

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii

Latest research and news in osteology

Emőke Šteňová

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

Os kosť-črevo vo výskume: vplyv črevného mikrobiómu na postmenopauzálnu osteoporózu a osteoklasty

Xiao H, Wang Y, Chen Y, Chen R, Yang C, Geng B, Xia Y. **Gut-bone axis research: unveiling the impact of gut microbiota on postmenopausal osteoporosis and osteoclasts through Mendelian randomization.** Front Endocrinol (Lausanne). 2024 May 31;15:1419566. doi: 10.3389/fendo.2024.1419566. PMID: 38883609; PMCID: PMC11176613.

Črevná mikroflóra je komplexná a rozsiahla komunita mikroorganizmov žijúcich v ľudskom gastrointestinálnom trakte, ktorá zastáva dôležitú funkciu v metabolizme kostí pôsobením na imunitný systém, metabolické pochody a endokrinný systém. Má vplyv na absorpciu živín, os črevo-mozog a jej imunomodulačné účinky zasahujú do aktivity osteoblastov a osteoklastov. Metabolizmus žľazových kyselín regulovaný aktivitou receptora TGR5 v hrubom čreve môže zohrávať kľúčovú úlohu v ochrane pred zápalovou kolitídou a tým v regulácii črevnej imunity a stability mikroflóry.

Autori článku skúmali ovarektomované myši (OVX) a sledovali dopad ovarektómie na štruktúru kostí i na zloženie črevného mikrobiómu. Zároveň porovnávali výsledky s kontrolnou skupinou myši bez OVX a so skupinou, kde myši po OVX dostávali širokospektrálne antibiotiká (ATB) na potlačenie pôvodnej črevnej mikroflóry.

V skupine OVX myši došlo k výraznému nárastu pomeru baktérií Firmicutes : Bacteroidetes a k zvýšeniu celkového množstva baktérií v čreve. Tento stav sa spájal so zvýšenou koncentráciou lipopolysacharidov v krvi, ktorá prispieva k zápalovému procesom a nepriamo k strate kostnej hmoty. V skupine OVX zvierat s príjmom ATB sa kostná denzita a parametre kostnej štruktúry zlepšili. Myši s vyhubenou mikroflórou vykazovali menej zápalových prejavov a nižšiu aktivitu osteoklastov. Pri prenose črevnej mikroflóry z OVX myši na zdravé jedince sa potvrdilo, že práve zloženie mikrobiómu

môže sprostredkovať negatívne účinky na kosť, pričom „nezdravá“ mikroflóra prehlbuje kostné zmeny. Vedci skúmali aj vplyv špecifického receptora TGR5 ovplyvňujúceho metabolizmus žľazových kyselín. V modeloch s potlačenou funkciou TGR5 sa priaznivý efekt ATB liečby z veľkej časti stratil.

Zmeny črevného mikrobiómu pod vplyvom ATB s nedostatkom estrogénu v animálnom modeli viedli k spomaleniu úbytku kostnej hmoty a zlepšeniu ukazovateľov pevnosti kostí. Ako kľúčové faktory sa preukázali zmenená rovnováha bakteriálnych kmeňov (najmä pomer Firmicutes : Bacteroidetes), imunitná regulácia a signálne dráhy cez receptor TGR5. Tieto poznatky ponúkajú nové možnosti liečby a prevencie postmenopauzálny osteoporózy zamerané na moduláciu črevného mikrobiómu.

Klinické využitie melatonínu v liečbe osteoporózy: očakávania stále nespĺnené

Cardinali DP, Reiter RJ. **Clinical use of melatonin in osteoporosis: Expectations still unmet.** Osteoporos Int. 2024 Dec;35(12):2075-2076. doi: 10.1007/s00198-024-07261-8. Epub 2024 Oct 18. PMID: 39422734.

Osteoporóza postihuje približne 18,3 % celosvetovej populácie, pričom u žien je výskyt vyšší (23,1 %) než u mužov (11,7 %). Súčasné terapie sú zamerané na zníženie osteoresorpcie alebo podporu osteoformácie. Melatonín sa ukazuje ako potenciálne účinná alternatíva, ale klinické dôkazy zatiaľ nestačia na jeho rutinné využívanie. Keďže produkcia melatonínu vekom klesá, jeho úloha pri vzniku postmenopauzálnych kostných zmien a poklesu hustoty kosti v spojitosti s vekom môže byť významná.

