

# Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii

## Latest research and news in osteology

Emöke Šteňová

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

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

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 27. 3. 2024

### Antiosteoporotická liečba a nealkoholová tuková choroba pečene

Chondrogianni ME, Kyrou I, Androutsakos T et al. Anti-osteoporotic treatments in the era of non-alcoholic fatty liver disease: friend or foe. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1344376. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2024.1344376>>.

Posledné desaťročia sa nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) stala celosvetovo najčastejším chronickým ochorením pečene. NAFLD zahŕňa spektrum chronických ochorení od jednoduchej steatózy (NAFL – Non-Alcoholic Fatty Liver) a nealkoholovej steatohepatitídy (NASH – Non-Alcoholic Steatotic Hepatitis) alebo steatohepatitídy súvisiacej s metabolickou dysfunkciou (MASH – Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis) až po fibrózu a cirhózu so zlyhaním pečene alebo hepatocelulárnym karcinómom. Vzhľadom na rastúcu prevalenciu a s ňou spojenú morbiditu a úmrtnosť NAFLD sa stala vážnou sociálno-ekonomickou záťažou a podobne ako osteoporóza taktiež predstavuje tiché ochorenie. Najnovšie vedecké výsledky zdôrazňujú prepojenia medzi NAFLD a osteoporózou a existujúce dáta naznačujú, že antiosteoporotická liečba môže ovplyvniť aj progresiu NAFLD.

Spektrum mechanizmov zapojených do patogenézy NAFLD je komplexné. Zahŕňa genetické a environmentálne faktory, ktoré môžu viesť k obezite, inzulínovej rezistencii a zmenám črevného mikrobiómu, ako aj účasť prozápalových cytokínov a adipokínov. Adiponektín má protizápalový a antiaterogénny efekt, bráni hepatálnej fibróze. Expresia adiponektínových receptorov bola zistená aj v osteoblastoch a osteoklastoch. Vzhľadom na to, že NAFLD je spojená so zníženými hladinami adiponektínu, adiponektínové signálne dráhy môžu podporovať funkciu osteoklastov a stratu kostnej hmoty u pacientov s NAFLD. Viaceré štúdie dokazujú negatívnu koreláciu medzi BMD a sérovou hladinou adiponektínu.

Nedávno boli odhalené aj metabolické účinky osteokalcínu (OC) produkovaného osteoblastmi – OC priamo podporuje expresiu inzulínu v pankrease, zvyšuje expresiu GLP1 (glukagónu podobný peptid 1) a adiponektínu v adipocytoch, a naopak expresiu OC v osteoblastoch podporuje inzulín a adiponektín. Niekoľko štúdií preukázalo inverznú súvislosť medzi NAFLD a hladinami OC v sére. Skúmali sa aj potenciálne súvislosti medzi receptorovým aktivátorom ligandu jadrového faktora kappaB (RANKL), osteoprotegerínom (OPG) a NAFLD, pričom experimentálne údaje ukázali, že expresia RANKL v pečeni môže byť u pacientov s NAFLD zvýšená.

Vo svetle týchto patofyziologických poznatkov sa dá predpokladať, že antiosteoporotická terapia môže ovplyvniť progresiu NAFLD. Podľa výsledkov animálnej štúdie kłodronát môže zlepšiť NASH a môže pozitívne ovplyvniť zápalové postihnutie pečene, steatózu a fibrózu. Viaceré práce s myšími modelmi ukázali zlepšenie NASH po podaní raloxifénu. Observačné štúdie zaznamenali súvislosť medzi hladinami RANKL v sére a NAFLD, a preto niektorí experti navrhujú použitie denosumabu na liečbu NAFLD. Na podporu tohto návrhu sú však potrebné intervenčné štúdie. Romosozumab ako monoklonálna protilátka inhibujúca sklerostín je taktiež potenciálnym liekom NAFLD. Výsledky prác skúmajúce hladiny sklerostínu pri NAFLD sú však kontroverzné. Na zvieracích modeloch NAFLD s použitím prerusovaného podávania teriparatidu preukázali zlepšenie steatózy pečene.

Potenciálnym sprostredkujúcim faktorom medzi osteoporózou a NAFLD môže byť aj sarkopénia. Podporuje to aj skutočnosť, že molekuly, ktoré sa podieľajú na vzniku sarkopénie, ako je sklerostín, RANKL a 25(OH)-vitamín-D, predstavujú terapeutické ciele osteoporózy, pričom sa tiež predpokladá, že zohrávajú úlohu v patofyziológii NAFLD.

Nakoľko zatiaľ nie je k dispozícii žiadna cieleňá farmakologická liečba NAFLD, vo svetle patofyziologických mechanizmov antiosteoporotiká sa zdajú byť nádejnou liečbou tohto ochorenia, avšak sú nutné cieleňé

intervenčné štúdie na objasnenie vzťahu medzi pečeňou a kostným tkanivom.

## Osteoporóza asociovaná s graviditou a laktáciou

Scioscia MF, Zanchetta MB. Recent Insights into Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis (PLO). *Int J Womens Health* 2023; 15:1227–1238. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S366254>>.

