fractures with O.A. of the hip

3 - 5 % of dislocation

2 - 4 % of septic complication

Reoperation rate in elderly:

Internal fixation	40 %
-------------------	------

Arthroplasty	4,5 %
--------------	-------



## 4. Osteoporotic fractures

# Fx of proximal femur

## Incidence

USA (280 mil. inhab.)	310 000 / rok
U.K. ( 60 mil. inhab. )	80 000 / rok
ČR (10 mil. inhab.)	18 000 / rok
Svět	1.8 million / rok



# Projected Osteoporotic Hip Fractures Worldwide

**Total number of hip fractures:**  
1990 = **1.66 million**  
2050 = **6.26 million**

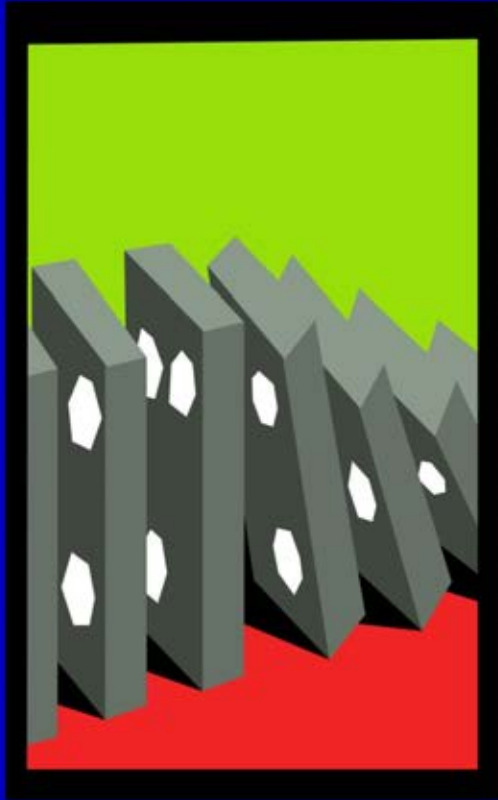


Adapted from Cooper C et al,  
Osteoporosis Int, 1992; 2:285-9

# Osteoporosis- risk of further fx



# A prevalent fracture is a major risk for another fracture



Incident Vertebral Fracture

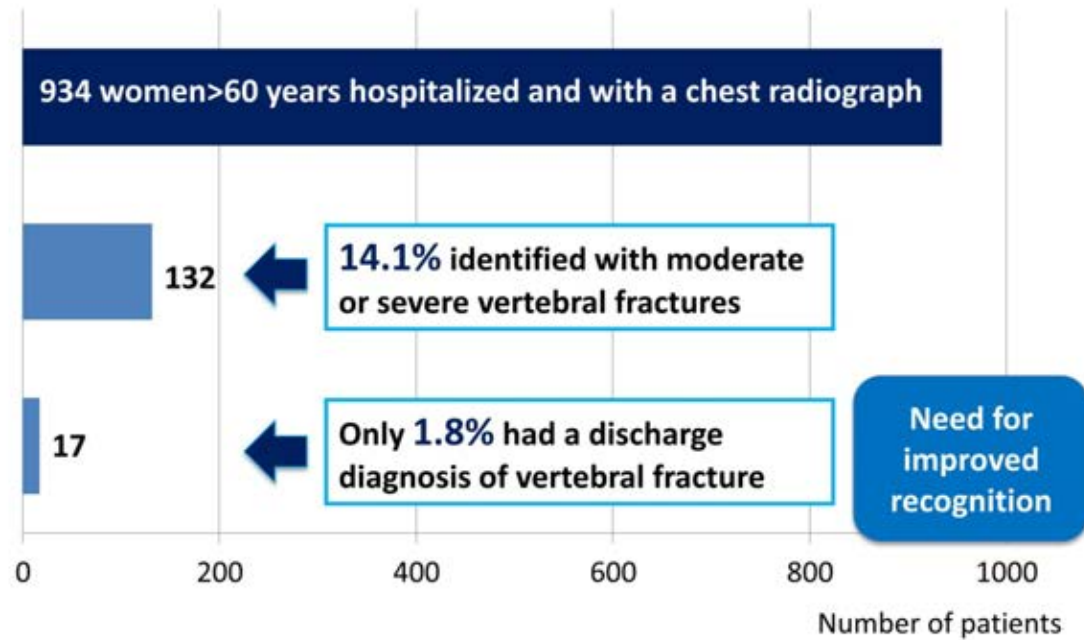
-> 20% Risk of another Fracture within One Year

*Lindsay et al 2001*

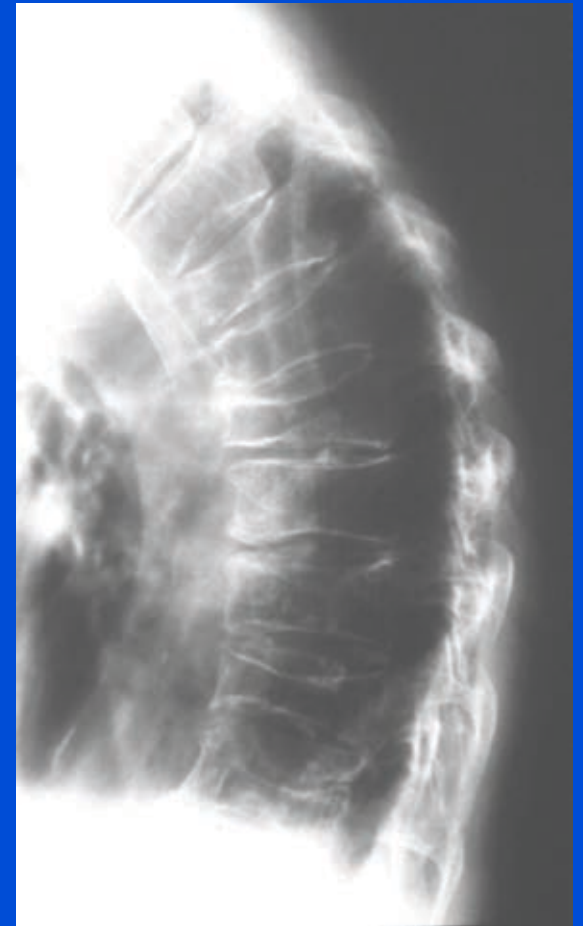
A Fracture:  
An Opportunity to Identify  
Patients at Increased Risk ?

## Vertebral fracture are under-recognized

Cross-sectional survey in a large regional hospital in New England

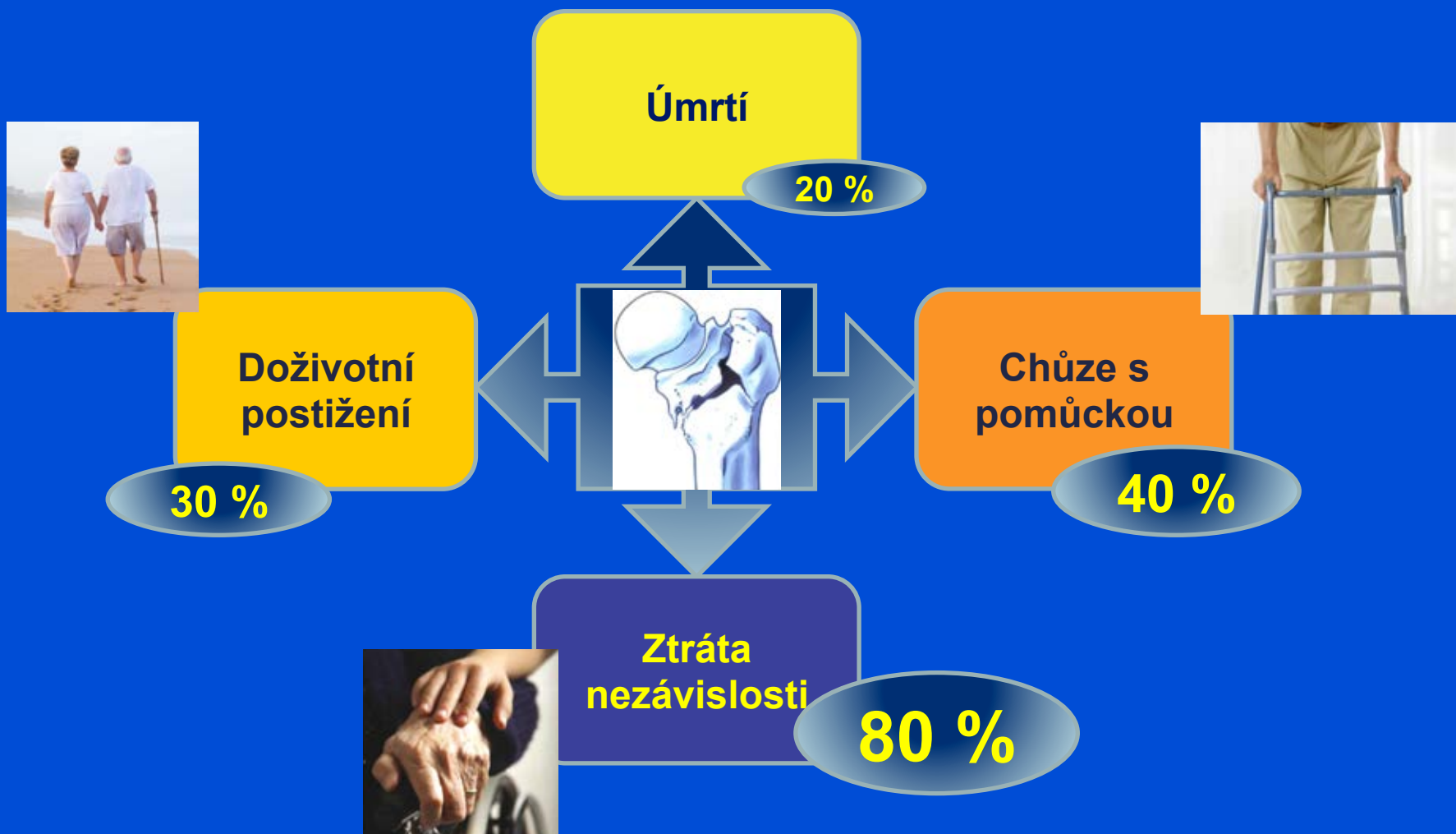


Gehlbach SH, et al. *Osteoporos Int.* 2000





# Consequences



## 4. Secondary prevention of fx

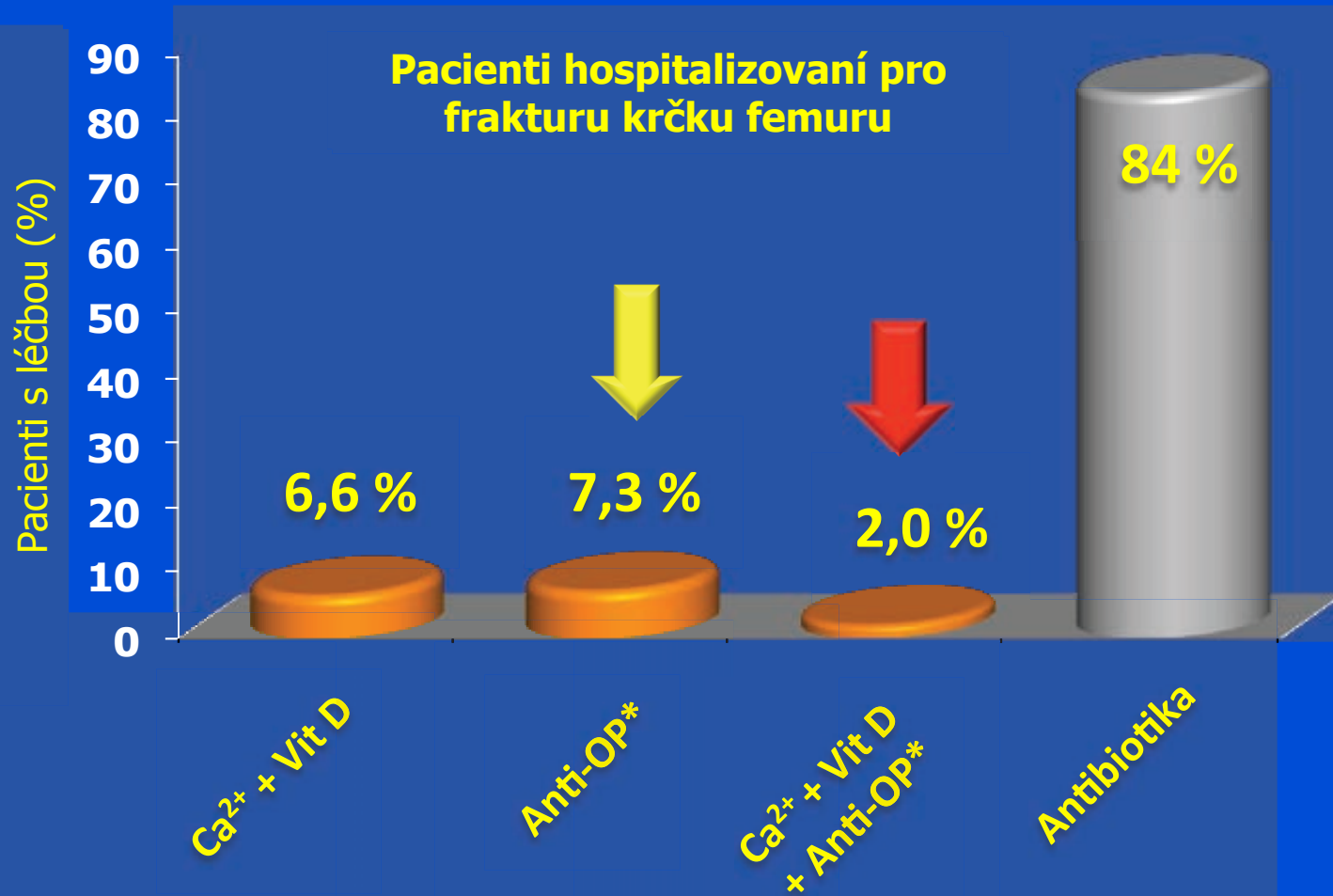
# Low treatment prevalence after hip fracture

