

# Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii

## Latest research and news in osteology

Emóke Šteňová

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

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

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 8. 12. 2023

### Vplyv rôznych vitamínov na zdravie kostí a vznik osteoporózy

Skalny AV, Aschner M, Tsatsakis A et al. Role of vitamins beyond vitamin D3 in bone health and osteoporosis (Review). *Int J Mol Med*; 53(1): 9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2023.5333>>.

Nutričné faktory majú zásadný vplyv na prevalenciu osteoporózy, pričom kalcium a vitamín D sa považujú za kritické pre zdravie kostí. Existuje však viac dôkazov, že iné mikronutrienty vrátane minerálov a stopových prvkov, vitamínov a polyfenolov, môžu zmeniť riziko rozvoja osteoporózy. Vitamíny A, E, K, C a B, sa podieľajú na regulácii kostného obratu a ich nedostatok možno považovať za diétny rizikový faktor osteoporózy. Epidemiologické štúdie sú však nekonzistentné, ako aj hypotézy molekulárnych mechanizmov, ktoré sú základom pochopenia úlohy vitamínov pri modulácii zdravia kostí (okrem vitamínu D). Predpokladá sa, že účinky vitamínov na metabolizmus kostí a patogenézu osteoporózy závisia od konkrétnej formy vitamínu alebo expozičnej dávky.

#### Vitamín E

Vitamín E má osteoprotektívny efekt, ale biologické účinky sú silne závislé od jednotlivých foriem. Epidemiologické štúdie preukázali, že hladina  $\alpha$ -tokoferolu v sére je významne spojená s BMD, zatiaľ čo jeho nedostatok súvisí so zvýšeným rizikom zlomenín. Izoméry tokoferolu a tokotrienolu zvyšujú kvalitu kostí a podporujú regeneráciu na zvieracích modeloch osteoporózy. Osteogénne účinky tokoferolu sa pripisujú antioxidantnému efektu vitamínu E, inhibícii osteoblastovej ferroptózy a apoptózy, ako aj aktivácii dráh TGF1 $\beta$ /Smad a PI3K/Akt. Ešte silnejšie osteogénne účinky boli preukázané pre tokotrienol, ktorý podporuje signalizáciu BMP-2 a Wnt/ $\beta$ -katenínu, a chráni bunky pred oxidač-

ným stresom a apoptózou. Obe formy inhibujú osteoklastogenézu cestou RANKL.

#### Vitamín K

Vitamín K (VK) je vitamín rozpustný v tukoch, ktorý sa nachádza vo forme VK1 (fylochinón), VK2 (menachinón), VK3 (menadión) a syntetických derivátov. Ukázalo sa, že VK2, ktorý je najčastejšie prítomný vo forme menachinónu 4, 7 a 10 (udávajúceho počet izoprenylových skupín v polohe C3), sa podieľa na regulácii kostnej remodelácie. Klinické a laboratórne údaje ukazujú, že suplementácia VK účinne zvyšuje BMD a znižuje riziko zlomenín u žien po menopauze. Okrem toho zvyšuje antiosteoporotické účinky suplementácie vitamínu D a kalcia. Ukázalo sa, že osteogénny účinok VK2 ako MK4 a MK7 sa pripisuje aktivácii signalizácie BMP2 (Bone Morphogenetic Protein 2) a Wnt/ $\beta$ -katenínu a zlepšeniu inhibičných účinkov prozápalových cytokínov, bráni apoptóze a ferroptóze osteoblastov. Inhibuje aj kostnú resorpciu inhibíciou osteoklastogenézy a aktiváciou down-reguláciou signalizácie RANKL s posunom k aktivácii osteoprotegerínu. Ukázalo sa tiež, že VK zabraňuje vaskulárnej kalcifikácii aktiváciou MGP (Matrix Gla Protein), čím smeruje kalcium z cievnej steny k jeho ukladaniu v kostiach. Preto VK možno považovať za protektívny faktor aj vaskulárnej kalcifikácie.