Osteoporóza asociovaná s graviditou a laktáciou (PLO – Pregnancy and Lactation-associated Osteoporosis) je zriedkavý stav definovaný výskytom netraumatických zlomenín (najčastejšie vertebrálnych) počas 3. trimestra gravidity a/alebo prvých mesiacov po pôrode. Organizmus matky sa dokonale prispôsobuje nutričným požiadavkám plodu a novorodencov počas tehotenstva a laktácie. Dostupné údaje týkajúce sa minerálnej hustoty kostí (BMD – Bone Mineral Density) počas tehotenstva sú obmedzené, ale dáta naznačujú, že v polovici tehotenstva existuje pozitívna bilancia vápnika. Počas 3. trimestra gravidity sa však zvyšuje kostná resorpcia. Regulátorom kostného metabolizmu matky počas laktácie je os „mozog – prsná žľaza – kosť“. Prolaktín inhibuje uvoľnenie hypotalamického gonadoliberínu, čo vedie k zníženiu hladín estradiolu a progesterónu. Prsná žľaza produkuje a uvoľňuje PTHrP (ParaThyroid Hormone-related Peptide) a spolu s poklesom hladín estrogénu vedie k upregulácii RANKL, stimulujú osteoklastogénu a kostnú resorpciu. Predpokladá sa, že hlavným mechanizmom splnenia nárokov novorodenca na vápnik je dočasná demineralizácia skeletu.

Výsledky štúdií hodnotiacich BMD pomocou denzitometrického vyšetrenia (DXA) na konci tehotenstva sú rozporuplné, pričom niektoré vykazujú minimálny pokles a iné vôbec žiadne zmeny.

Počas prvých 2–6 mesiacov laktácie dochádza k poklesu BMD o 3–10 %, prevažne v trabekulárnom kompartmente (hlavne v driekovej chrbtici), straty kortikálnej kosti sú nižšie (proximálny femur). Počas laktácie sa strata kostnej hmoty odhaduje na 1–3 % za 1 mesiac. Po ukončení laktácie dochádza k výraznému nárastu kostnej hmoty a mineralizácie s dosiahnutím pôvodného stavu za 6–12 mesiacov po prerušení laktácie. Základné patomechanizmy týchto procesov nie sú dobre známe.

Incidenca PLO sa odhaduje na 0,4/100 000 žien a zvyčajne postihuje prvoroďičky v 4. dekáde života. Najčastejšou formou prejavu je silná bolesť chrbta a často sa interpretuje ako typický symptóm tehotenstva alebo popôrodného obdobia, čo vedie k oneskorenému stanoveniu správnej diagnózy. Menej často sa vyskytuje zlomenina proximálneho femuru. Podľa štúdií rizikové faktory sú prítomné až v 80–85 %, medzi ktoré patria nedostatočný príjem a/alebo porucha absorpcie vápnika, nízka

maximálna kostná hmotnosť, genetické faktory, nedostatok vitamínu D, neadekvátne vysoké uvoľňovanie PTHrP, hypostrogénny stav (napr. anorexia nervosa, oligomenorea), nízky index telesnej hmotnosti (BMI), fajčenie, hyperkalciúria, farmakoterapia (napr. heparín, systémové glukokortikoidy). Okrem identifikácie rizikových faktorov je nutné potvrdenie zlomeniny RTG-vyšetrovaním alebo zobrazením magnetickou rezonanciou (MRI). Ak sa zlomenina vyskytne počas pokročilého tehotenstva, diagnóza je stanovená spätne po pôrode. DXA-vyšetrovanie odhalí nízku BMD v porovnaní s jedincami rovnakého veku. Vyšetrenie kostnej mikroarchitektúry pomocou HR-pQCT (High Resolution peripheral Quantitative CT) svedčí pre postihnutie hlavne trabekulárneho kompartmentu – výrazne nižšia trabekulárna hustota, nižší počet trabekúl a ich stenčenie, väčšia trabekulárna separácia. Pozorovali sa miernejšie zmeny kortikálnej kosti.

Manažment pacientky s PLO je komplexný. Nutná je optimalizácia príjmu vápnika a jeho sérových hladín (príjem 1 000–1 500 mg/deň) a vitamínu D (príjem 1 000–2 000 IU denne). Pri tejto suplementácii odhadovaný nárast BMD v oblasti lumbálnej chrbtice a bedra je 6–12 % za 6–12 mesiacov. Na zabránenie laktáciou indukovanej vysokej kostnej resorpcie sa odporúča prerušenie dojčenia. Adekvátne analgézia a fyzikálna terapia je dôležitou súčasťou terapie.

Farmakologická liečba by mala byť vyhradená pre najzávažnejšie prípady s mnohopočetnými zlomeninami stavcov, pretrvávajúcou invalidizujúcou bolesťou alebo pri nedostatočnom náraste BMD pri splnení vyššie uvedených odporúčaní, nakoľko prístupné dáta v tejto oblasti sú limitované. Podľa kazuistik bisfosfonáty viedli k zníženiu kostného obratu a zmierneniu bolesti, avšak treba zvážiť riziká aj benefity tejto terapie, nakoľko bisfosfonáty sa akumulujú v kostre na niekoľko rokov a môžu tiež prechádzať placentou. Podobné účinky s nárastom BMD mala aj liečba denosumabom, avšak neexistujú dostatočné informácie o tom, či sa zvýšenie BMD udrží po prerušení terapie alebo či je následne nutná liečba bisfosfonátom. Liečba teriparatidom viedla k výraznému nárastu BMD podľa niektorých prác (24,4–36 % v LS a 12–13,4 % v oblasti bedra po 13–18 mesiacoch liečby). Podľa výsledkov jednej komparatívnej štúdie prírastok BMD bolo možné udržať bez sekvenčnej antiresorpčnej liečby. Kazuistika pacientky liečenej romosozumabom po nedostatočnom efekte teriparaidu svedčí pre pozitívny efekt tejto terapeuticko-modalit.

Opätovný výskyt zlomenín počas nasledujúcich gravidít je veľmi zriedkavý. Rizikovým faktorom je viacpočetná zlomenina počas predchádzajúceho tehotenstva. Dlhodobé sledovanie týchto pacientok a poradenstvo týkajúce sa adekvátnej suplementácie vápnika, vitamínu D a zdravého životného štýlu je kľúčové v prevencii nových zlomenín.