## Treatment prevalence (%)

▪ Andrade & al	2003	24
▪ Bellantonio & al	2001	47
▪ Bahl & al	2003	15
▪ Formiga & al	2005	6
▪ Gardner & al	2002	19
▪ Harrington & al	2002	16
▪ Hooven & al	2005	42
▪ Juby & al	2002	10
▪ Kamel & al	2000	5
▪ Kiebzak & al	2002	27
▪ Panneman & al	2004	15
▪ Port & al	2003	0
▪ Rabenda & al	2008	6
▪ Simonelli & al	2003	17
▪ Solomon & al	2003	<u>22</u>

**16%**

# Secondary prevention





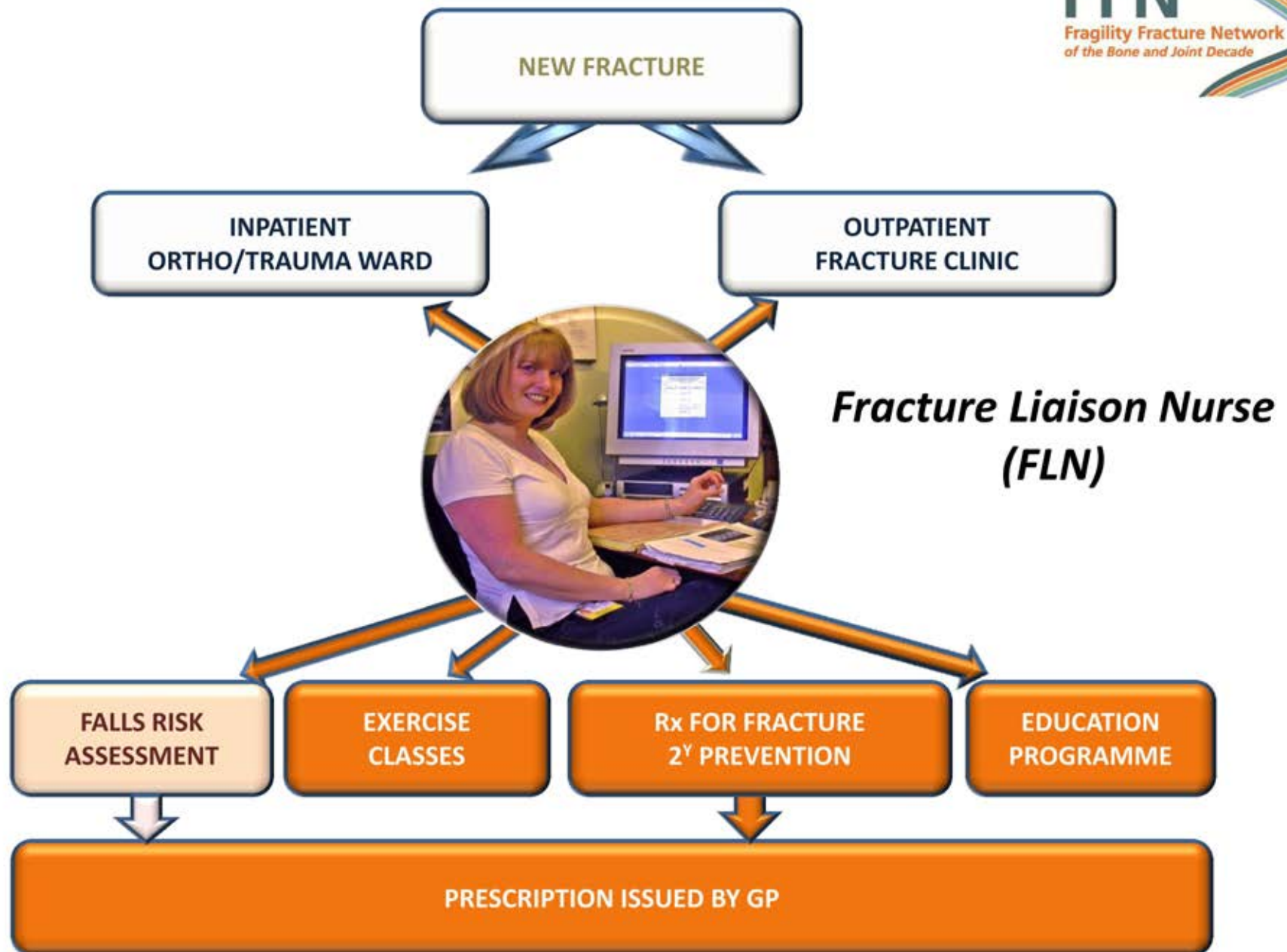
## Colles' fracture: are physicians missing an opportunity?

**1162 women with a distal radial fracture, >55 yrs (60% < 74 yrs)**

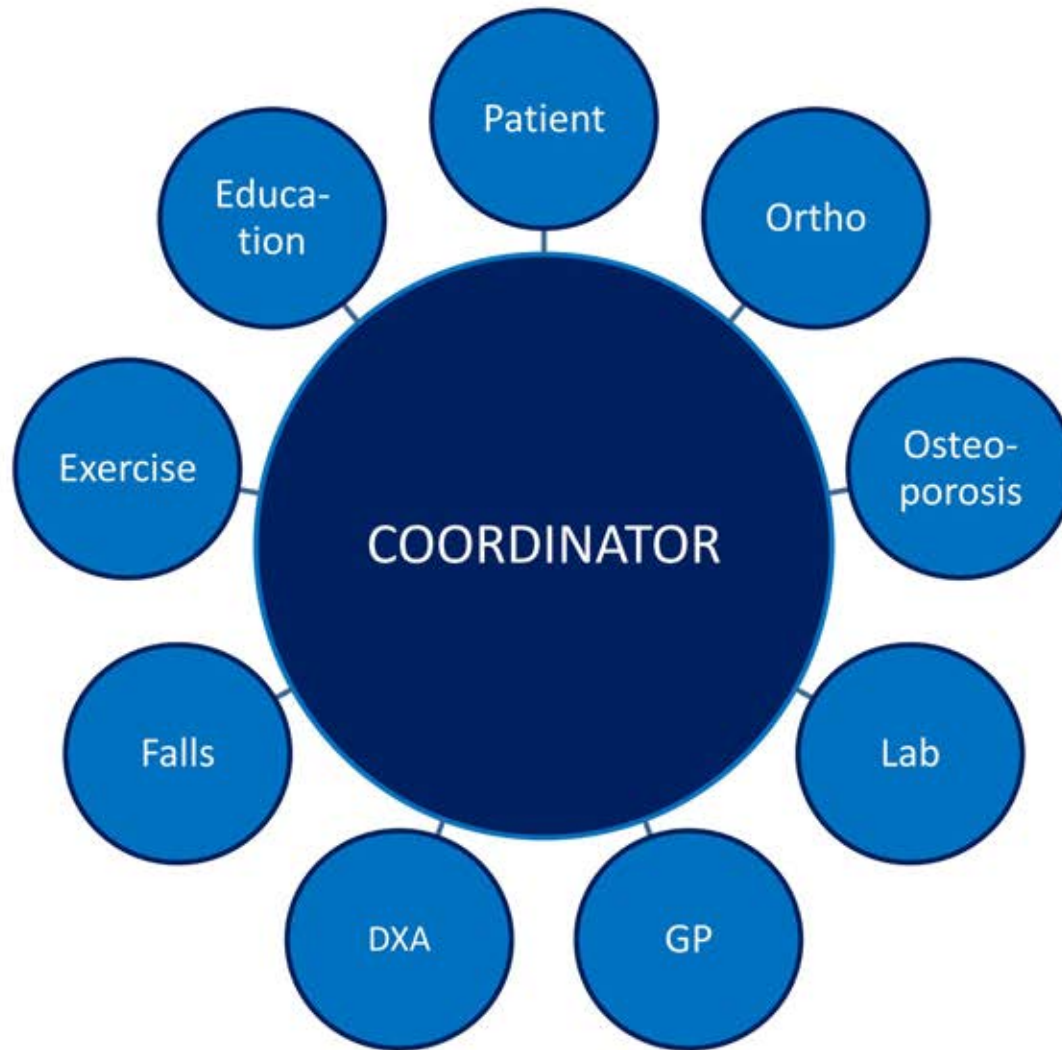
- 23% received medical treatment for osteoporosis
- 2.8% had a bone density scan



**76%** received neither a bone density scan nor medical treatment of osteoporosis



# The coordinator at the center of the system



# Recommendation

Pravidelná tělesná aktivita

Udržovat bezpečnou chůzi a pohybovou nezávislost

Dostatečný přívod kalcia a vit. D

1000- 1500 mg Ca

400-800 IU vit. D

Dostatečná výživa

Odstranit rizikové faktory

Alkohol a cigarety- ne !

Léčba osteoporózy

# Results - FLS

Maastricht: po 5 letech nižší výskyt opakovaných zlomenin  
o 35 % a pokles mortality o 33 %

South California: po 7 letech snížení výskytu zlomenin  
krčku femuru o 37 %

Sydney: po 4 letech snížena incidence opakované zlomeniny  
o 80 % nižší než v kontrolní skupině



# Results - FLS

Glasgow: během 18 měsíců vyšetřeno koordinátorem  
4600 pacientů se zlomeninou  
82 % zjištěno jako zl. při osteoporóze  
nebo osteopenii

50 000 pacientů /10 let zhodnoceno  
Snížení počtu zlomenin kyčle o 5,3 %

Mc Lelan: na 1000 pacientů 18 OP zlomenin preventováno  
(z toho 11 zl. kyčle)  
Úspora 21 000 £

# Cost-benefit analysis

FLS cohort of 686 patients, compared with “usual care” cohort of 193 patients:

- 18 fewer fractures
- 3 life years gained
- 22 QALYs gained (Quality-adjusted life-years= a unit of measurement of both the quality and the quantity of life lived)
- 266 hospital bed-days saved
- Cost saving of 312 000 £ from fractures avoided

	FLS cohort	Usual care cohort
Cost of assessments	98,000 £	14,000 £
Cost of drugs	292,000 £	85,000 £
Overall saving:	21,000 £ / 1000 patients	

# Post–Hip Fracture Use of Prescribed Calcium Plus Vitamin D or Vitamin D Supplements and Antiosteoporotic Drugs Is Associated With Lower Mortality: A Nationwide Study in Finland

## Medication Purchase-Specific Hazard Ratios for 1-Year Mortality Among Patients Discharged Home After Hip Fracture,

	Men		Women	
Medication purchases after discharge home				
No purchases of antiosteoporotic drugs or calcium plus vitamin D or vitamin D supplements	1	ref	1	ref
Only purchases of antiosteoporotic drugs	0.79	0.56–1.11	0.79	0.67–0.93
Only purchases of calcium plus vitamin D or vitamin D supplements	0.74	0.56–0.97	0.91	0.75–1.12
Purchases of antiosteoporotic drugs and calcium plus vitamin D or vitamin D supplements	0.72	0.50–1.03	0.62	0.50–0.76
	Men + Women: 0.74 0.67–0.81			

Nurmi- Luthje, C. et al., 2011

# Comparison with other priorities

Issues:	Strokes & TIAs	Heart attacks	Fragility fractures
Incidence/year	110,000	275,000	<b>310,000</b>
Current trend	Falling	Falling	<b>Rising</b>
NHS bed days*	1.85m	1.15m	<b>1.2m (hips)</b>
Annual costs	£2.8bn	£1.7bn	<b>£2bn</b>

## 5. Influence of medication on fractures



# Nurishment

Podvýživa je determinantem fraktury krčku  
Zvyšuje sklon k pádům pro horší koordinaci pohybu a  
pokles svalové síly.

U nemocných s fr. krčku byla zjištěna  
nižší albuminémie.

Vysokoproteinový přídavek 30g/den-  
Albuminémie se zvýšila po 28 dnech o 7g/l.

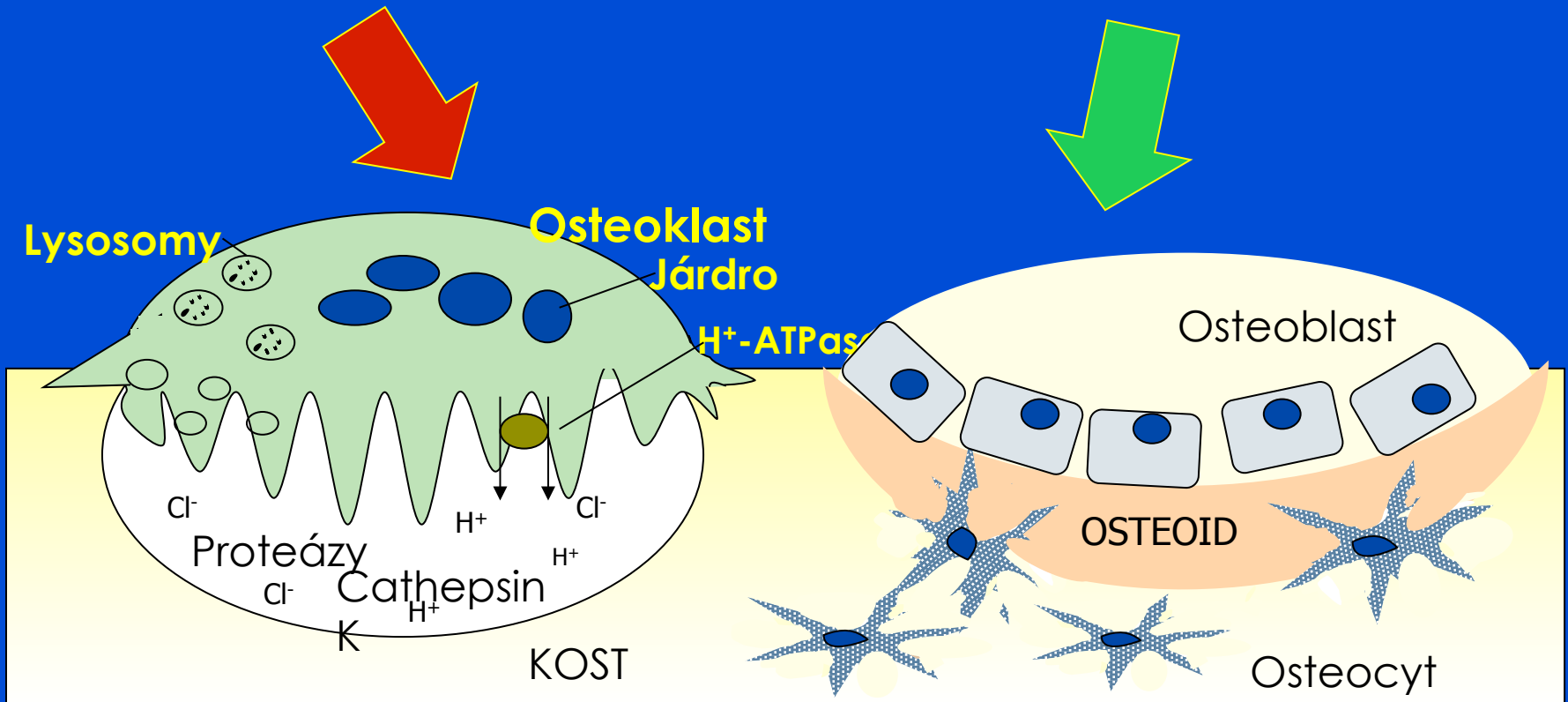
Riziko – alkoholici, vdovci neznalí vaření

