



# Polytrauma - endokrinní reakce organismu a kostní metabolismus

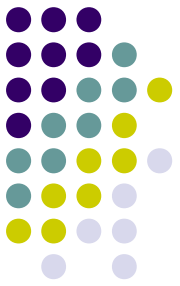




# Osnova

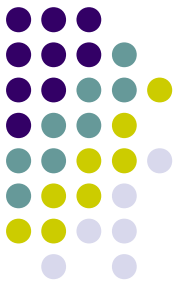
- **Reakce na organismu na trauma**
- **Skelet jako orgán**
- **Výzkumný projekt**
- **Dosavadní výsledky**

# Těžké trauma- primární stresový inzult



- Bouřlivá reakce - **Odezva akutní fáze**
- **Neuroendokrinní**
- **Metabolická**
- **Imunitní**

# Odezva organismu



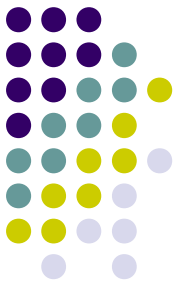
- **Snaha o zachování homeostázy**
- **Udržení krevního tlaku a perfúze**
- **Mobilizace dostupných rezerv organismu**
- **Využití zbylé energie**
  - Obranné reakce
  - Ochrana proti patogenům
  - Reparace poškozených tkání

# Skelet

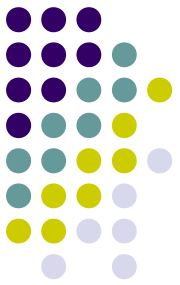


- 15% celkové tělesné hmotnosti
- Mechanická opora – postura, pohyb, ochrana orgánů
- Rezervoir
  - minerálů: kalcium, fosfát, magnézium
  - organických molekul: kolagen, amorfni hmota
- Zajištění homeostázy, ABR
- Prostor pro kostní dřeň, krvetvorbu

# Skelet-metabolicky aktivní orgán

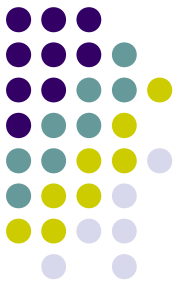


- **Extraskeletární funkce**
- Parakrinní
- Endokrinní
  
- Vliv na jiné orgány
- **Význam u kriticky nemocných**



# Složení kosti

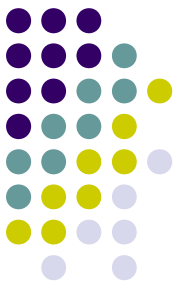
- **Kostní organická matrix – 20-40%**
  - **Kolagen typu I**
  - **Amorfní hmota**
    - Glykosaminoglykany, glykoproteiny- osteokalcin, osteopontin, osteonektin
- **Kostní minerály**
  - Hydroxyapatit, ionty Mg, K, Na, Cl, F, citrátu



# Složení kosti

- **Kostní buňky**
  - **Osteocyty**
  - **Osteoblasty**
  - **Osteoklasty**
  
- **Metabolismus minerálních látek, remodelace kosti**

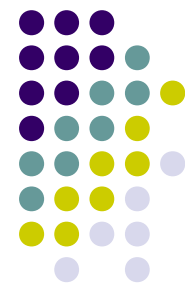




# Kostní buňky

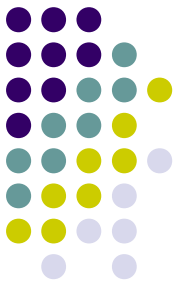
- **Osteoblasty - 5%**
  - Kostní novotvorba – tvorba kolagenu a jiných bílkovin
- **Osteoklasty**
  - Kostní resorpce
- **Osteocyty - 90%**
  - Koordinace remodelace
  - Zdroj regulačních proteinů
  - Komunikace s ostatními buňkami

# BDFs/ bone-derived factors /



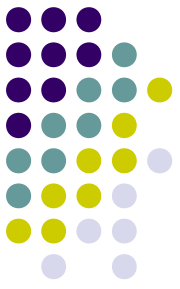
- Růstové faktory
- Cytokiny
- Chemokiny
  
- Ovlivnění bb. navzájem – vliv na architekturu kosti, hematopoézu, imunitu, angiogenezi

# Parakrinní aktivita kostních buněk

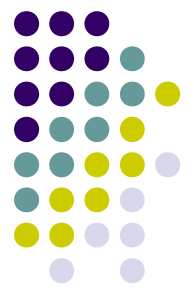
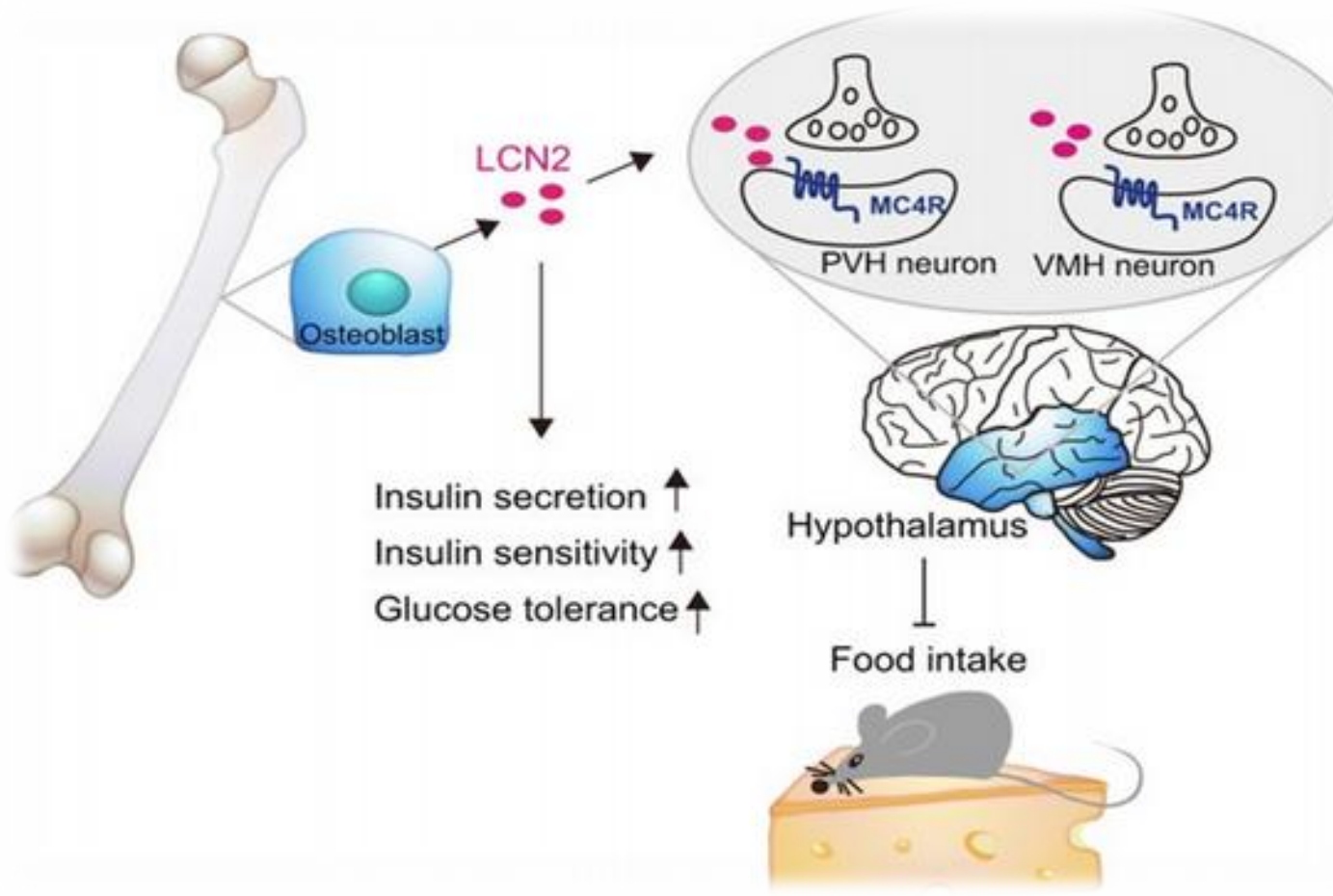