#### Vitamín A

Vitamín A (VA) sa podieľa na regulácii fyziológie kostí prostredníctvom signalizácie receptora kyseliny retinovej, avšak jeho úloha pri osteoporóze sa javí ako nejasná. Zatiaľ čo viaceré štúdie preukázali, že nadmerný príjem VA v potrave a jej akumulácia v organizme je spojená so zníženou BMD a osteoporózou, pozorovania u jedincov s depléciou VA poukázali na nepriaznivé účinky jeho nedostatku. In vitro štúdie však naznačujú

pozitívne účinky VA v mikromolárnych dávkach na osteogénu, zatiaľ čo nižšie nanomolárne dávky majú inhibičné účinky. Efekt na kosť je sprostredkovaný hlavne moduláciou kostného morfogenetického proteínu 2 (Bone Morphogenetic Protein 2 – BMP2) a dráhou Wnt/p-ka-tenín. Tieto zistenia ukazujú, že príjem VA je potrebné starostlivo monitorovať u jedincov, ktorí sú ohrození, aby sa predišlo nebezpečným účinkom hypovitaminózy aj hypervitaminózy na zdravie kostí.

### Vitamín C

Vitamín C (VC) má priaznivé účinky na tvorbu trabekulárnej kosti. Ukázalo sa, že suplementácia VC u žien po menopauze je spojená so zvýšením BMD na viacerých miestach, zatiaľ čo najvyššia BMD bola pozorovaná u žien užívajúcich VC, estrogén a kalcium. Viaceré štúdie dokázali nižšiu prevalenciu zlomenín bedra pri vyššom príjme VC. Predpokladá sa pozitívny vplyv VC na diferenciáciu a aktivitu osteoblastov. VC tiež významne moduluje kostnú resorpciu prostredníctvom regulácie osteoklastogenézy (cez RANKL) a aktivity osteoklastov. Je pozoruhodné, že VC podporuje tvorbu osteoklastov iba v skoršom štádiu osteoklastogenézy, zatiaľ čo v neskorom štádiu zvyšuje apoptózu osteoklastov. Predpokladá sa aj osteogénny efekt VC prostredníctvom aktívacie signalizácie BMP2 a Wnt/ $\beta$ -katenínu.

### Vitamíny skupiny B

Vitamíny skupiny B predstavujú skupinu štruktúrne heterogénnych vo vode rozpustných molekúl, ktoré plnia úlohu kofaktora pre množstvo enzýmov zapojených do ľudského energetického metabolizmu vrátane fyziológie kostí a ochrany pred osteoporózou.

Existujú však určité rozpory týkajúce sa ochranných účinkov vitamínov skupiny B na kosť. Analýza údajov štúdie Framingham Offspring Osteoporosis Study preukázala, že muži a ženy s hladinami vitamínu B<sub>12</sub> v plazme < 148 pM sú charakterizovaní zníženou BMD v oblasti bedra a chrbtice. V súlade s tým sa nedostatočný príjem B<sub>12</sub> považuje za rizikový faktor osteoporózy u vegánov. Výsledky štúdií hodnotiace vplyv vitamínu B<sub>6</sub> na kosť sú kontroverzné – pri vyššom príjme B<sub>6</sub> dokumentujú aj nižší aj vyšší výskyt zlomenín. Podľa viacerých prác sú hladiny kyseliny listovej významne spojené s BMD. Predpokladá sa, že suplementácia kyselinou listovou v dávke 0,5–5 mg denne môže viesť k zlepšeniu BMD u pacientov s nízkou hladinou kyseliny listovej alebo hyperhomocysteinémiou.

### Poznatky o vplyve týchto vitamínov na fyziológiu kostí

Vzhľadom na epidemiologické a laboratórne nálezy sa ukazuje, že antioxidantné vitamíny skupiny E, najmä vo

forme  $\alpha$ -tokoferolu a VC, by sa mali považovať za účinné mikronutrienty na redukciu osteoporózy. Zdá sa, že terapeutické okno VA pre zlepšenie zdravia a kvality kostí je dosť úzke a nedostatočný aj nadmerný príjem VA znižuje kvalitu kostí, preto by sa mal suplementovať len u jedincov s nedostatkom VA. Priaznivé účinky suplementácie kyseliny listovej a B<sub>12</sub> na zdravie kostí sú pravdepodobne vlastné aj subjektom s nedostatočným príjmom vitamínov, takže udržiavanie optimálneho príjmu vitamínov skupiny B v strave je tiež nevyhnutné na prevenciu osteoporózy. Vzhľadom na existujúce údaje sú potrebné ďalšie štúdie na odhalenie účinkov a mechanizmov, ktoré sú základom vplyvu rôznych foriem a dávok vitamínov na fyziológiu kostí, ako aj závislosť týchto účinkov od základného stavu vitamínov.