# Medication

## Cíle

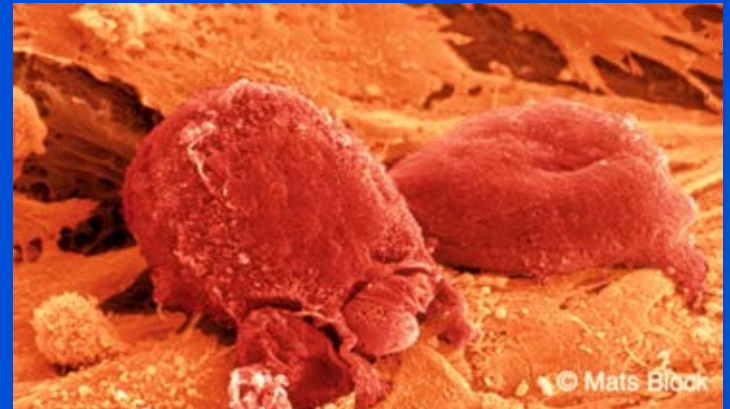
Inhibice osteoklastů

Stimulace osteoblastů



# Medication

- Antiresorptiva
  - Bisfosfonáty
  - Denosumab
  - Estrogeny a SERMs
- Osteoformační léky
  - PTH peptidy
  - Stroncium ranelát
  - *protilátky - DKK1 a sklerostin*
  - *Antagonisté calcium sensing receptorů*



# Bisphosphonates

Zvyšují velikost a mineralizaci kostního svalku

Zvyšují mechanickou pevnost svalku

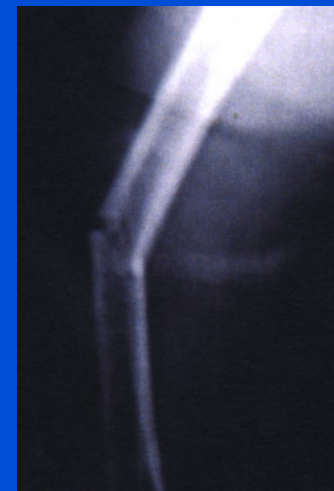
Snižují remodelaci svalku

Riziko atypických zlomenin

**1 RANK LIGAND BINDS TO RECEPTORS ON OSTEOCLASTS**



**2 BISPHOSPHONATES INTEGRATE INTO THE BONE MATRIX AT THE SITE OF BONE TURNOVER**

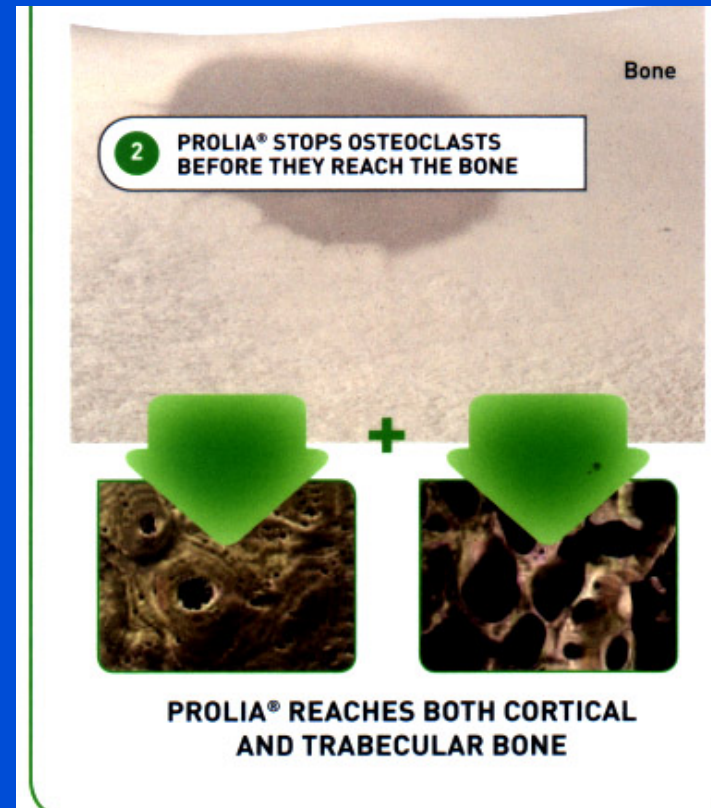
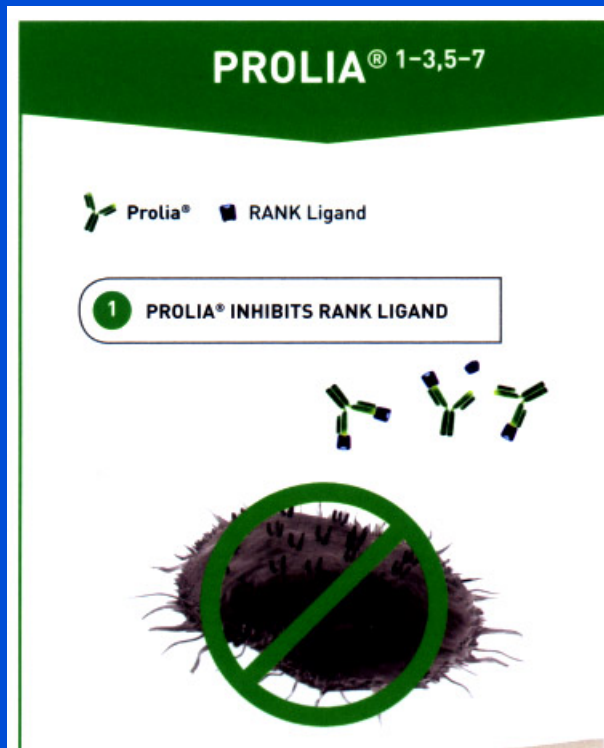


# Denosumab

Zvyšuje pevnost svalku

Opožděná remodelace

Denosumab *není* asociován se zpomaleným hojením  
nonvertebrálních zlomenin





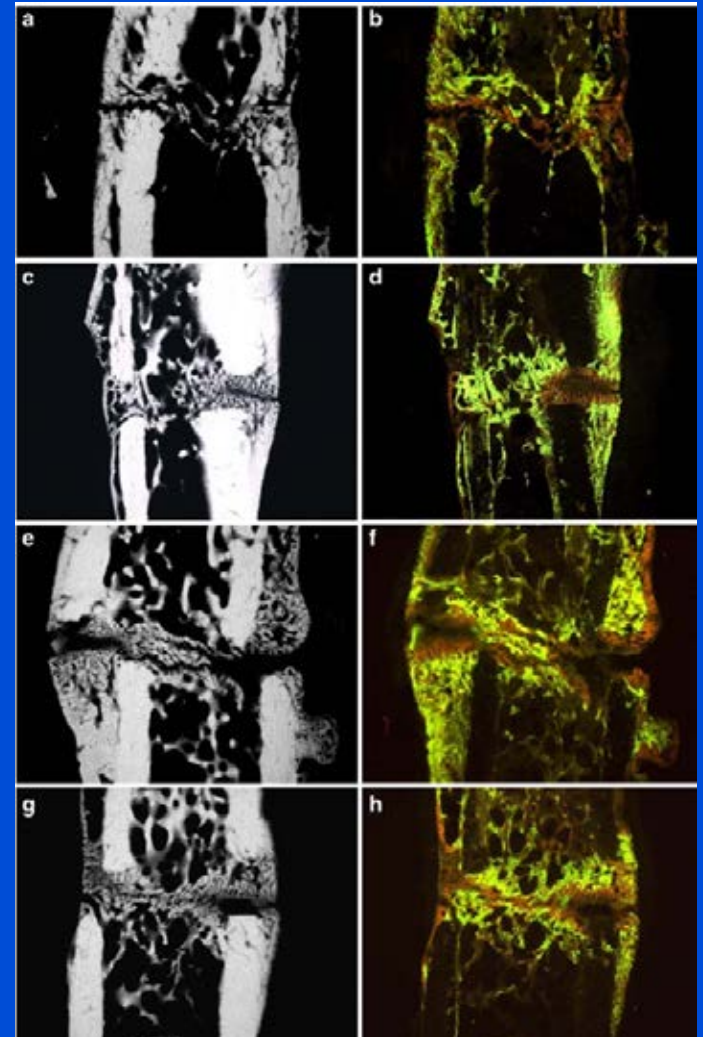
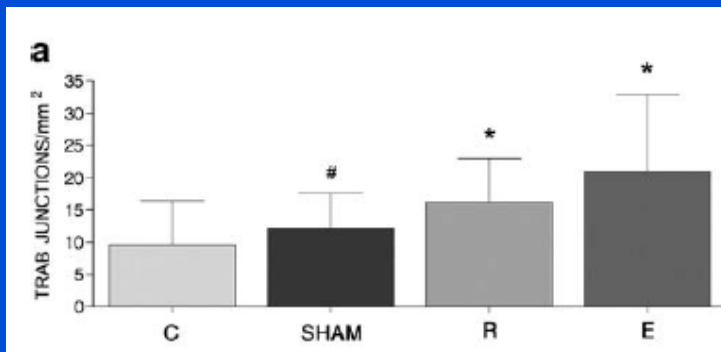
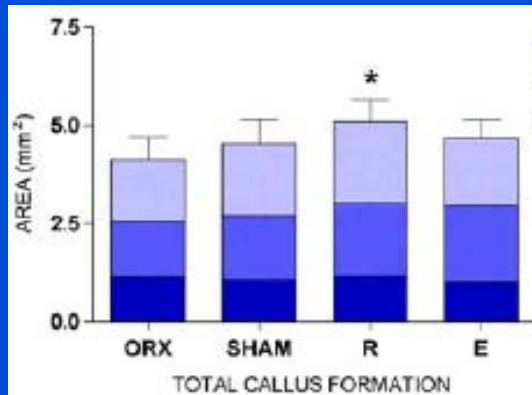
# Estrogens, SERM

Langenbecks Arch Surg (2010) 395:163–172  
DOI 10.1007/s00423-008-0436-x

ORIGINAL ARTICLE

## Estrogen and raloxifene improve metaphyseal fracture healing in the early phase of osteoporosis. A new fracture-healing model at the tibia in rat

E. K. Stuermer · S. Schmisch · T. Rack · E. Wenda ·  
D. Seidlova-Wuttke · M. Tezval · W. Wuttke ·  
K. H. Frosch · K. M. Stuermer