- M-CSF/monocyte-macrophage colony-stimulating factor/
- RANKL/receptor activation of NF- $\kappa$ B ligand/
- OPG /osteoprotegerin/
- SOST/ sclerostin/
- VEGFA/ vascular endothelial growth factor A/
- PDGF-BB/ platelet-derived growth factor-BB/
- WnT gene family
- CXCL12/CXC motif chemokine ligand 12/

# Endokrinní aktivita kostních buněk - osteokiny



- **FGF23/ fibroblast growth factor 23/ osteocyty**
  - Regulace fosfátového metabolismu
    - inhibice renální reabsorpce fosfátů
    - Suprese produkce vit D3 a parathormonu
- **LCN2/Lipokalin-2 / osteoblasty**
  - Možný vliv na energetický metabolismus
    - Nechutenství
    - Zlepšení sensitivity insulinu a glukosové tolerance

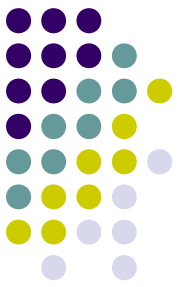


**Paracrine and endocrine actions of bone—the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts**

Yujiao Han , Xiuling You , Wenhui Xing, Zhong Zhang & Weiguo Zou

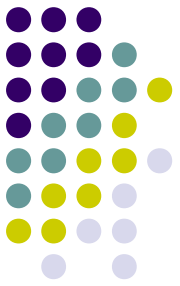
*Bone Research* volume 6, Article number: 16 (2018)

# Endokrinní aktivita kostních buněk - osteokiny



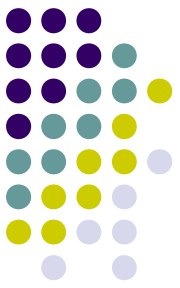
- **Osteokalcin – osteoblasty**
  - 20% nekolagenní bílkovinné složky
  - Před uvolněním proces karboxylace
  - Karboxylovaná a subkarboxylovaná forma
- **Osteokalcin /karboxylovaný/**
  - Zvýšená afinita k vápníku a hydroxyapatitu
  - Vit. K dependentní, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, kofaktory- vit C, vit D

# Osteokalcin /nedostatečně karboxylovaný/



- Menší aktivita ke kostní matrix
- Uvolnění do cirkulace
- Hormonální účinky
  
- Receptory:
  - Kosti, Leydigovy buňky varlat, pankreas, mozek, periferní sval, plíce, játra, srdeční sval, ledviny

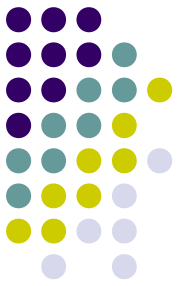
# Nedostatečně karboxylovaný **osteokalcin** – hormonální účinky - animální výzkumy



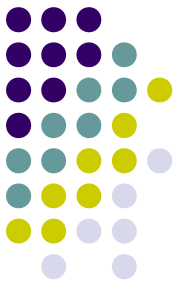
- **Zlepšení metabolismu glukosy**
- **Zvýšení energetického výdeje**
  - **Podpora proliferace  $\beta$  bb. pankreatu**
  - **Zvýšení produkce insulinu**
  - **↑ citlivosti perif.tkání pro insulin**



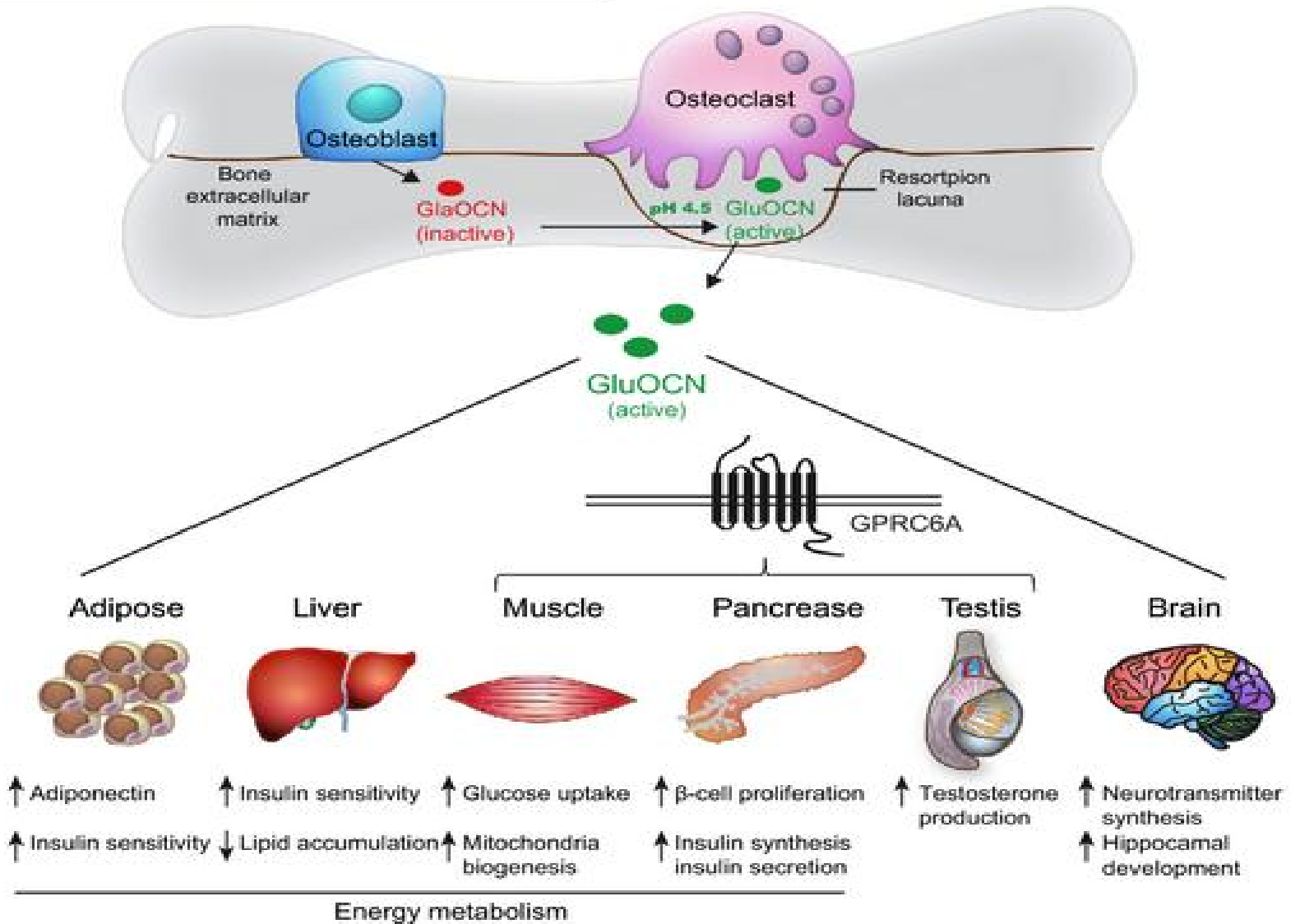
# Nedostatečně karboxylovaný OCN – hormonální účinky



