

# 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.** | stenova3@uniba.sk | www.unb.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 26. 2. 2022

### Exogénny melatonín zabraňuje úbytku kostnej hmoty pri diabetes mellitus 1. typu pravdepodobne inhibíciou starnutia

Gong Z, Da W, Tian Y et al. Exogenous melatonin prevents type 1 diabetes mellitus-induced bone loss, probably by inhibiting senescence. *Osteoporos Int* 2022; 33(2): 453–466. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1007/s00198-021-06061-8](http://doi.org/10.1007/s00198-021-06061-8)>.

Starnutie hrá pravdepodobne dôležitú úlohu v patofyziológii straty kostnej hmoty indukovanej ochorením diabetes mellitus 1. typu (DM1T). U týchto pacientov je hustota kostného minerálu (BMD – Bone Mineral Density) znížená cca o 22–37 % a zmeny sú výraznejšie pri dlhšom trvaní ochorenia. Dlhodobá hyperglykémia a vplyv konečných produktov pokročilej glykácie vedú k osteoporóze a zlomeninám. Morbidita a mortalita sú závažnejšie u pacientov s DM1T ako u nediabetických pacientov. Štúdie na zvieratách poukázali na úlohu starnutia pri vzniku diabetickej osteoporózy, podľa ktorých DM podporuje starnutie, znižuje kostný obrat a následne zhoršuje zmeny v kostiach starších myší. Humánne in vitro štúdie svedčia pre zvýšený podiel starnúcich buniek medzi mezenchymálnymi kmeňovými bunkami (MSC – Mesenchymal Stem Cells) u pacientov s DM1T, rovnako je vyšší podiel starnúcich buniek medzi MSC kultivovanými za podmienok s vysokým obsahom glukózy. V posledných desaťročiach sa množia dôkazy o pozitívnom efekte melatonínu na starnutie tým, že bráni oxidačnému stresu, zápalu a mitochondriálnej dysfunkcii. BMD krčka stehennej kosti a chrbtice u žien po menopauze s osteopéniou sa po ročnej liečbe melatonínom zvyšovala v závislosti od dávky.

Autori tejto práce vyslovili hypotézu, že podávanie melatonínu môže zabrániť starnutiu vyvolanému hyperglyk-

émiou u DM1T a ochranné účinky melatonínu proti starnutiu môžu hrať kľúčovú úlohu pri prevencii osteoporózy. Išlo o štúdiu na myšiach s akvírovaným diabetom s príjmom melatonínu po dobu 2 mesiacov a bez tejto liečby.

Podľa výsledkov štúdie celkový proteín extrahovaný z myších stehenných kostí odhalil, že melatonín zabránil starnutiu u myší s DM1T. Výsledky mikro CT-vyšetrenia preukázali lepšie parametre kostnej hmoty v skupine užívajúcej melatonín v porovnaní s kontrolnou skupinou. Autori realizovali aj in vitro výskum v prostredí hyperglykémie pomocou buniek MC3T3-E1, ktoré sú preosteoblasty so schopnosťou diferenciácie. Melatonín zabránil nadmernej produkcii reaktantov oxidačného stresu, poškodeniu DNA, hypoproliferácii a starnutiu buniek MC3T3-E1, podporoval proliferáciu buniek MC3T3-E1 a zvýšil hladiny proteínov súvisiacich s osteogenézou.

Táto práca poukázala na protektívny efekt a základné mechanizmy melatonínu pri strate kostnej hmoty indukovanej DM1T. Fokuse na otázky starnutia pri diabetickej osteoporóze môže viesť k novým objavom o patomechanizme tejto komplikácie DM1T.

### Zvýšený krvný tlak, antihypertenzíva a kosť

Canoy D, Harvey NC, Prieto-Alhambra D et al. Elevated blood pressure, antihypertensive medications and bone health in the population: revisiting old hypotheses and exploring future research directions. *Osteoporos Int* 2022; 33(2): 315–326. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1007/s00198-021-06190-0](http://doi.org/10.1007/s00198-021-06190-0)>.