### Imunologická charakteristika chronickej nebakteriálnej osteomyelitídy u dospelých

Leerling AT, Andeweg EH, Faber J et al. Immunological Characterization of Chronic Nonbacterial Osteomyelitis (CNO) in Adults: A Cross-Sectional Exploratory Study. *JBMR Plus* 2023; 7(12): e10818. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbm4.10818>>.

Chronická nebakteriálna osteomyelitída (CNO) je vzácne ochorenie postihujúce deti aj dospelých. CNO u dospelých sa môže vyskytnúť ako izolované postihnutie kostí alebo so širokým spektrom extraskeletálnych príznakov. Vzhľadom na typickú lokalizáciu lézií v prednej hrudnej stene sa vo viacerých krajinách používa názov sterno-kosto-klavikulárna hyperostóza (SternoCosto-Clavicular Hyperostosis – SCCH). CNO sa môže vyskytnúť v kombinácii so synovitídou, palmoplantárnou pustulózou (PPP) alebo akné, a preto je bežne označené skratkou SAPHO – synovitída, akné, pustulóza, hyperostóza a osteitída. Patofyziológia CNO nie je jasná. Najskôr ide o autoinflamačné ochorenie, v ktorom aktivácia imunitného systému a prozápalová cytokínová nerovnováha vedú k vzniku lokalizovaných kostných lézií. Dôkazy pre tento patomechanizmus však pochádzajú najmä zo štúdií vykonaných v pediatrickej populácii a zostáva nejasné, do akej miery sa pediatrická CNO podobá dospelému variantu.

Práca autorov z Leiden University Medical Center sa zaoberá imunologickou charakterizáciou dospelých s CNO, skúma prítomnosť rôznych zápalových markerov a cytokínový profil ako parametre systémového zápalu, ktoré by reflektovali aktivitu ochorenia a mohli byť využité ako diagnostické prediktory a biomarkery monitorovania. Do štúdie bolo zaradených 172 pacientov s CNO a 65 kontrolných probandov (91,2 %, resp. 84,6 % žien). Laboratórne výsledky boli extrahované

z elektronických zdravotných záznamov: CRP, ALP, CTx, P1NP a krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu leukocytov, čo umožnilo vypočítanie pomeru (ratio – R) neutrofilov/lymfocytov (NLR), trombocytov/lymfocytov (TLR), lymfocytov/monocytov (LMR). Index systémovej imunitnej inflamácie (SII) bol tiež stanovený násobením počtu trombocytov a NLR. Rádiologická aktivita ochorenia bola hodnotená pomocou SPECT/CT vychytávaním technécia ( $^{99m}\text{Tc}$ )Tc-HDP-SPECT/CT). U niektorých jedincov prebehla aj analýza širokej škály cytokínov v sére (IL1 $\beta$ , IL6, IL8, TNF $\alpha$ , IL10, IFN $\gamma$ , IL12p70, IL13, IL2, IL4, IL17A, IL21, IL22, IL23, IL27, IL31).

Podľa skeletálnej distribúcie malo 80,8 % pacientov len postihnutie v oblasti prednej steny hrudníka a menšia skupina mala zmeny v oblasti stavcov a dolnej čeluste.

Ako extraskeletálne postihnutie sa vyskytlo PPP a/alebo psoriáza u 30,2 %, artritída u 4,1 % a oba príznaky u 5,2 % pacientov. SII bol zvýšený u pacientov s CNO, ale nie NLR. Pacienti vykazovali nízke absolútne koncentrácie prozápalových cytokínov. Systémový zápal bol výraznejší u pacientov s vertebrálnymi léziami, pridruženým kožným ochorením a výraznou aktivitou ochorenia pri SPECT/CT vyšetrení. Na rozdiel od pediatrických štúdií autori nezistili žiadnu zvýšenú expresiu prozápalových cytokínov IL6, IL8, IL17 a TNF $\alpha$ , ani štatisticky významné rozdiely v sérovej hladine ALP, P1NP a CTx medzi pacientmi a zdravými probandmi. Ďalšie štúdie sú potrebné na vyhodnotenie predpokladanej dysregulácie cytokínov v spektre CNO v dospelej populácii.