C

S

R

E

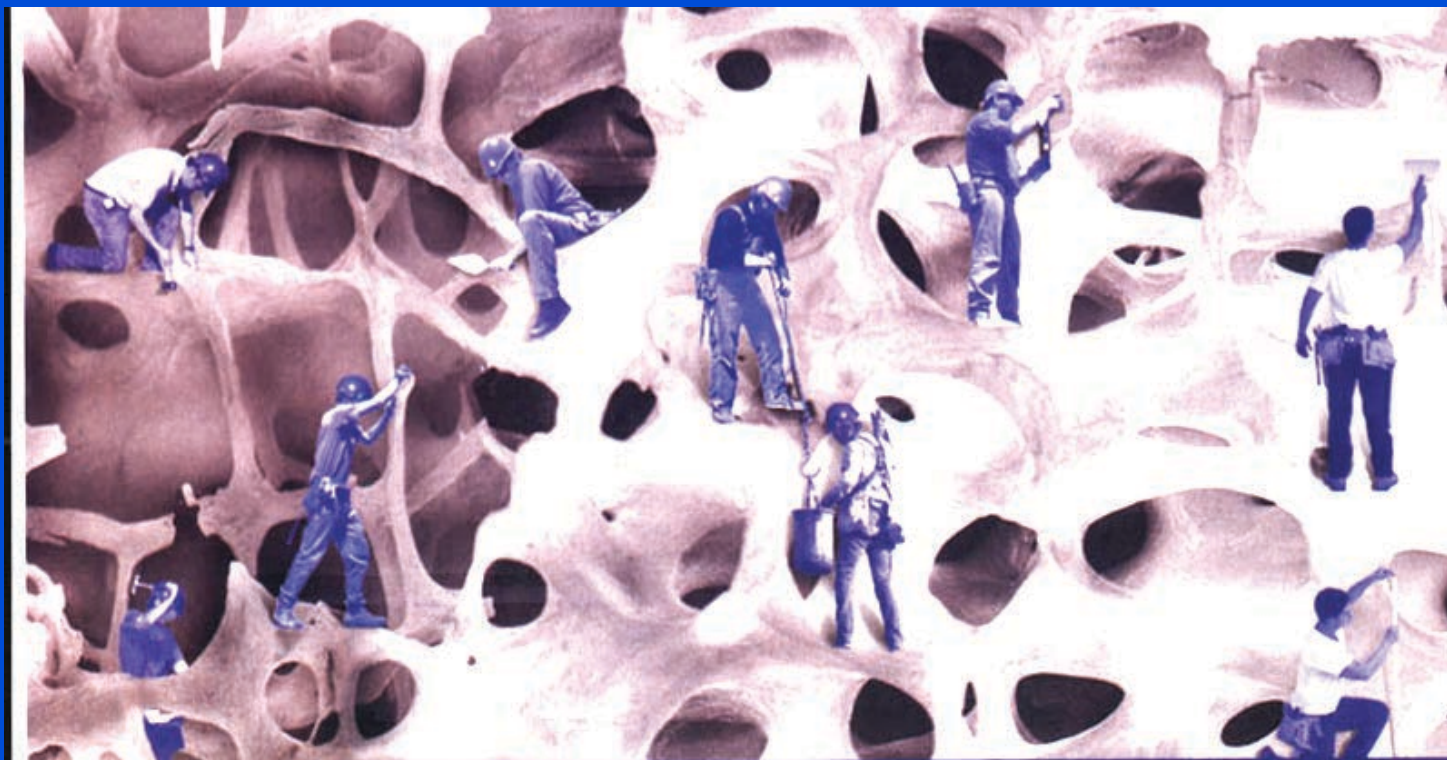
# Teriparatide

Zvyšuje tvorbu svalku

Zvyšuje objem, mineralizaci a obsah buněk  
ve svalku

Zvyšuje pevnost svalku

vč. pevnosti a tuhosti v torzi



# Parathyroid Hormone 1-84 Accelerates Fracture-Healing in Pubic Bones of Elderly Osteoporotic Women

Peter Peichl, MD, Lukas A. Holzer, MD, Richard Maier, MD, and Gerold Holzer, MD

**TABLE II Fracture-Healing, VAS Score, and Timed “Up and Go” Test**

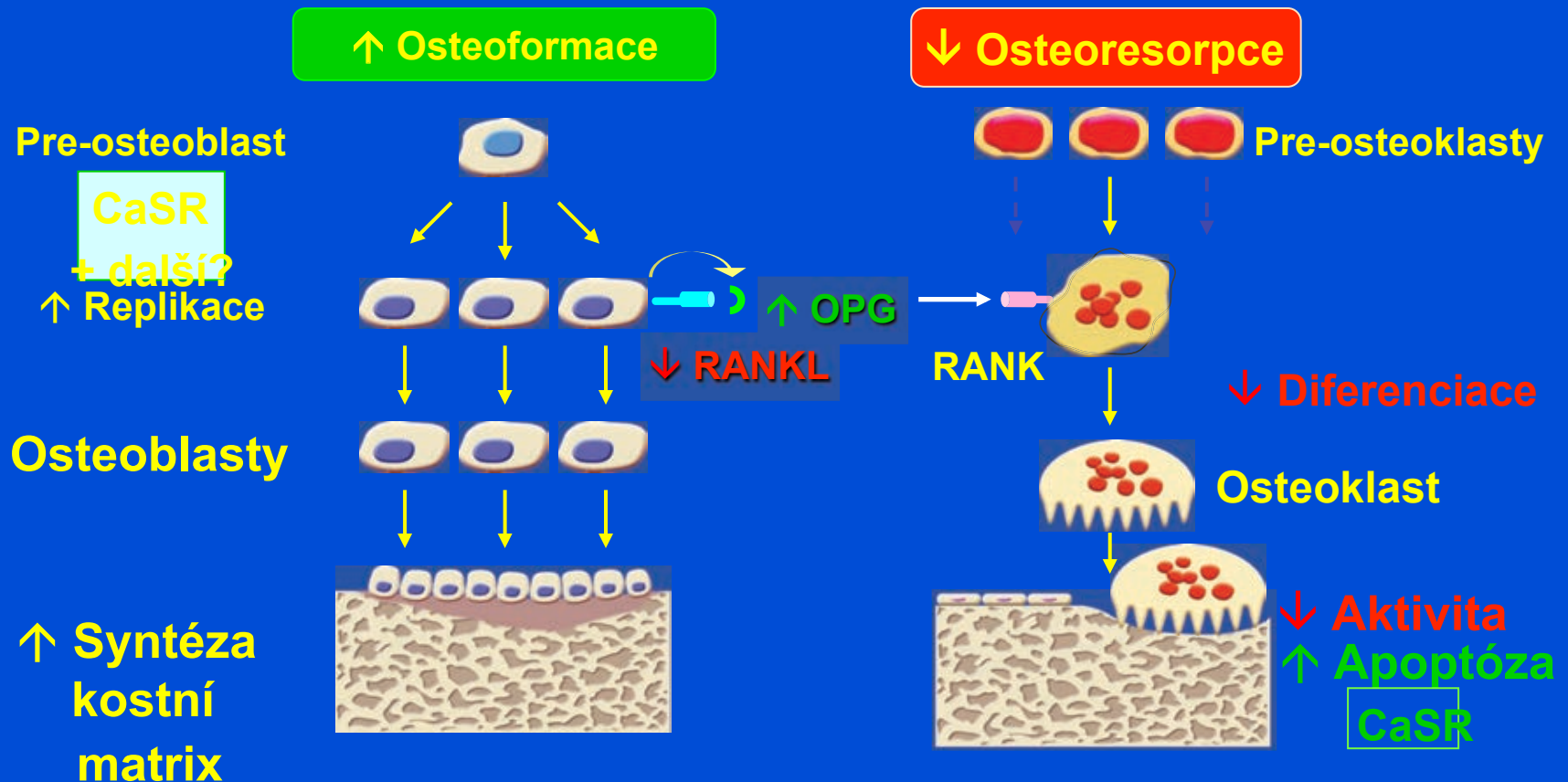
	PTH 1-84 Treatment Group (n = 21)	Control Group (n = 44)	P Value
Fracture-healing			
Week 4*	1 (4.8%)	0 (0%)	0.145†
Week 8*	21 (100%)	4 (9.1%)	<0.001†
Week 12*	21 (100%)	30 (68.2%)	0.004†
VAS score‡			
Week 0	7.6 ± 1.1	7.7 ± 1.1	0.743§
Week 8	3.2 ± 1.0	6.5 ± 0.9	<0.001§
Timed “Up and Go” at Week 12‡ (s)	22.9 ± 7.7	54.3 ± 19.9	<0.001§

\*The values are given as the number of fractures, with the percentage in parentheses. †Chi-square test. ‡The values are given as the mean and the standard deviation. §Mann-Whitney U test.

**Conclusions:** In elderly patients with osteoporosis, PTH 1-84 accelerates fracture-healing in pelvic fractures and improves functional outcome.

# Stroncium ranelate

## Mechanismus účinku





# Stroncium ranelate

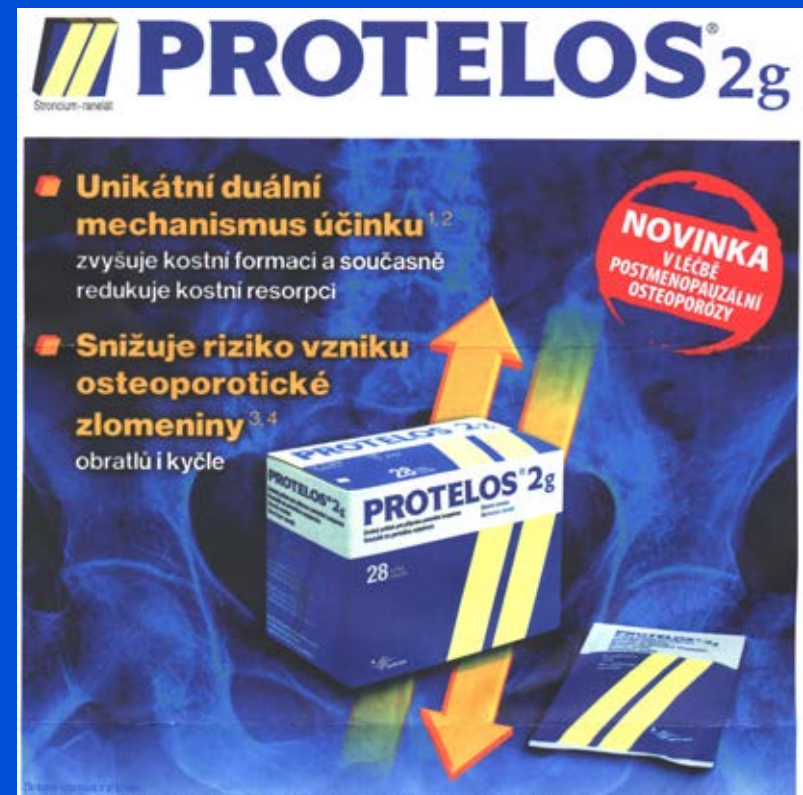
Pozitivní efekt v prevenci vzniku další zlomeniny

Vyšší kvalita kostního svalku

Lepší vhojování implantátu

Rychlejší hojení zlomenin

Vyšší kvalita nově tvořené kosti





# Case report

Ž, 57 r.

Repozice, sádr. fixace

30 dnů po úraze

- nedostatečná tvorba svalku

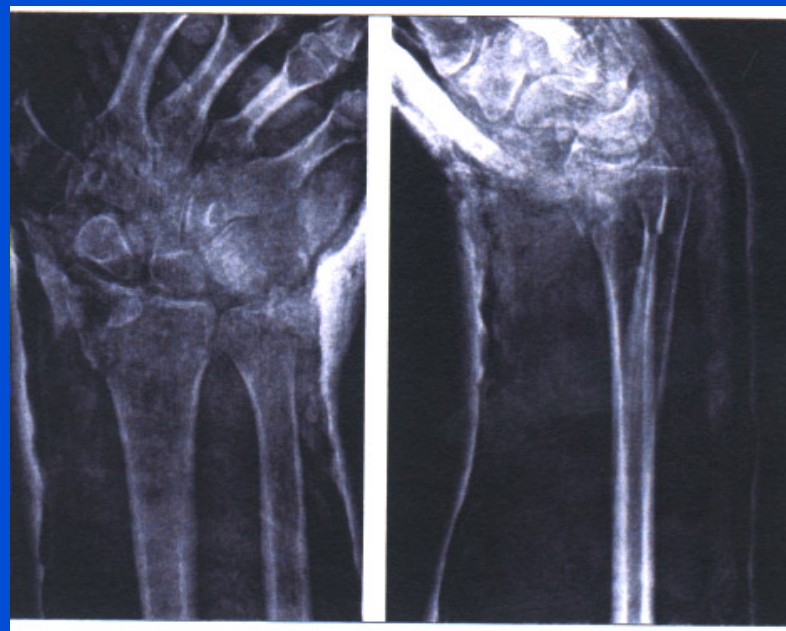
- DXA osteopenie

Plastová sádra

Calcium 1200 mg/den

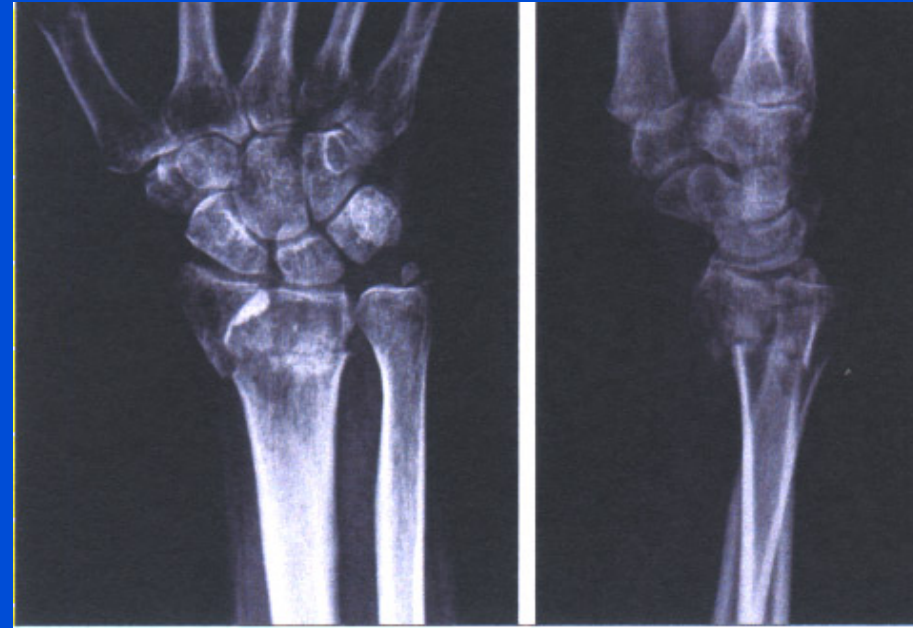
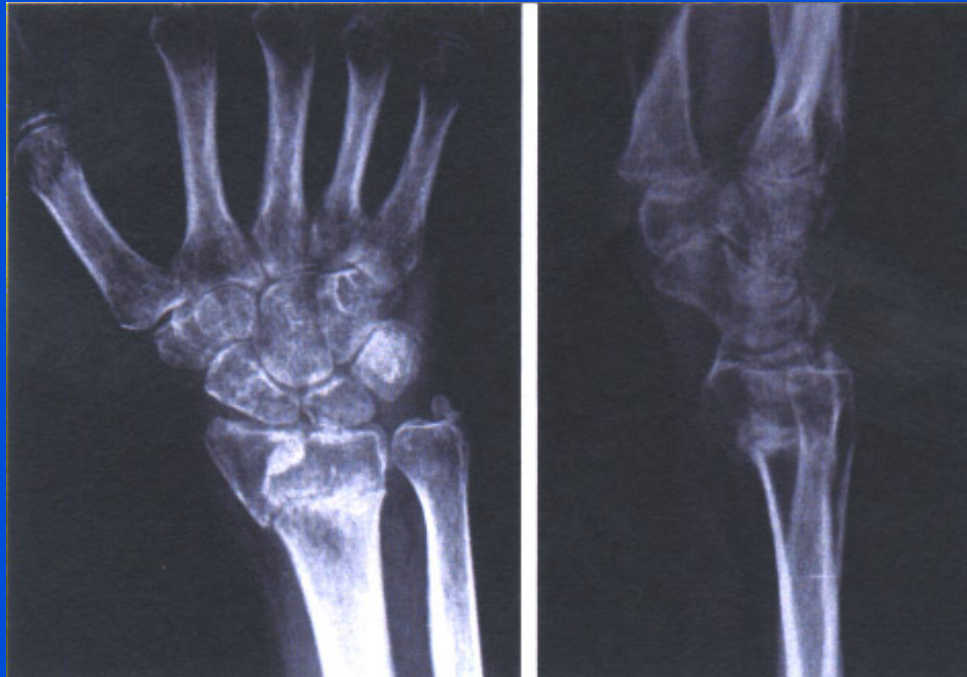
Vit D. 800 IU