- **↑ mužské fertility**
  - Podpora syntézy testosteronu
- **Regulace kognitivních funkcí**
  - Specif.receptor GPR158
  - Asociace osteoporózy a rizika demence
  - Regulace kognitivních funkcí a úzkostného chování



- **Svaly – podpora adaptace na cvičení**
  - ↑ podpora vstupu glukosy a mastných kyselin do svalu / vzestup produkce IL-6/
  - osteocyty - ↑ sekrece PGE2 při myogenezi a svalové funkce
  - ↑ biogeneze mitochondrií
- **Játra**
  - ↑ sensitivity insulinu
  - ↓ akumulace lipidů



**Paracrine and endocrine actions of bone—the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts**  
 Yujiao Han, Xiuling You, Wenhui Xing, Zhong Zhang & Weiguo Zou  
*Bone Research* volume 6, Article number: 16 (2018)



AMERICAN JOURNAL of PHYSIOLOGY

**Endocrinology and  
Metabolism<sup>®</sup>**

JOURNAL HOME

ISSUES ▾

COLLECTIONS

INFORMATION

ABOUT

SUBMIT

SUBSCRIBE



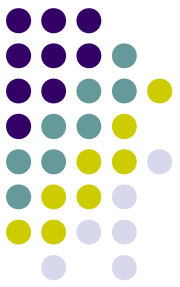
Innovative Methodology

## Measurement of bioactive osteocalcin in humans using a novel immunoassay reveals association with glucose metabolism and $\beta$ -cell function

Julie Lacombe, Omar Al Rifai, Lorraine Loter, Thomas Moran, Anne-Frédérique Turcotte, ... [Show all Authors](#)

14 JAN 2020 // <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00321.2019>

# Osteokalcin a akutní stresová reakce / ASR/



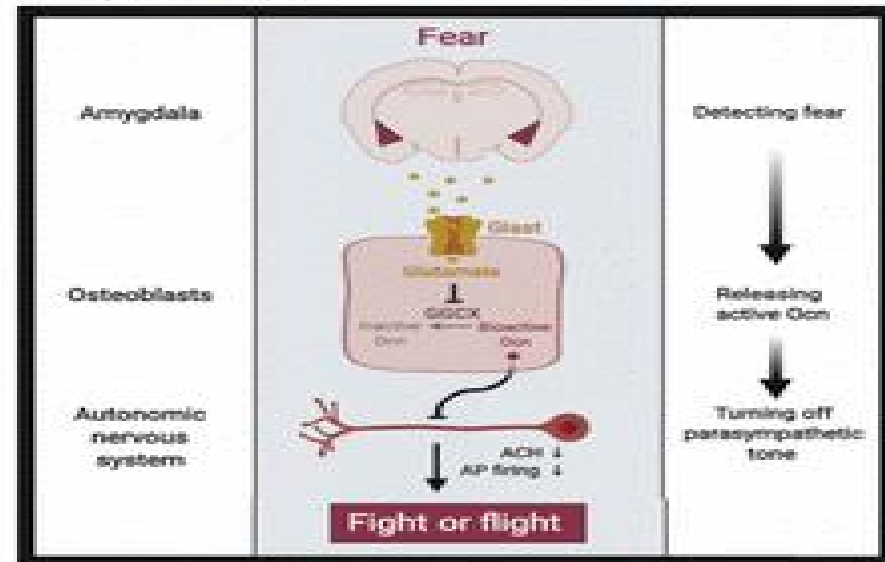
- Inhibice aktivity postgangliových parasympatických neuronů
- Převaha tonu sympatiku
- Přítomnost ASR u adrenelektomovaných myší

BERGER, Julian Meyer, Parminder SINGH, Lori KHRIMIAN, et al.  
Mediation of the Acute Stress Response by the Skeleton. *Cell Metabolism*. 2019, 30(5), 890-902.e8. ISSN 15504131.

# Cell Metabolism

## Mediation of the Acute Stress Response by the Skeleton

### Graphical Abstract



### Highlights

- The ASR stimulates osteocalcin release from bone within minutes
- Glutamate uptake into osteoblasts is required for osteocalcin release during an ASR
- Osteocalcin inhibits the parasympathetic tone during an ASR
- In adrenal insufficiency, increased osteocalcin levels enable an ASR to occur

### Authors

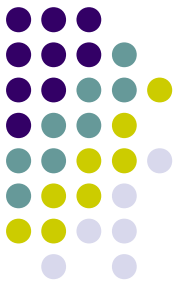
Julian Meyer Berger, Parminder Singh, Lori Khrimian, ..., Kamal Rahmouni, Xiao-Bing Gao, Gerard Karsenty

### Correspondence

gk2172@cumc.columbia.edu

### In Brief

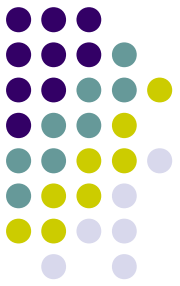
During the acute stress response in bony vertebrates, a brain-derived signal increases glutamate uptake into osteoblasts, producing a surge in circulating osteocalcin. Once released, osteocalcin suppresses the parasympathetic nervous system, enabling the stress response.