Mechanizmus účinku melatonínu na kosť je dokázaná na viacerých úrovniach. Melatonín zvyšuje diferenciáciu a aktivitu osteoblastov a inhibuje diferenciáciu a aktivitu osteoklastov. Prostredníctvom antioxi-

dačných vlastností znižuje produkciu voľných radikálov, ktoré prispievajú k úbytku kostí. Vplyvom na hormonálne signálne dráhy aktivuje MT1 a MT2 melatonergické receptory v kostiach, čím pozitívne ovplyvňuje metabolizmus kostí. Jeho interakcia s osteoprotegerínom inhibuje aktiváciu osteoklastov. Podľa dostupných klinických štúdií melatonín zlepšuje obrat kostných markerov u perimenopauzálnych žien. Niektoré štúdie naznačujú, že už nízke dávky melatonínu (do 10 mg/deň) môžu priaznivo ovplyvniť hustotu kostí. Bezpečnostný profil melatonínu je veľmi priaznivý – v štúdiách neboli pozorované závažné vedľajšie účinky ani pri dávkach až do 100 mg/deň.

Využívaniu melatonínu v bežnej klinickej praxi však bráni nedostatok dát o vhodnej dávke – v experimentoch sa dávky pohybovali od 10 mg/deň až po ekvivalent 75 – 100 mg/deň u ľudí. Väčšina dôkazov však pochádza zo štúdií na zvieracích modeloch. V budúcnosti je potrebné realizovať dlhodobé klinické humánne štúdie so zameraním na efekt melatonínu na kosť.

Strate kostnej hmoty po ukončení liečby denosumabom predchádza terapia alendronátom a kyselinou zoledrónovou, ale nie rizedronátom: retrospektívna štúdia

Tutaworn T, Nieves JW, Wang Z, Levin JE, Yoo JE, Lane JM. **Bone loss after denosumab discontinuation is prevented by alendronate and zoledronic acid but not risedronate: a retrospective study.**

Osteoporos Int. 2023 Mar;34(3):573-584. doi: 10.1007/s00198-022-06648-9. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36602607; PMCID: PMC9813893.

Denosumab (Dmab) je účinnou liečebnou modalitou osteoporózy, avšak prerušenie terapie sa spája so znížením minerálnej hustoty kosti (bone mineral density, BMD), návratom markerov kostného obratu (bone turnover markers, BTM) k východiskovým hodnotám pred začiatkom liečby a zvýšeným rizikom mnohopočetných zlomenín stavcov. Viaceré štúdie poukazujú na potrebu ďalšej liečby po vysadení Dmabu,

ale zároveň chýbajú údaje o vplyve rôznych typov bisfosfonátov (orálny verus intravenózný) na udržanie BMD.

Táto retrospektívna štúdia skúmala, ako rôzne postupy nasledujúce vysadenie Dmabu ovplyvňujú BMD a riziko fraktúr u pacientov s osteoporózou. Autori porovnávali účinky následnej liečby rôznymi bisfosfonátmi – rizedronátom, alendronátom a kyselinou zoledrónovou – s kontrolnou skupinou, ktorá po vysadení denosumabu nedostávala žiadnu terapiu.

Do štúdie bolo zaradených 121 pacientov (priemerný vek 71 rokov, takmer 93 % žien), ktorým bolo aplikovaných priemerne 5 dávok Dmabu. Štúdia sledovala zmeny BMD v oblasti driekovej chrbtice (L1–L4), krčku stehennej kosti a bedrového kĺbu (tzv. total hip) pred začatím liečby Dmabom, v čase poslednej injekcie Dmabu a približne po roku od vysadenia Dmabu a nasledujúcej liečby. Následná liečba bola rizedronát (RIS – 22 pacientov), alendronát (ALN – 34 pacientov) a zoledronát (ZOL – 32 pacientov).

Autori zistili významný úbytok kostnej hmoty pri absencii následnej liečby alebo pri terapii rizedronátom. V skupine bez následnej liečby klesla BMD v lumbálnej oblasti priemerne o približne 4,9 % a pri rizedronáte o 4,0 %, pričom tieto zmeny neboli štatisticky významné. Podobné straty sa zaznamenali aj v oblasti bedra. Alendronát a zoledronát dokázali väčšinu získanej BMD udržať. V skupinách ALN a ZOL bol pokles kostnej hustoty po vysadení Dmabu buď veľmi mierny, alebo nebol štatisticky významný. Dlhšie užívanie Dmabu bolo spojené s výraznejším poklesom BMD po vysadení, najmä ak následnú liečbu tvoril rizedronát alebo liečba úplne chýbala. Výskyt vertebrálnych zlomenín bol najčastejší u pacientov bez ďalšej liečby. Celkovo došlo k vertebrálnym fraktúram u 7 osôb (6 %), pričom 5 z nich bolo v skupine bez terapie (aj viaceré súčasné zlomeniny).

Štúdia poukazuje na nutnosť následnej liečby alendronátom alebo zoledronátom po ukončení terapie Dmabom na zabránenie rebound fenoménu a viacnásobným zlomeninám stavcov. Rizedronát sa prejavil ako nedostatočne účinný v prevencii úbytku kosti, čo autori pripisujú jeho slabšej schopnosti potláčať kostný obrat.