SR 2 g/ den



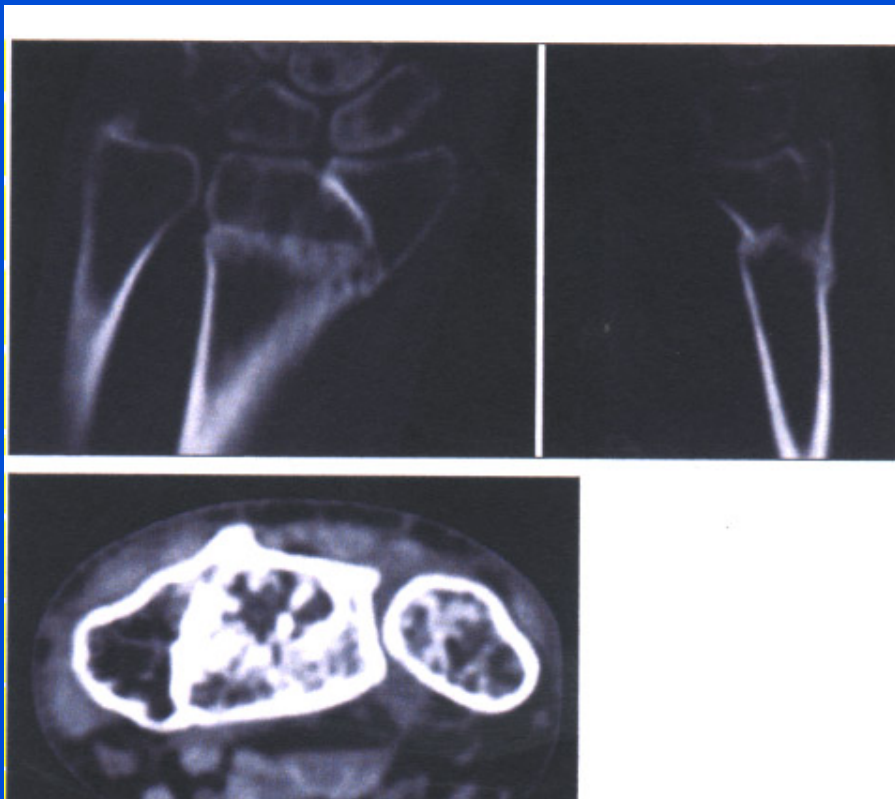
# Case report

Po 30 dnech léčby



# Case report

Po 60 dnech léčby



# News in osteoporosis

Rozkydal, Z.

I. ortopedická klinika MU

FN u sv. Anny v Brně

# 1. Diagnostic tools

DXA

FRAX

Laboratory tests

Imaging methods



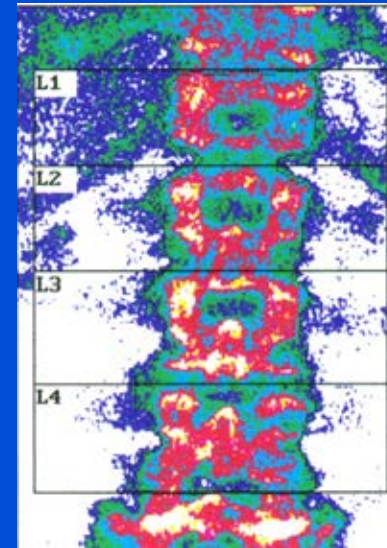
# DXA – Dual Energy Absorptiometry

BMD v  $\text{g/cm}^2$

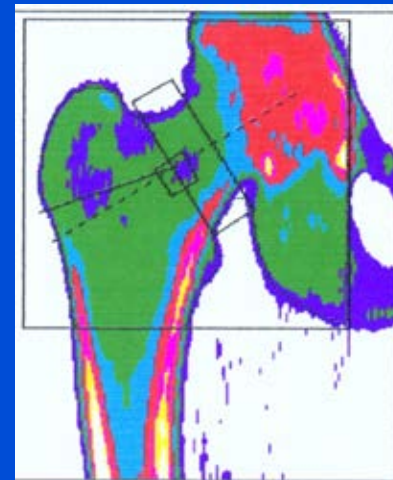
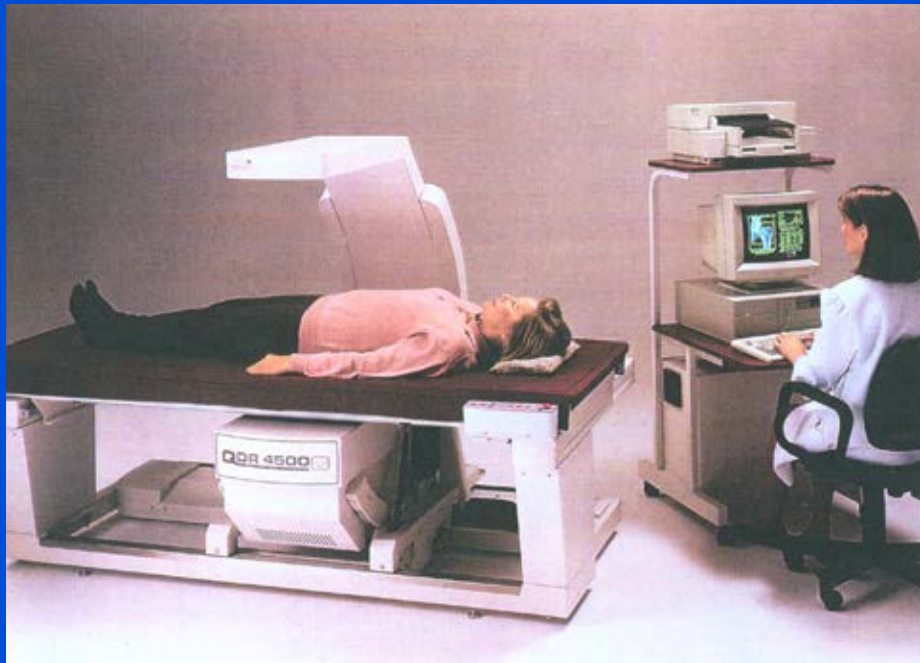
T score

Z score

Change



L1-L4



Hip Total

Hip neck

Wrist

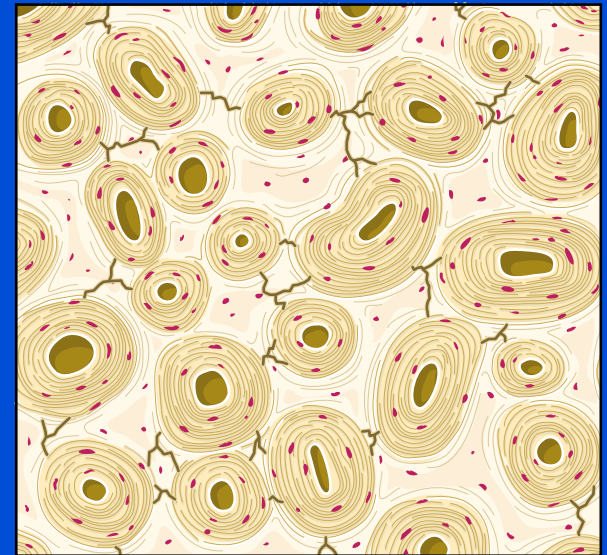
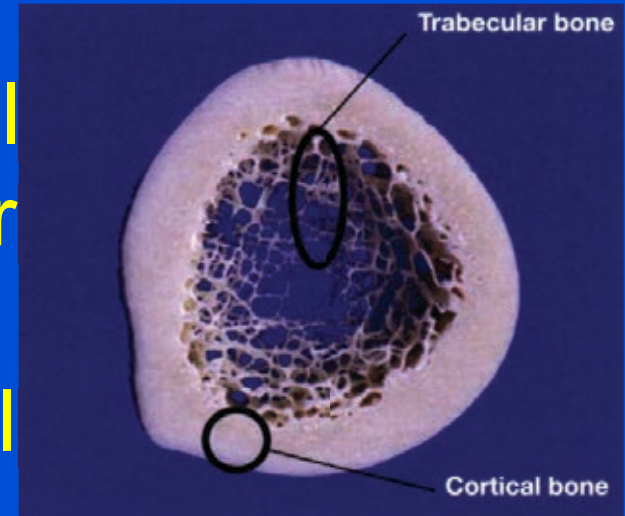
# Strength of bone

Density from BMD predicts only 60-75 % of mechanical power

Quality of cortical and trabecular collagen and bone mineral

Cumulation of microdamage and microfractures

Remodelation of bone:  
-permanent removal of old



Microcracks

# FRAX

## FRAX

- fracture risk assessment tool
- 10 year risk of a major fracture

The screenshot shows the FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool interface. At the top, there's a red header with the FRAX logo and navigation links: HOME, CALCULATION TOOL, PAPER CHARTS, FAQ, and REFERENCES. Below the header, the title 'Calculation Tool' is displayed. The main content area prompts the user to 'Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with'. On the left, there are sections for 'Weight Conversion' (pound to kg) and 'Height Conversion' (inch to cm), both with input fields and a 'convert' button. The main questionnaire area includes fields for Country (UK), Name / ID, and a list of 12 questions. Questions 1-4 are input fields, while 5-12 are radio button questions. A 'Calculate' button is at the bottom right. A red box on the right displays the results: BMI 20.2, The ten year probability of fracture (%) with BMD, Major osteoporotic 23, and Hip fracture 5.5. A 'View NICO Outcome' link is at the bottom of the results box.

FRAX<sup>®</sup> WHO Fracture Risk Assessment Tool

HOME CALCULATION TOOL PAPER CHARTS FAQ REFERENCES

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with

Country: **UK** Name / ID:  About the risk factors ⓘ

**Questionnaire:**

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth  
Age:  Date of birth:  Y  M  D

2. Sex ☒ Male ☐ Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture ☒ No ☐ Yes

6. Parent fractured hip ☒ No ☐ Yes

7. Current smoking ☒ No ☐ Yes

8. Glucocorticoids ☒ No ☐ Yes

9. Rheumatoid arthritis ☒ No ☐ Yes

10. Secondary osteoporosis ☒ No ☐ Yes

11. Alcohol 3 or more units per day ☒ No ☐ Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>)  
T-Score  -2.3

**BMI: 20.2**  
**The ten year probability of fracture (%)**  
**with BMD**

■ Major osteoporotic	23
■ Hip fracture	5.5

[View NICO Outcome](#)

## Clinical data

Age

Sex

Weight

Height

Sustained fractures

Fracture in parents

Smoking

Alcohol 3 or more units/day

Corticosteroids

Rheumatoid arthritis

Secondary osteoporosis

Combination DXA + FRAX

# Laboratory tests

Calcium

Phosphorus

ALP, bone isoenzyme of ALP

Vitamin D normal level: 20-80 ng/ml

Parathormon

Osteocalcin

CTX- C terminální peptid kolagenu

NTX- N terminální telopeptid kolagenu

Pyridinolin, deoxypyridinolin

Acid phosphatase

Normal calcium 2,0 – 2,75 mmol/l

Normal phosphorus 0,7- 1,5 mmol/l.

## **Bone formation**

ALP normal level 2,7 ukat/l in man and 2,3 ukat/l i woman.

- indicator of osteoblasts function. Marker of bone formation.

High levels in osteomalatia !!

Bone isoenzyme ALP- marker of bone formation.

Osteocalcin 3,4- 11,7 ng/ml u mužů, a 2,4- 10,0 ng/ml u žen.