# Skelet a ostatní orgány

- Komunikace navzájem
- Ostatní orgány ↔ kost
  - Systémová inflamace, chronické renální choroby, DM – abnormální kostní formace a resopce → zhoršení mikrostruktury kosti a ↑ fragility
- Kost ↔ ostatní orgány
  - Změna produkce a metabolismu BDFs → dysregulace extraskeletárních systémů

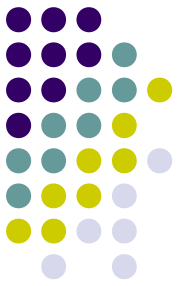
# Projekt Endokrinní odezva u polytraumat



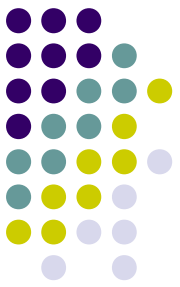
- Význam vlivu včasného podání Vitaminu D a anabolika DecaDurabolinu na kostní metabolismus
- Projekt schválený EK FNO
- ClinicalTrials.gov ID: NCT03588767
- Podpořeno MZ ČR – RVO – FNOs/2016



# Projekt Endokrinní odezva u polytraumat



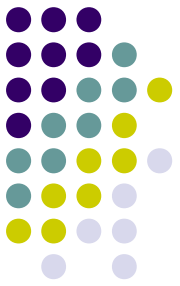
- Soubor intervenovaný versus kontrolní
- 30 v.30 zraněných
- **Inclusion kritéria**
  - ISS 31b a více
  - Věk 18-50 let/ muži 60 let/
  - Informovaný souhlas
- **Exclusion kritéria**
  - Infaustní KCP
  - Gravidita, laktace
  - Ca prostaty



# Intervenovaná skupina

- **DecaDurabolin 50mg i.m.**
  - 1. den po traumatu a dále co 3 týdny / celkově 4 dávky
- **Vit. D inj.**
  - 1. den + p.o. forma po 3 týdnech
- **Stanovení labor.markerů kostního metabolismu**
  - 1., 7., 14., 28. a 70. den

# Ukazatele kostního metabolismu



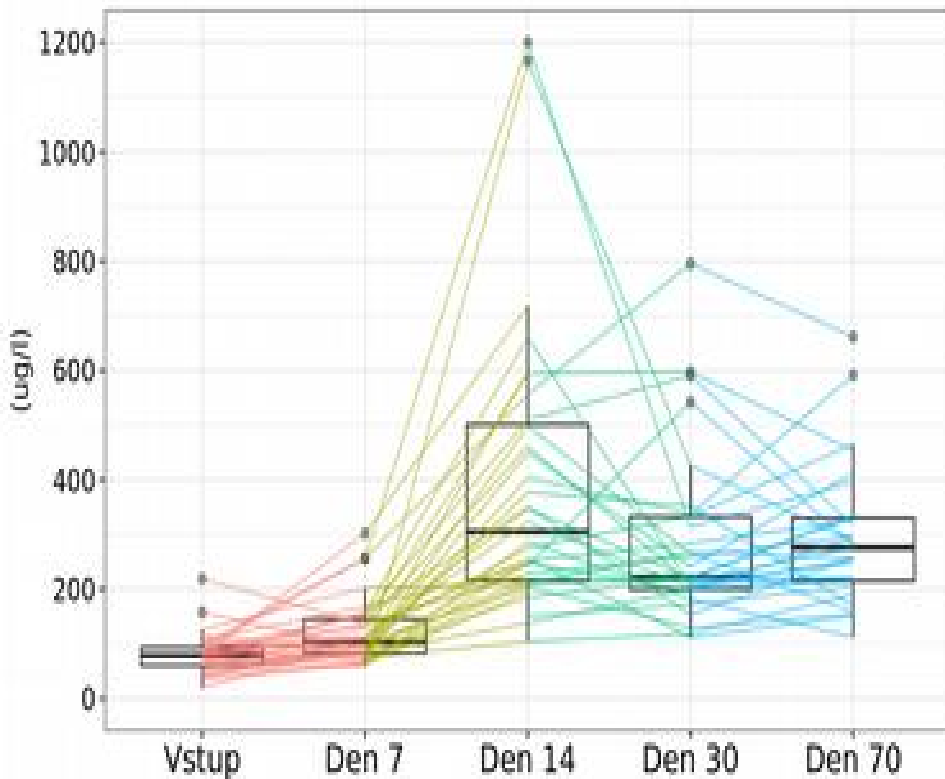
- **Kostní remodelace**
  - P1NP, bALP, osteokalcin
  