Krvný tlak (TK) a metabolizmus kosti majú pravdepodobne spoločné znaky fyziologickej regulácie. Pokles hladiny TK a užívanie antihypertenzív môžu byť spojené so zvýšeným rizikom pádov, a najmä u starších pacientov aj so zlomeninou. Predpokladá sa aj súvislosť medzi

hypertenziou a nízkou hustotou kosti (BMD), pravdepodobne v dôsledku straty vápnika pozorovanej u ľudí so zvýšeným TK. Tieto zistenia boli do značnej miery založené na observačných štúdiách bez jednoznačného dôkazu príčinnej súvislosti. Demografický trend starnutia podčiarkuje dôležitosť pochopenia úlohy zvýšeného TK v etiológii osteoporózy a jej dôležitého klinického následku – zlomeniny kostí, keďže stabilizácia normálnych hodnôt TK by mohla hrať úlohu pri udržiavaní optimálneho zdravia kostí v populácii.

Niektoré mechanizmy zúčastňujúce sa v patofyziológii aterosklerózy, vaskulárneho ochorenia a osteoporózy môžu zahŕňať zmeny v regulačných mechanizmoch zapojených do metabolizmu vápnika a homeostázy, stimulácie zápalovej reakcie a aktivácie sympatického nervového systému. Špecifické triedy antihypertenzív môžu tiež ovplyvniť BMD rôznymi patomechanizmami. Často predpisované tiazidové diuretiká môžu modulovať homeostázu vápnika jeho zníženým vylučovaním močom až o 40 %. Ich ďalšie účinky so zásahom do kostného metabolizmu sú stimulácia diferenciácie osteoblastov a zvýšené vychytávanie vápnika v kostiach inhibíciou kotransportéra chloridu sodného citlivého na tiazidy, ktorý je exprimovaný v ľudských osteoblastoch. Naopak, užívanie slučkových diuretik je spojené so zvýšeným vylučovaním vápnika močom a zvýšením hladiny parathormónu a alkalickéj fosfatázy špecifickej pre kosť, čo by mohlo viesť k zvýšenej osteoresorpcii. Liečba diuretikami spôsobuje často nyktúriu, čo zvyšuje pravdepodobnosť pádu alebo zlomenín, najmä u starších pacientov. Predpokladá sa, že betablokátoři inhibujú osteoklastickú aktivitu, a tým znižujú kostnú resorpciu. Systém renín-angiotenzín-aldosterón má nielen systémové účinky, ale aj lokálny vplyv vo viacerých tkanivách vrátane kostí, čo by mohlo vysvetliť účinky inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) so zlepšením BMD. Podobný efekt blokátorov receptora angiotenzínu II (ARB) nebol pozorovaný. Viaceré observačné štúdie skúmali asociáciu užívania antihypertenzív so stratou kostnej hmoty a fraktúrami. Aj keď sú výsledky často nekonzistentné, predpokladajú protektívny efekt na BMD a zníženie fraktúr v prípade skupiny tiazidových diuretik, betablokátorov a ACEI. Kľúčové diuretiká zvyšujú riziko osteoporotickej zlomeniny. Dôkazy o vplyve ARB a kalciových blokátorov sú minimálne.

Väčšina informácií o vplyve hypertenzie a antihypertenzív na metabolizmus kosti sú založené na výsledkoch pozorovacích štúdií, pričom len niekoľko z nich použilo prospektívny dizajn štúdie. Keďže hypertenzia, osteoporóza a zlomeniny sú ovplyvnené podobnými faktormi, ako je vek, habitus, úroveň fyzickej aktivity a súbežné chronické ochorenia, analýza parametrov na dôkaz príčinnej súvislosti medzi zvýšeným krvným tlakom a kosťou

je náročná. Kombinácia výsledkov epidemiologických, genetických a randomizovaných štúdií by mohla viesť k podrobnejšiemu pochopeniu dôležitosti kontroly hladín TK na zlepšenie zdravia kostí populácie.