C terminal propeptid of collagen I (PICP)

N terminal propeptid of collagen I (PINP) - products of collagen synthesis



# Bone resorption

Tartrate resistant acid phosphatase – marker of bone resorption

Pyridinolin and deoxypyridinolin (crosslinks)  
- marker of collagen degradation

CTx- (C terminal peptid of collagen I)

NTx (N-terminal peptid of collagen I)

- products of proteolytic resorption of collagen in bone

# Diagnostic tools

HR- pQCT

Pair biopsies- histology, histomorfometry  
2 D micro CT, microindentation  
SEM

Finite element analysis

Raman microspectroscopy

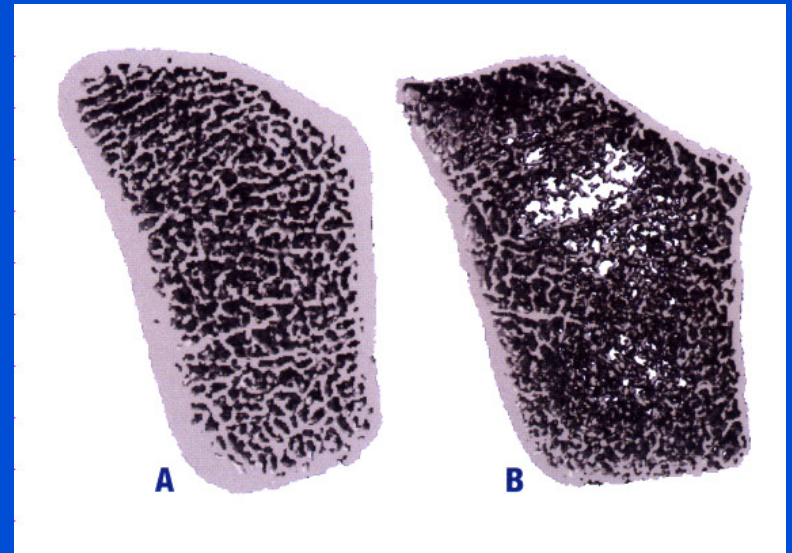
# HR- pQCT

High resolution, peripheral,  
quantitative CT

Noninvasive measurement  
of bone morphology

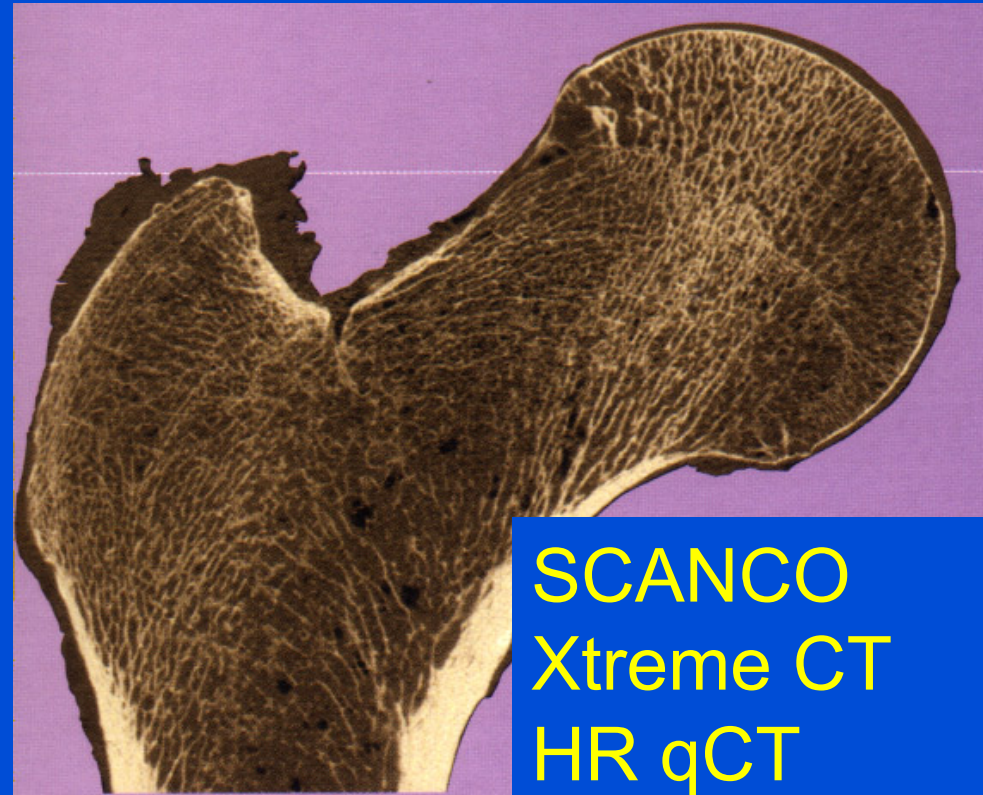
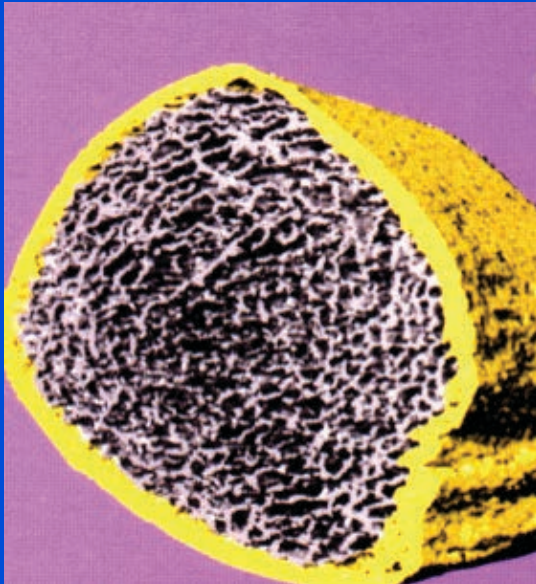
Virtual biopsy

Assess microarchitecture  
up to 82  $\mu\text{m}$



# Xtreme CT

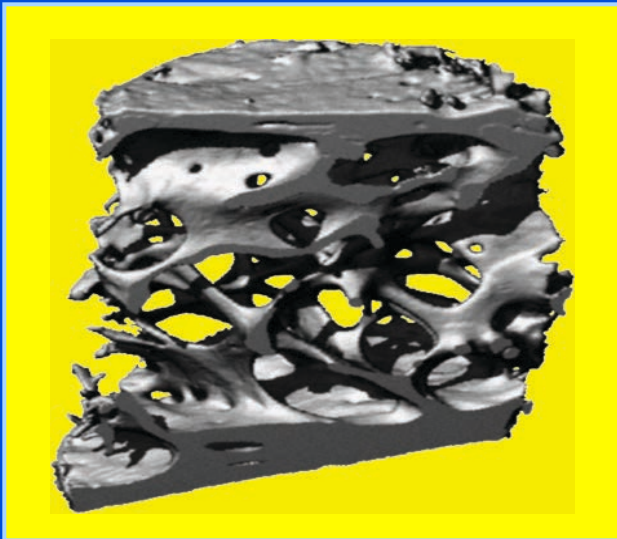
Assess thickness  
of cortical bone



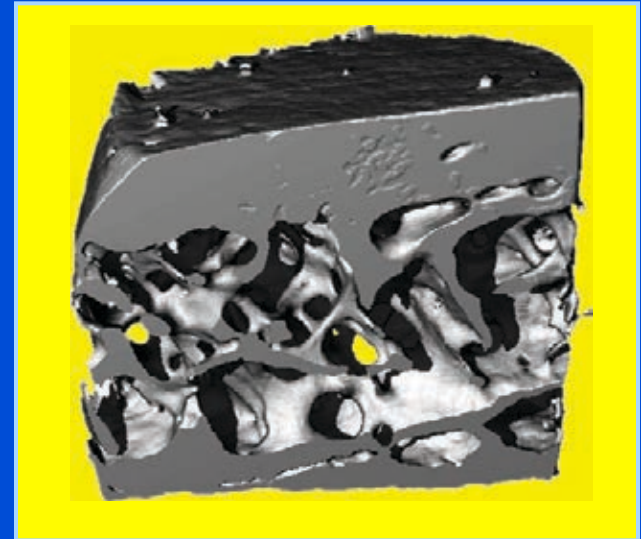


# Pair biopsies- before and after treatment

Placebo 36 months



PROTELOS 36 months



Thickness of cortical bone	+ 18 %	$p=0,008$
Number of trabeculae	+ 14 %	$p=0,05$

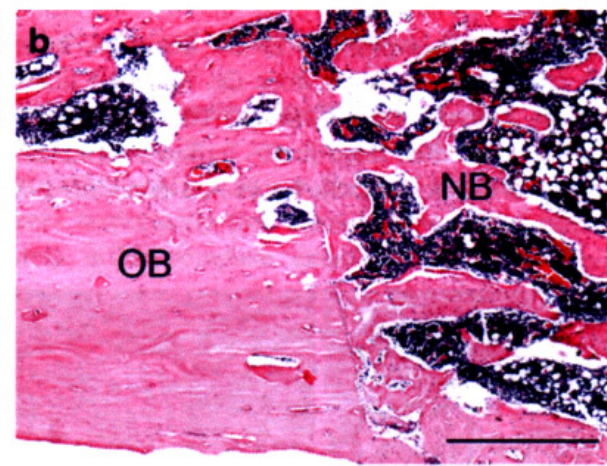
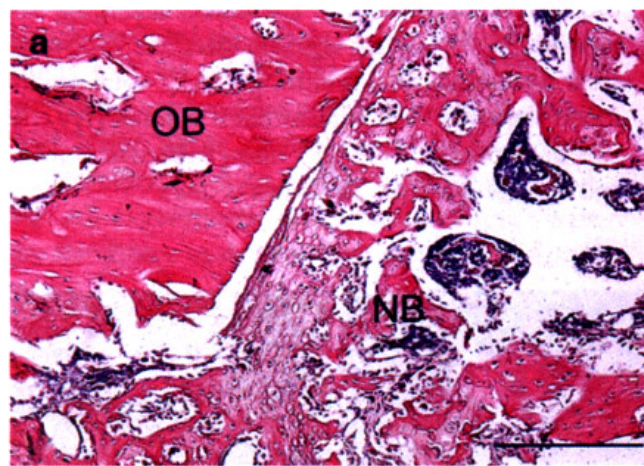


# Histology

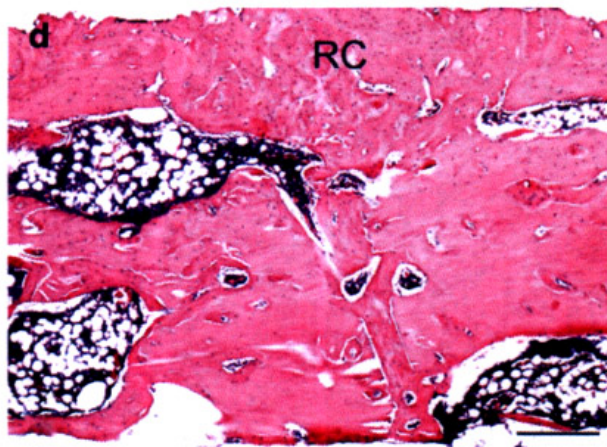
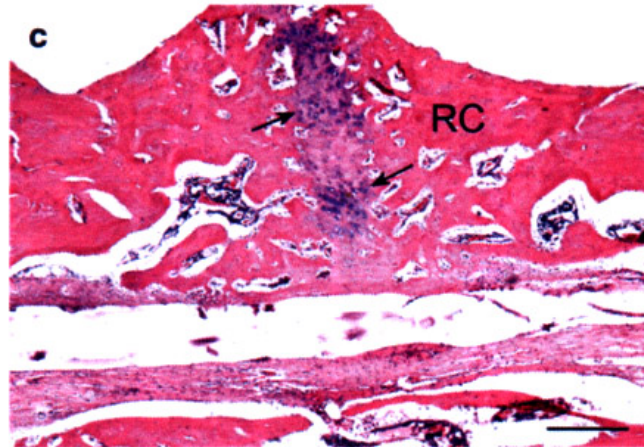
Kontrola

OVX a SR

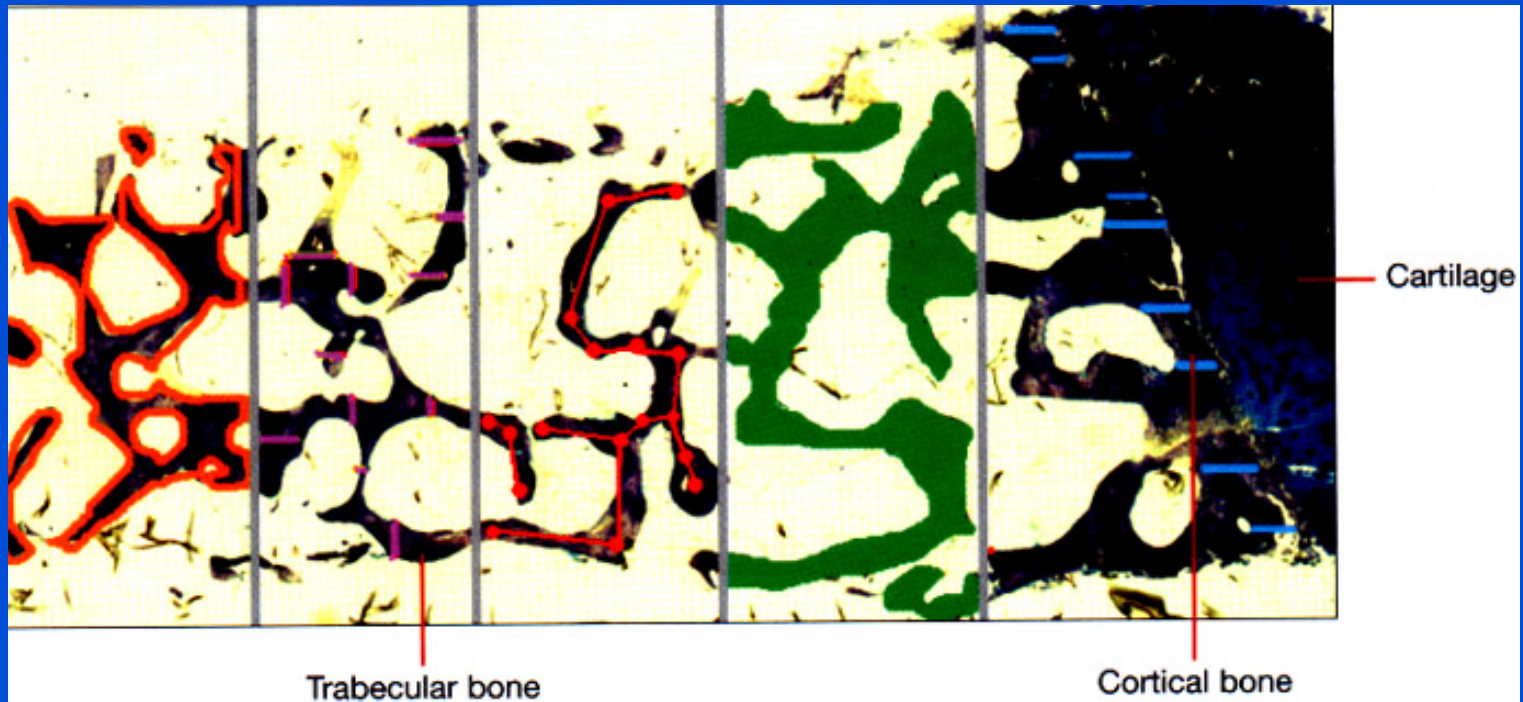
4 t.



8 t.