- **Kostní resorpce**
  - CTx, bACP
  
- **Hladina 25(OH)vit D**

# Výsledky

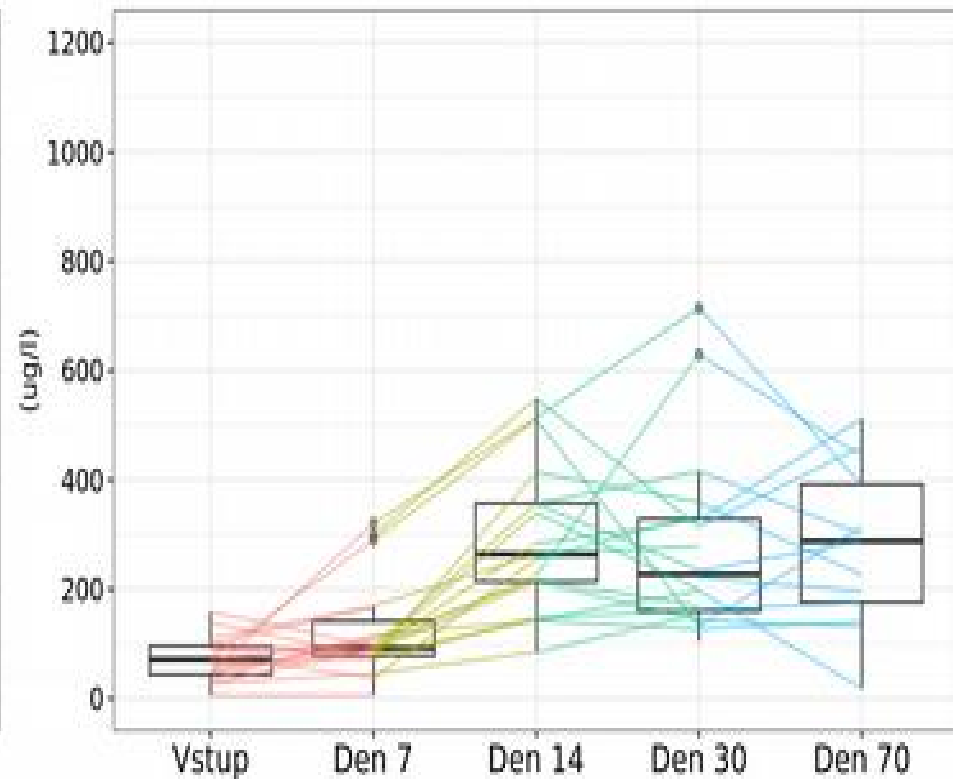


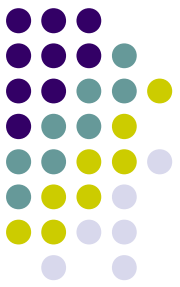
- Markery kostní remodelace : P1NP

P1NP - Intervenovaná skupina



P1NP - Kontrolní skupina

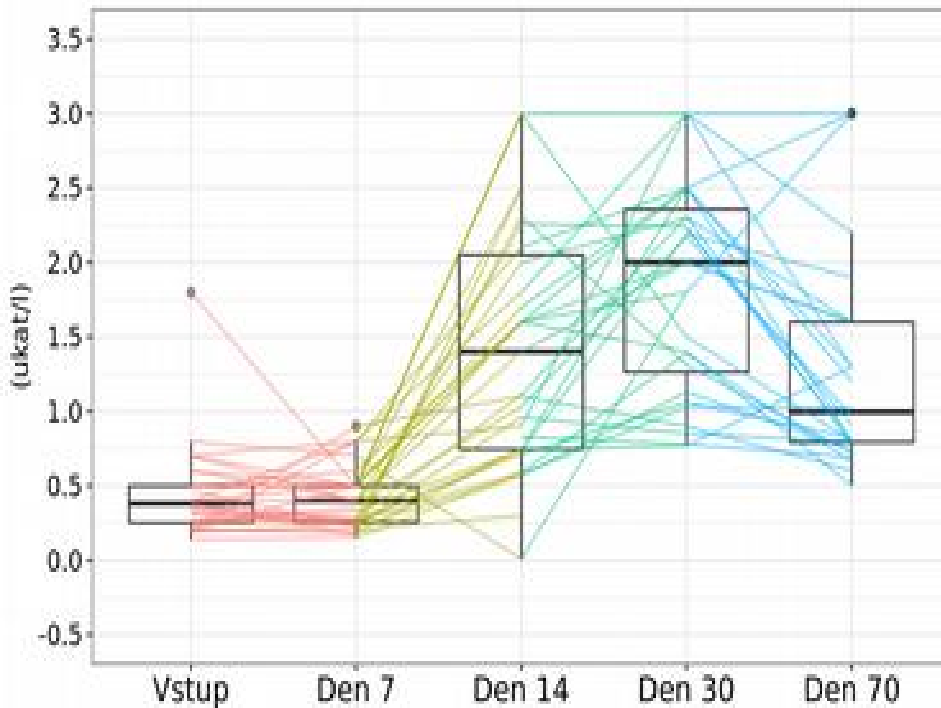




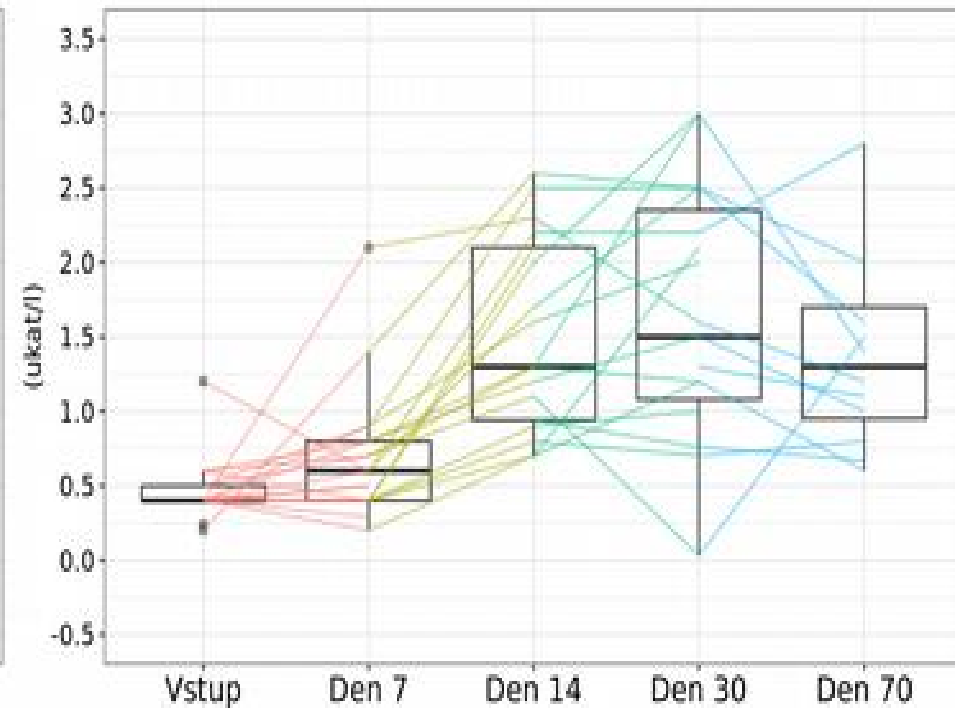
# Výsledky

- Markery kostní remodelace: ALP – kostní frakce

Kostní frakce ALP - Intervenovaná skupina