### Hodnotenie zlomenín stavcov ako skrining osteoporózy u postmenopauzálnych žien a nákladov rôznych metódik

Yang J, Cosman F, Stone PW et al. Vertebral fracture assessment (VFA) for osteoporosis screening in US postmenopausal women: is it cost-effective? *Osteoporos Int* 2020; 31(12): 2321–2335. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s00198-020-05588-6>>.

Vertebrálne fraktúry (VF) vzniknuté na podklade osteoporózy sú zodpovedné za zvýšenú morbiditu a mortalitu, ako aj zníženú kvalitu života. Aktualizované údaje z National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ukázali, že prevalencia VF sa vekom zvyšuje: z viac ako 5 % u osôb starších 60 rokov až na 11 % u osôb vo veku 70–79 rokov a 16–21 % u osôb vo veku  $\geq 80$  rokov. U žien po menopauze sa riziko osteoporotických zlomenín zdvojnásobuje každých 7–8 rokov. Prevalentná VF je rizikovým faktorom pre následné zlomeniny u neliečených pacientov. Prítomnosť  $\geq 1$  VF zvyšuje riziko vzniku novej VF v priebehu 1 roka 5-násobne v porovnaní s výskytom u jedincov bez prevalentných VF. Napriek týmto faktom pacienti s VF zostávajú nedostatočne diagnostikovaní aj liečení. Viac ako dve tretiny pacientov s asymptomatickými VF sa nikdy nedostanú k lekárskej starostlivosti a sú diagnostikované náhodne. Konvenčné RTG-snímky torakolumbálnej chrbtice sa považujú za najpresnejší spôsob identifikácie a potvrdenia prítomnosti zlomenín stavcov. Potenciálnou alternatívou je denzitometrické vyšetrenie celej chrbtice na posúdenie vertebrálnych fraktúr (VFA – Vertebral Fracture Assessment). VFA len pridáva niekoľko minút k času potrebnému na vykonanie merania a jeho silnou stránkou je minimálna radiačná záťaž a nízka cena.

Cieľom štúdie bolo vyhodnotiť nákladovú efektívnosť VFA ako skriningového nástroja na zníženie rizika zlomenín v budúcnosti u žien žijúcich v komunite v USA vo veku  $\geq 65$  rokov. Autori porovnávali 5 stratégií: žiadny skrining, len centrálna DXA, len VFA, centrálna DXA nasledovaná VFA, ak T-skóre krčka stehnej kosti (FN-T)  $\leq -1,5$ , alebo ak FN-T  $\leq -1,0$ . Predpokladala sa liečba perorálnymi bisfosfonátmi počas 5 rokov. Ako výsledné meradlo sa použili prírastkové pomery nákladovej efektívnosti (2017 USD/zlepšenie QALY – quality-adjusted life-year).

Začlenenie VFA do skriningového procesu mierne zvýšilo očakávanú dĺžku života o 0,1 roka a znížilo počet ná-

sledných osteoporotických zlomenín o 3,7 % a 7,7 % v porovnaní s použitím samotnej DXA a bez skríningu, v tomto poradí, čo viedlo k ušetreniu približne 30 miliárd dolárov. Bez ohľadu na vstupný vek a intervaly opätovného skríningu, centrálna DXA nasledovaná VFA, v prípade FN-T  $\leq -1,0$  bola nákladovo najefektívnejšia (40 792 USD za QALY, so skríningom od 65. roku veku a s opätovným skríningom každých 5 rokov). Výsledky boli veľmi presvedčivé vzhľadom na zmenu výskytu VF a náklady na lieky.

Táto ekonomická analýza ukázala, že stratégia založená na VFA je nákladovo efektívna u žien po menopauze v komunite ako skríningový nástroj na vyhľadávanie populácie so zvýšeným rizikom osteoporotických zlomenín. Kombinovaná stratégia DXA a VFA by sa mala implementovať a rozšíriť v rutínnej starostlivosti, aby sa znížil zdravotný a ekonomický dopad osteoporotických zlomenín.