# Histomorfometry



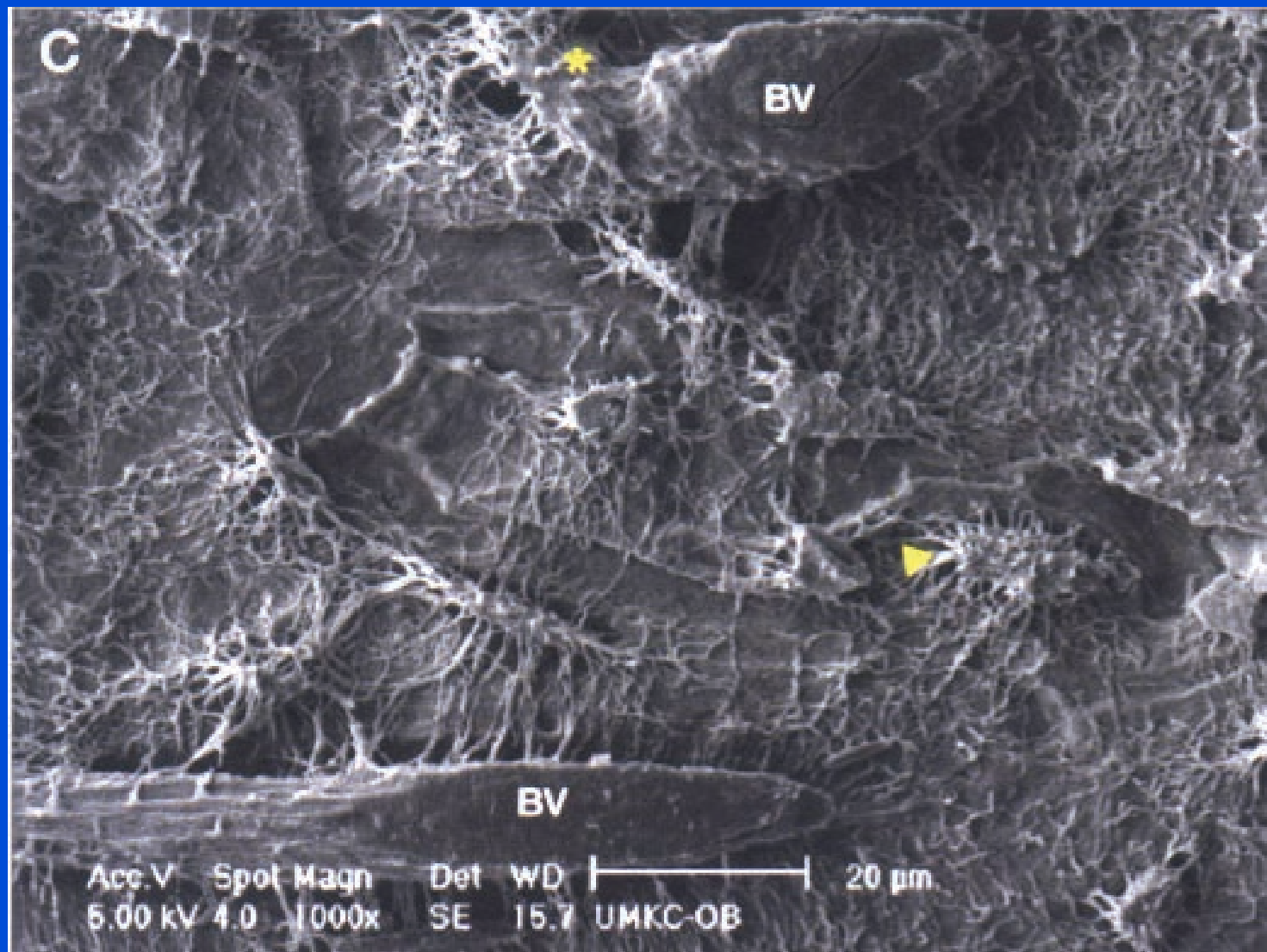
Povrch kosti

Mineralizovaný povrch

Erodovaný povrch

Tloušťka trabekul

Konektivita trámců  
Trabekulární objem  
Kortikální tloušťka



SEM: canaliculi between osteocytes



# FEA- finite element analysis

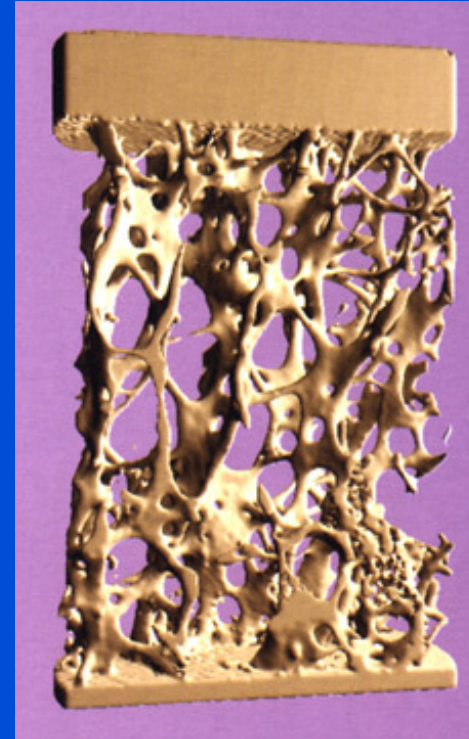
Trabecular bone (upto 82  $\mu\text{m}$ )

Healthy bone



Plates

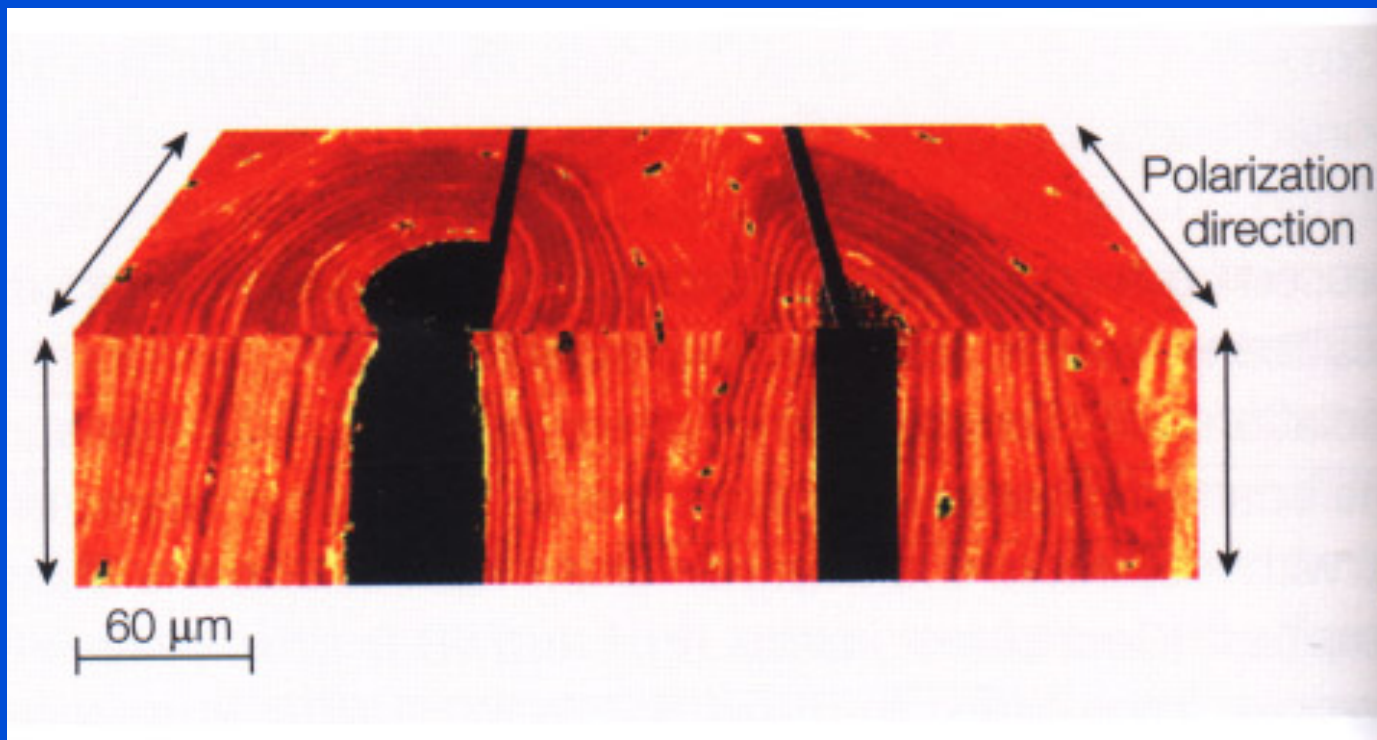
Osteoporotic bone



Rods

# Raman microspectroscopy - cortical porosity

Increases after 40 years of age  
- begins with resorption around Havers canal



Raman microspectroscopy



## 2. Frailty syndrom

1. Loss of weight 4-5 kg/year
2. Exhaustion
3. Muscle weakness / handgrip      more than 20 %
4. Lower velocity of gait              less than 20 %
5. Lower physical activity              less than 20 %

# Frailty syndrom

Subclinical

Early frail

Late frail

Endstage frailty syndrom: terminal geriatric deterioration

# Frailty syndrom

Disposition to falls

Disposition to organ decompensation

Worsening of cognitive functions

Need for help in daily activities

Sarcopenia

Osteoporosis

Low level of vitamin D

# Occurrence

Advanced age

7 % persons over 65 years

25 % persons over 75 years

Loss of muscle power 20 % in 65-70 years

Loss of muscle power 60 % in 80 years

Cause: longlasting deficiency of vitamin D

# Risk factors of frailty syndrom

Cardiovascular disease

Diabetes mellitus

Atherosclerosis

Renal failure

Neurologic disorders

Obesity

Hormonal dysfunction

Hypovitaminosis D



# Prevention and treatment of frailty syndrom

Frailty syndrom is reversible

Nutrition and proteins 1,3 g/kg/day

Vit D 800 IU/day till 2000 IU/day

Vigantol 1 drop = 500 IU, alpha kalcidol 1 µg

Strengthening of muscles, exercise, walking

Strengthening of stability, prevention of falls

Prevention of atherosclerosis

Management of other comorbidities

Alleviating of pain

Stop walking when talking

### 3. Sarcopenia

Loss of muscle substance more than 20-30 %

Dysbalance between synthesis and degradation of muscles  
(myostatin, glucocorticoids, sexual hormones, insulin, IGF-I )

Osteopenia

Sedentary way of life

# Sarcopenia

Muscle densitometry: below 2 SD – man under 7,26 kg/m<sup>2</sup>  
- woman under 5,45 kg/m<sup>2</sup>

MRI

Hand grip- dynamometr

Flexion- extension of the knee

Maximal forced breathing out

Velocity of gait

Test of balance

Get up and go test

Walking on stairs

# Consequences of sarcopenia

Lower physical activity (myosteatorosis, sarcopenic obesity)

Sarcoporosis

Higher risk of falls

Risk factors for developing of sarcopenia:

Parkinson sy, multiple sclerosis, CVA, cataracta

# Medication

Vit D 800 IU/day till 2000 IU/day

Vigantol 1 drop= 500 IU

Alpha kalcidol 1  $\mu$ g

Testosteron

Ghrelin

GH secretogoga

Estrogens

Leptin



# 4. Management

Farmacotherapy of osteoporosis  
diminishes risk of fragility fractures  
only 20-50 %

- + frailty syndrom
- + sarcopenia
- + osteoarthritis
- + other comorbidities
- + prevention of falls



# Medication

Bisphosphonates:

Alendronate (Fosava)

Risedronate (Actonel)

Ibandronate (Bonvivon)

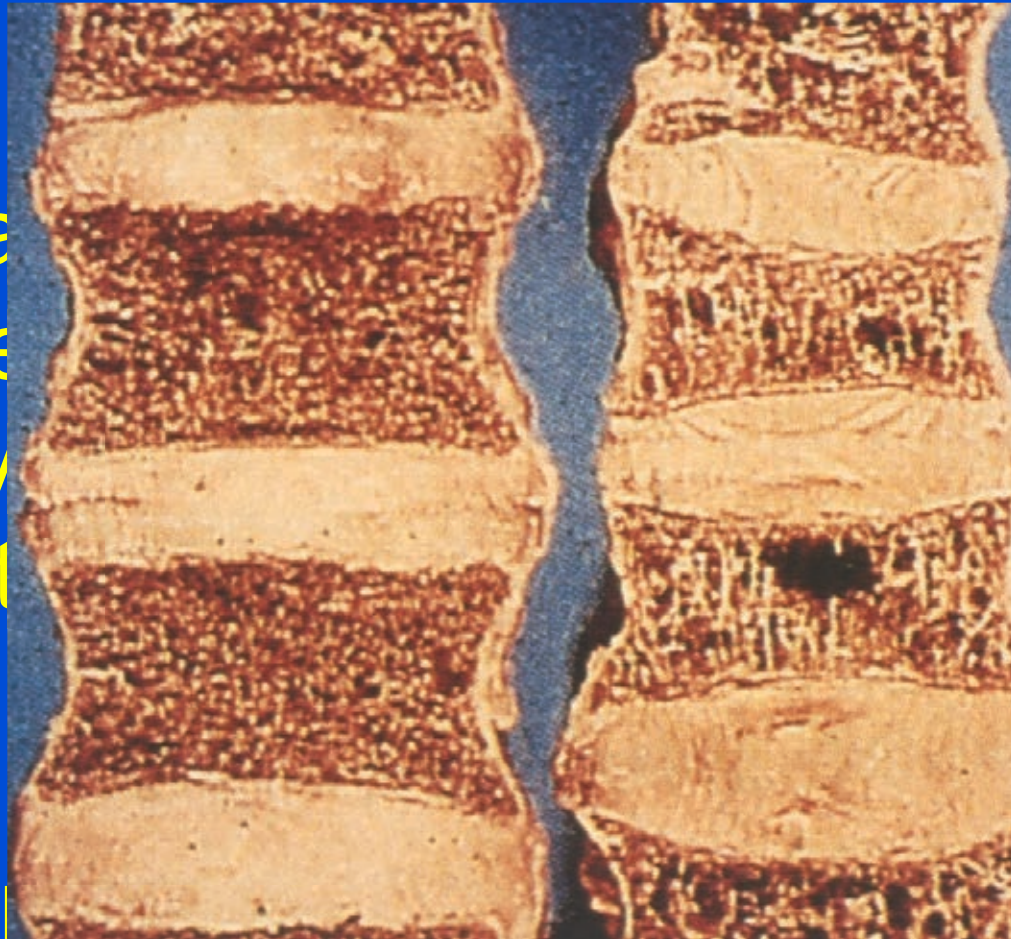
Zoledronate (Aclasta)