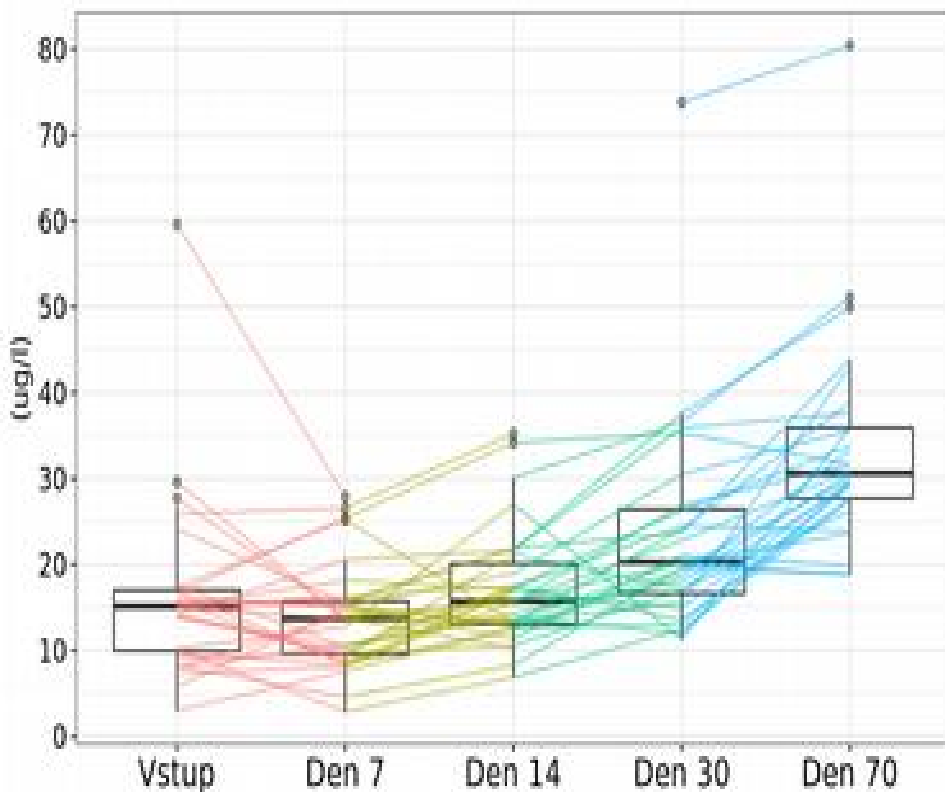
Kostní frakce ALP - Kontrolní skupina



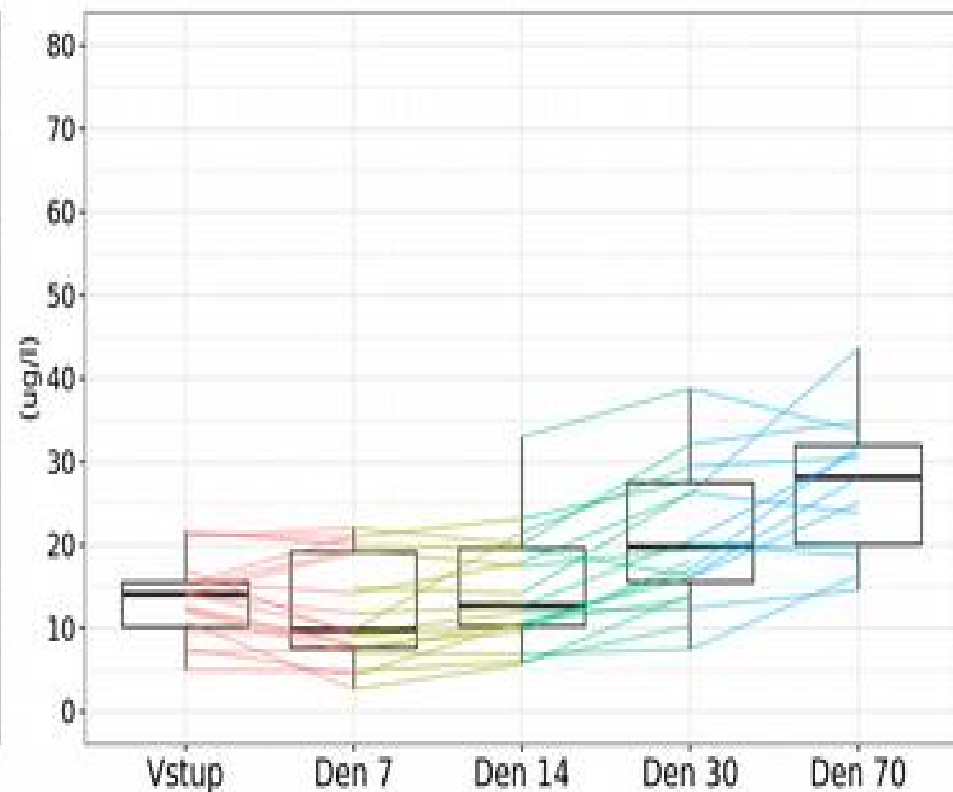


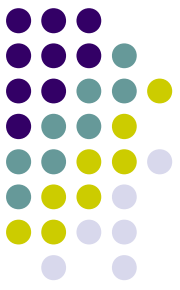
- Markery kostní remodelace: osteokalcin

Osteokalcin - Intervenovaná skupina



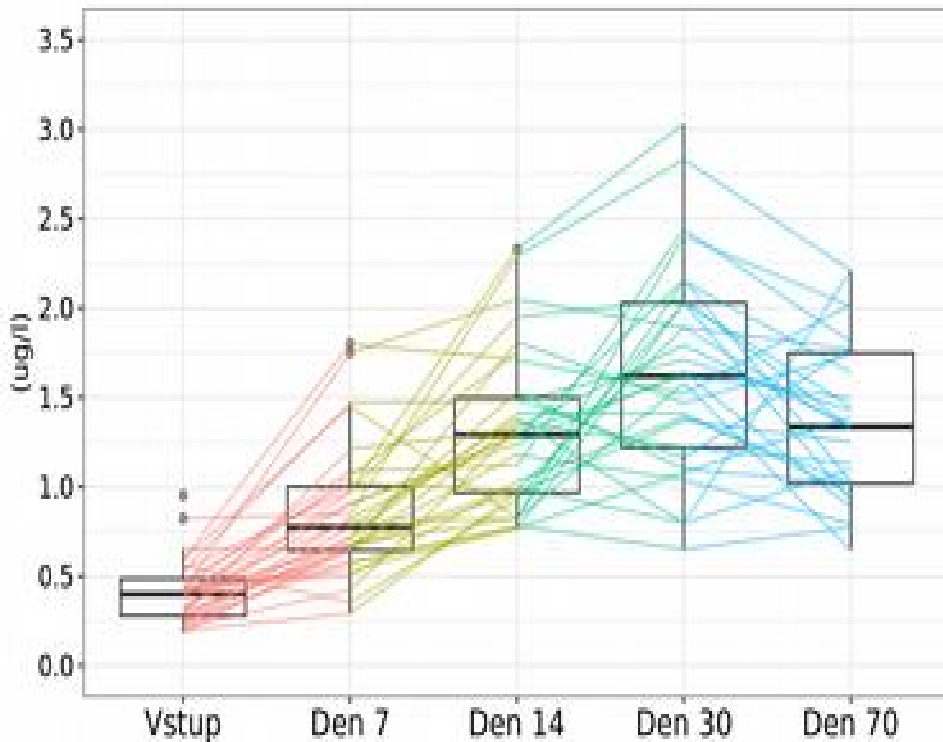
Osteokalcin - Kontrolní skupina



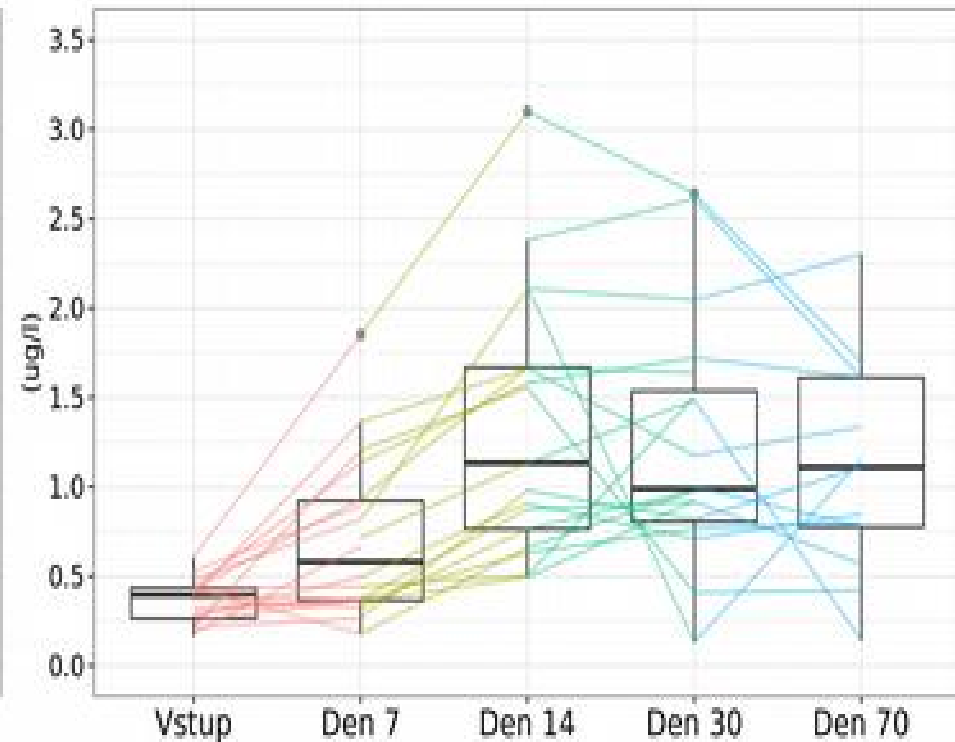


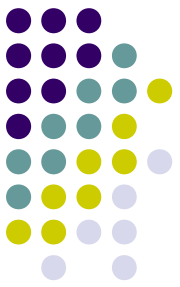
- Známky kostní resorpce: Telopeptid CTX

Telopeptid - Intervenovaná skupina



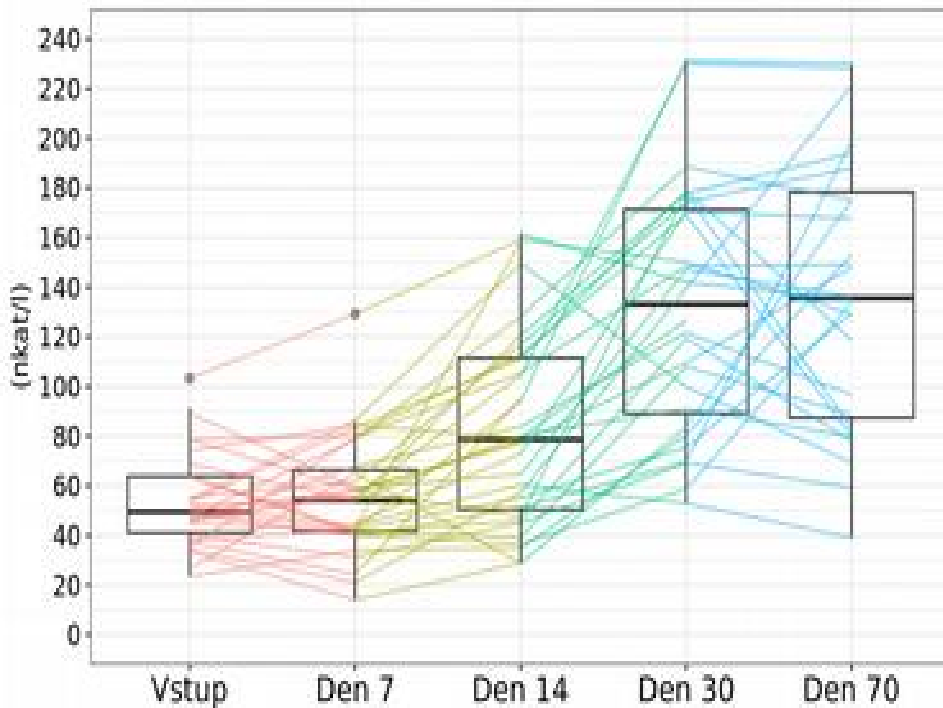
Telopeptid - Kontrolní skupina



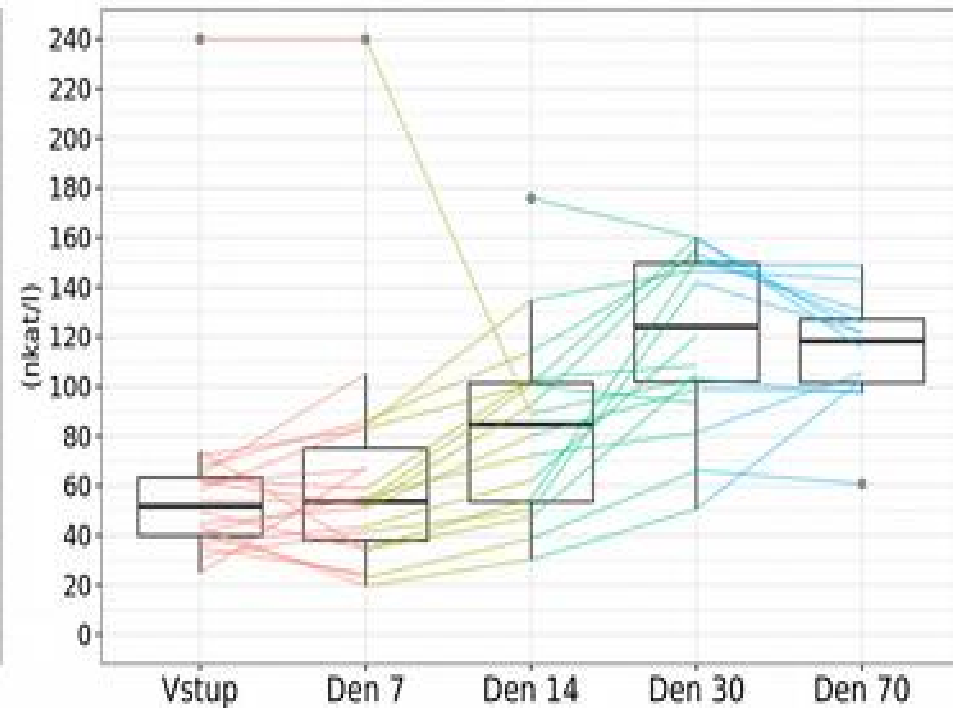


- Znamky kostní resorpce: ACP-kostní frakce

Kostní frakce ACP - Intervenovaná skupina



Kostní frakce ACP - Kontrolní skupina

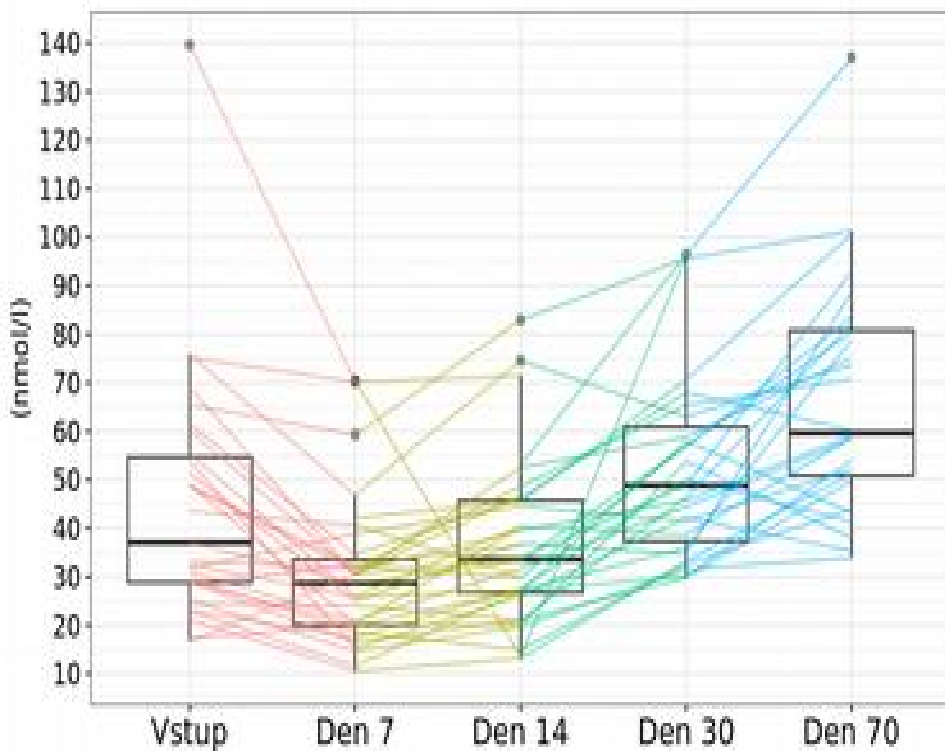




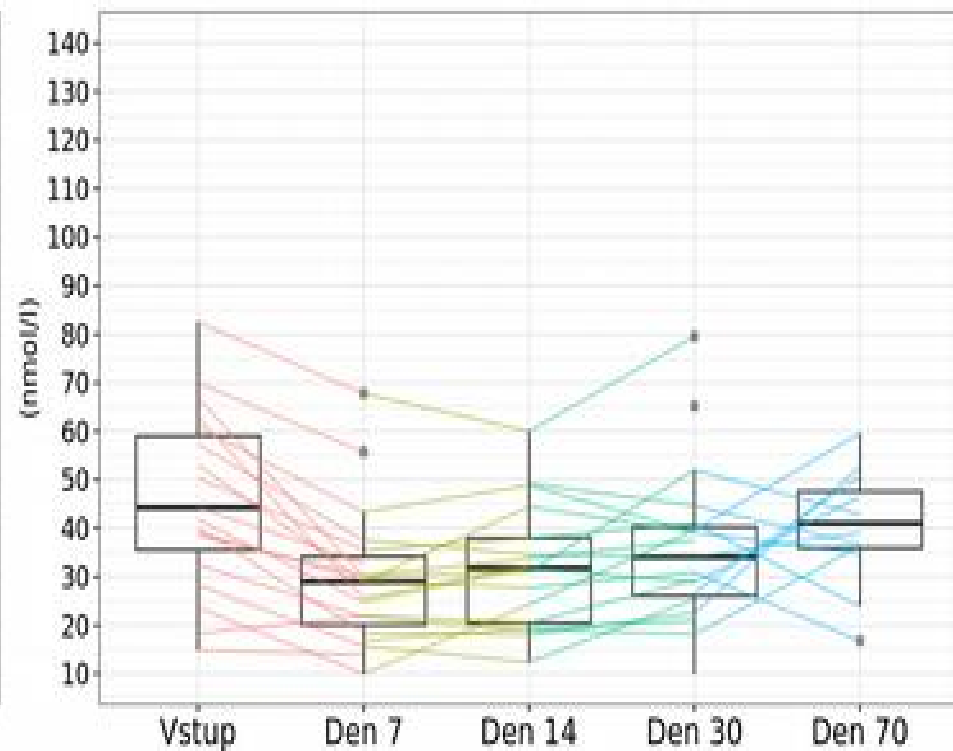
# Vitamin D



Vitamin D - Intervenovaná skupina

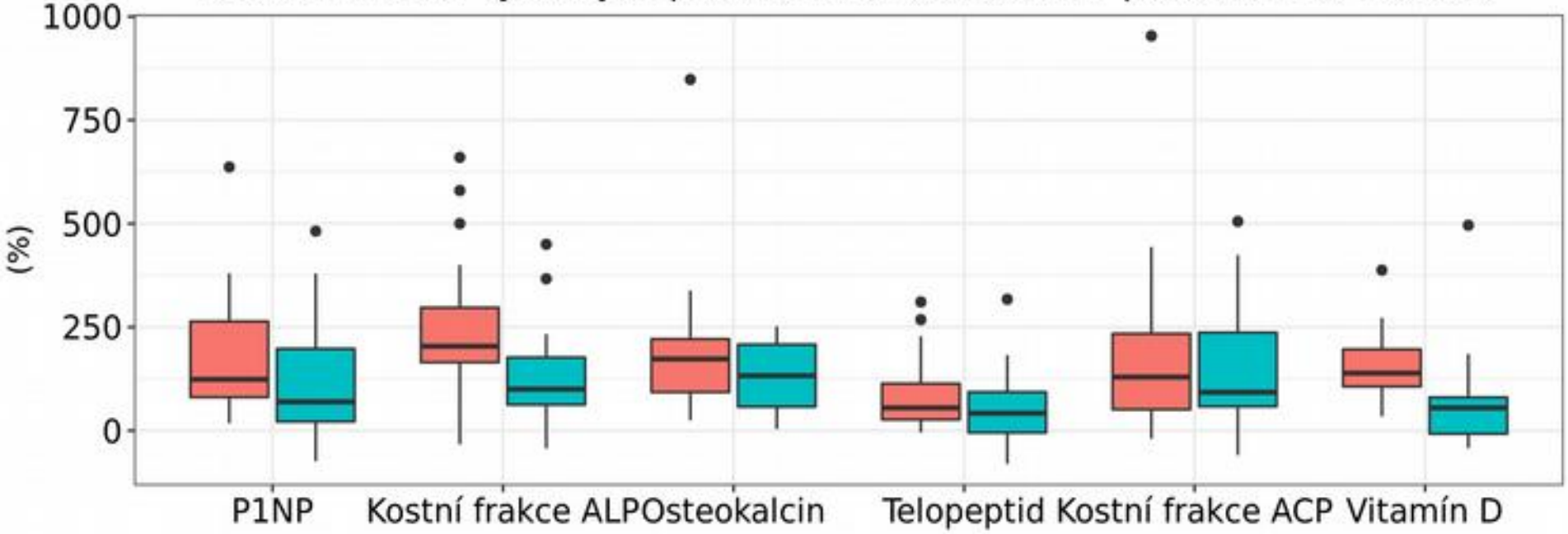


Vitamin D - Kontrolní skupina

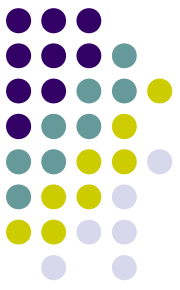




Relativní nárůst vybraných parametrů (v %, 70.den v porovnání se 7.dnem)

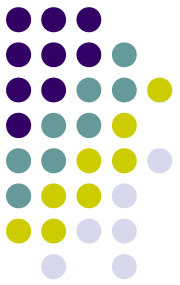


Skupina  Intervenovaná  Kontrolní



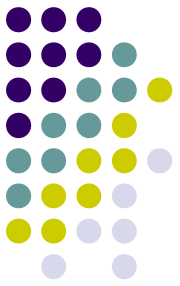
# Kostní tkáň a kriticky nemocný

- **Vystupňovaný kostní metabolismus s převahou kostní resorpce**
- ↑ P1NP a ↓ osteokalcinu
  - ↑ aktivita nevyzrálých osteoblastů
- Má vliv na rozvoj MODS a MOF
  - LPS/lipopolysacharidy/ stimulují osteoblasty k tvorbě IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$
  - Proinflamatorní stav zesiluje sekreci FGF23 osteocyty
    - ↑ Plazmatická hladina FGF23 u kriticky nemocných



# Kostní tkáň

- **Zlepšení funkce kostí by mohlo mít benefit pro prognózu kriticky nemocných**
  - Teriparatide/ PTH1-34/, bisfosfonáty, blokátory FGFR1
- **Podpora a zlepšení funkce skeletu - nová strategie léčby**



- **Damage Control Orthopaedics**
- **Stabilní x nestabilní polytraumatizovaný nemocný**

# URGENTNÍ PŘÍJEM



NEJDE  
DO PŘÍJEMNÍHO VÝSTAVKU  
VÝSTAVKY VÝSTAVKY  
PŘI KLÁČKOVÁNÍ NEJEDNÁ SE O VÝSTAVKU