Denosumab (Prolia)

Strontium ranelate (Protelos)

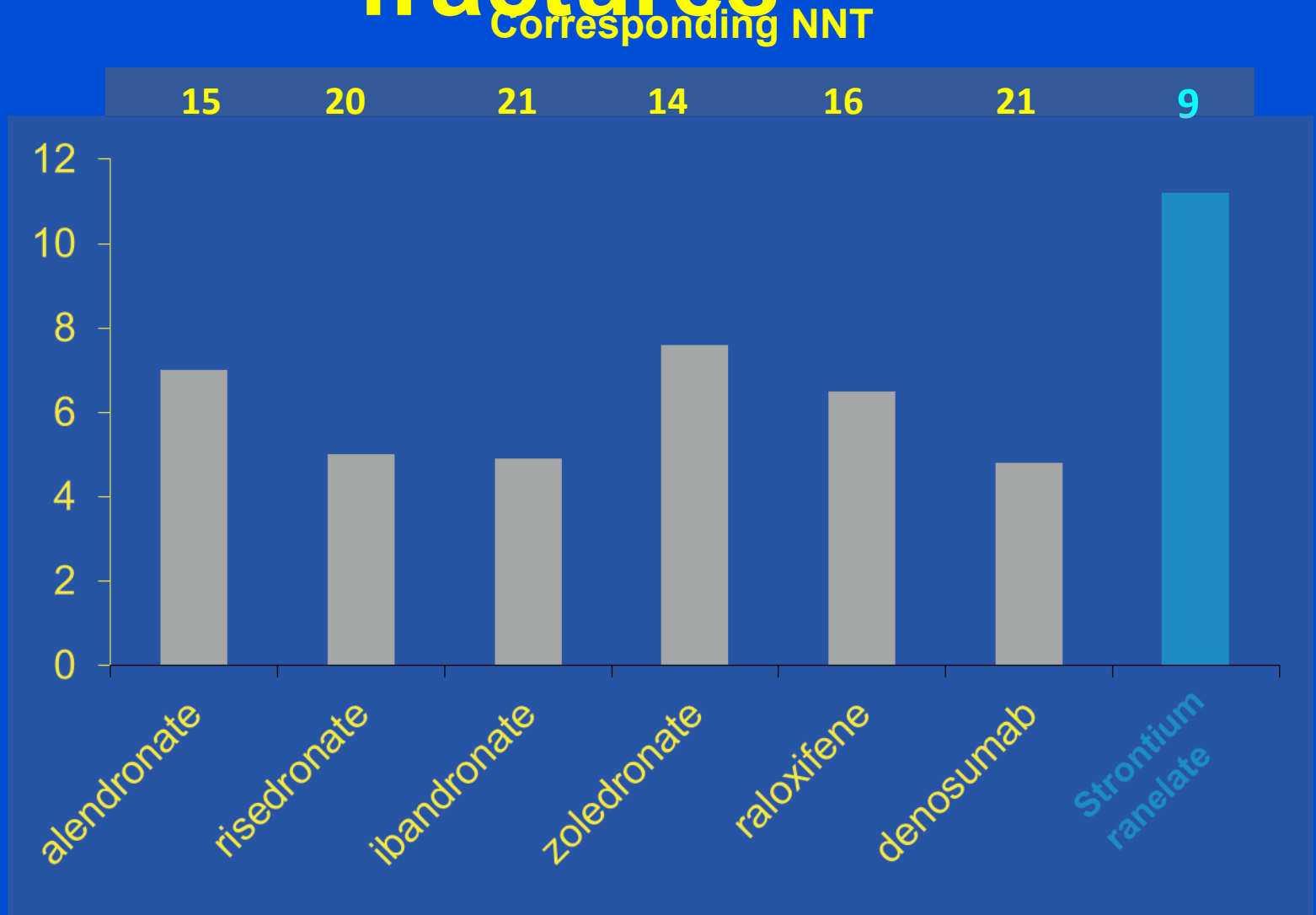
Parathormon, teriparatid

(Forteo)



# Protection to prevent vertebral fractures

Absolute risk reduction for vertebral fracture (%)



# Comparison of antifracture efficacy

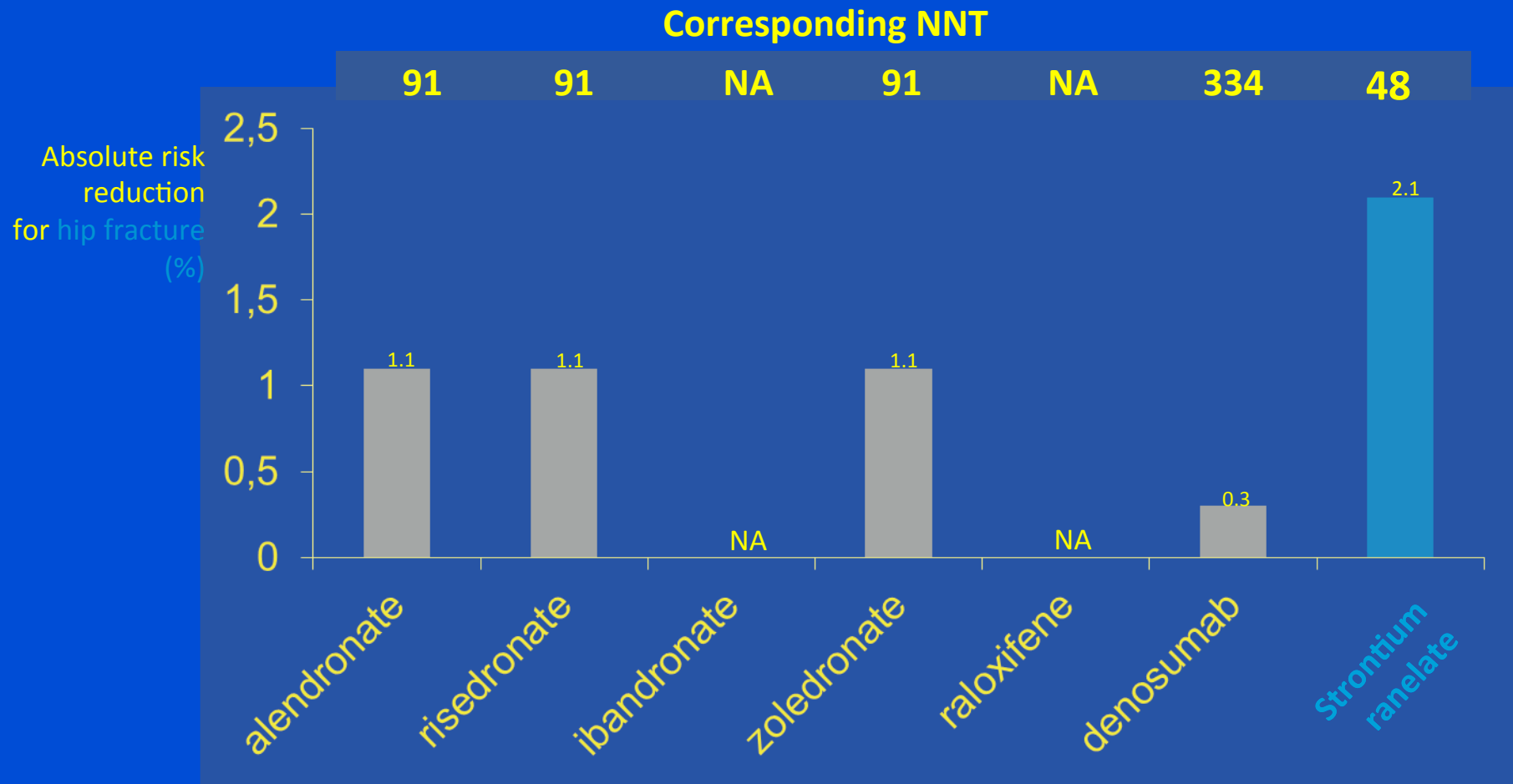
## Vertebral fracture

Treatment	Study	Fracture incidence (%)		RRR (%)	ARR (%)	NNT
		placebo	treatment			
Alendronate	FIT 1	15.0	8.0	47	7.0	15
Risedronate	VERT-NA	16.3	11.3	41	5.0	20
Risedronate	VERT-MN	29.0	18.1	49	10.9	10
Ibandronate	BONE	9.6	4.7	62	4.9	21
Zoledronic acid	HORIZON	10.9	3.3	70	7.6	14
Denosumab	FREEDOM	7.2	2.3	68	4.8	21
Raloxifene	MORE	21.2	14.7	30	6.5	16
Lasofoxifene <sup>b</sup>	PEARL	9.5	5.7	40	3.9	26
Bazedoxifene	No acronym	4.1	2.3	42	1.8	56
Teriparatide	FPT	14.0	5.0	65	9.0	12
Strontium ranelate	SOTI	32.8	20.9	41	11.9	9

ARR= absolute risk reduction; NNT= number needed to treat (to prevent one event over 3 years);

NS = not statistically significant; RRR= relative risk reduction.

# Protection to prevent hip fractures





# Comparison of antifracture efficacy

## Hip fracture

Treatment	Study	Fracture incidence (%)		RRR (%)	ARR (%)	NNT
		placebo	treatment			
Alendronate	FIT 1	2.2	1.1	51	1.1	<b>91</b>
Risedronate	HIP	3.9	2.8	30	1.1	<b>91</b>
Zoledronic acid	HORIZON	2.5	1.4	41	1.1	<b>91</b>
Denosumab	FREEDOM	1.2	0.7	40	0.3	<b>334</b>
Lasofoxifene <sup>a</sup>	PEARL	1.2	0.9	N.S.		
Strontium ranelate	TROPOS	6.4	4.3	36	2.1	<b>48</b>

<sup>a</sup> Data over 5 years.

# New agents

Monoclonal sclerostin antibodies

Romosozumab

Blosozumab

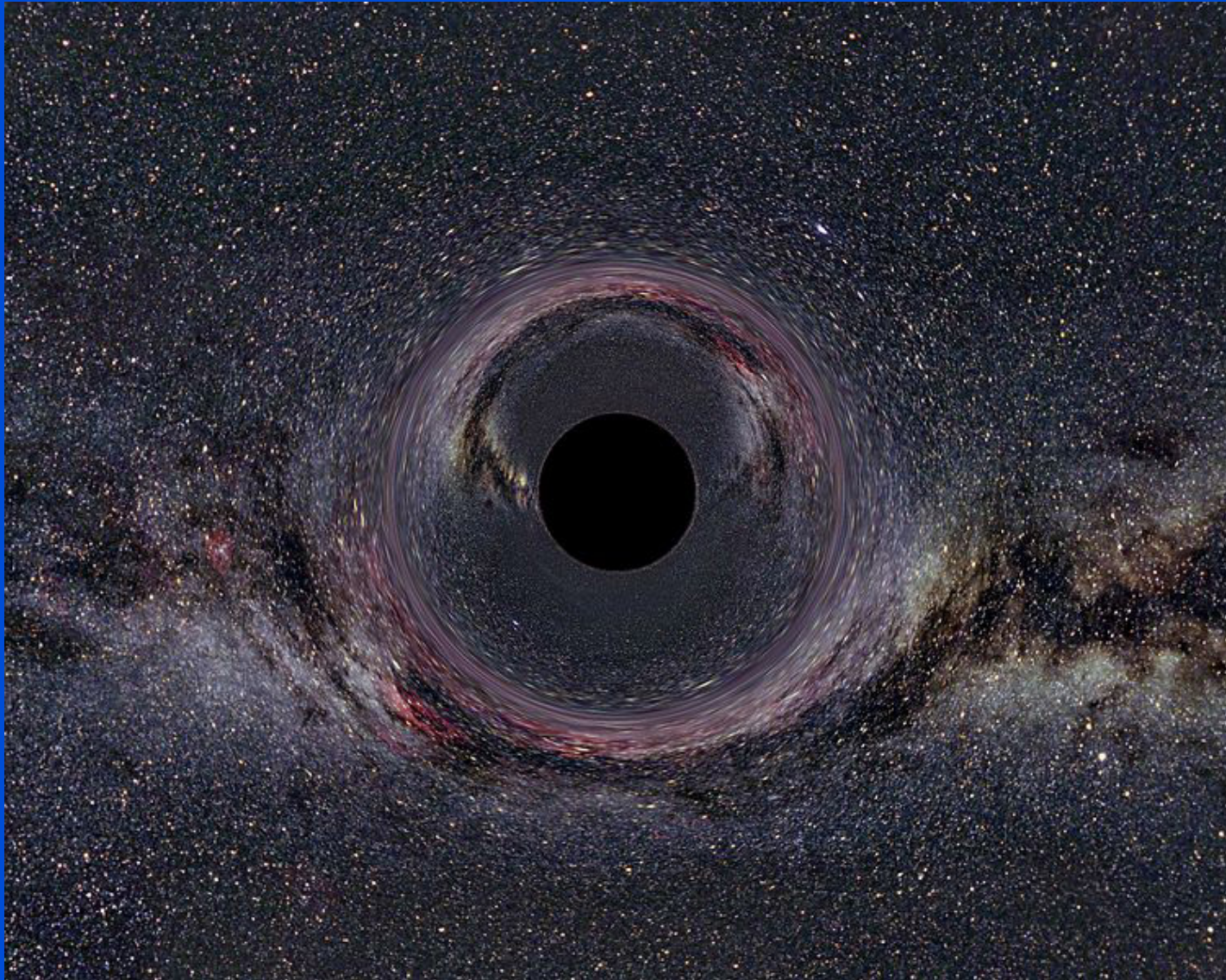
Osteoformative effect

Sclerostin – inhibitor of osteoblasts

production from osteocytes

stimulates bone resorption via

Thank You for Your attention



Black Hole of the Milky Way