

# 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 | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 26. 7. 2022

### Vplyv kofeínu na BMD a riziko zlomeniny

Berman NK, Honig S, Cronstein BN et al. The effects of caffeine on bone mineral density and fracture risk. *Osteoporos Int* 2022; 33(6): 1235–1241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05972-w>>.

Kofeín je bežnou súčasťou stravy mnohých dospelých (káva, čaj, nealkoholické nápoje, energetické nápoje). Viaceré známe molekulárne účinky kofeínu naznačujú, že môže podporovať stratu kostnej hmoty.

Kofeín pravdepodobne zvyšuje vylučovanie vápnika močom, čo môže byť sekundárny prejav kostnej resorpcie, čo vedie k zníženiu BMD aj objemu kosti. Predpokladá sa tiež, že kofeín môže potláčať účinky vitamínu D znížením expresie receptora vitamínu D (VDR). Redukuje 1,25(OH)D – indukovanú aktivitu VDR na ľudských osteoblastoch, ako aj aktivitu alkalickéj fosfatázy indukovanú 1,25(OH)D, ktorá je markerom aktivity osteoblastov. Celkovo tieto údaje naznačujú, že kofeín zhoršuje aktiváciu osteoblastov. Najznámejším farmakologickým účinkom kofeínu je nešpecifický antagonizmus adenosínových receptorov. Adenosín reguluje metabolizmus kostí komplexným spôsobom, pričom in vitro štúdie naznačujú, že priama stimulácia receptorov adenosínu A2A a A2B indukuje tvorbu kosti aktiváciou osteoblastov a potlačením diferenciácie a funkcie osteoklastov. Kompetitívna inhibícia receptorov A2A kofeínom môže inhibovať tvorbu kosti a podporovať kostnú resorpciu, avšak antagonizmus adenosínových receptorov A1 môže mať opačné účinky.

In vitro štúdie a štúdie na zvieratách naznačujú negatívny vplyv kofeínu na kosť. V klinických a populačných štúdiách vplyv konzumácie kofeínu na metabolizmus kostí ponúka zmiešaný obraz, pričom niektoré štúdie predpokladajú možnú súvislosť medzi príjmom kofeínu a zníženou BMD alebo zvýšeným rizikom zlomenín. Rozdiely v me-

todológii, vybraných populáciách a trvaní/načasovaní štúdií môžu byť príčinou nezrovnalostí vo výsledkoch výskumu. Existuje len málo objektívnych spôsobov merania príjmu kofeínu. Väčšina štúdií tento údaj získava prostredníctvom spotreby hlásenej pacientmi, a tým nemusí byť úplne presný. Použitie sérových metabolitov by mohlo potenciálne umožniť objektívne meranie príjmu a absorpcie kofeínu. Avšak metabolický účinok je rozdielny na úrovni jednotlivca, ako aj samotný metabolizmus kofeínu sa môže pohybovať medzi 1,5 a 9,5 hod, čo naznačuje, že hladiny metabolitov nemusia presne odrážať skutočnú expozíciu kofeínu. Ďalším problémom je hodnotenie dlhodobého kumulatívneho účinku kofeínu na kostné tkanivo. Keďže káva a čaj sa v krajinách po celom svete pripravujú odlišne, aj bioaktívne zlúčeniny sa môžu medzi regiónmi líšiť.

### Peptické vredy a súbežná liečba priamymi perorálnymi antikoagulanciami a perorálnymi bisfosfonátmi

Starup-Linde J, Langdahl B, Vestergaard P et al. Incident peptic ulcers and concomitant treatment of direct oral anticoagulants and oral bisphosphonates—a real-world cohort study. *Osteoporos Int* 2022; 33(6): 1323–1334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-022-06315-z>>.

(Per)orálne bisfosfonáty (oBF) a priame/direktné (per)orálne antikoagulanciá (DOAK) predstavujú zvýšené riziko vzniku vredov horného gastrointestinálneho (GI) traktu. V metaanalýze 17 randomizovaných kontrolovaných štúdií používatelia DOAK preukázali 45 % zvýšené riziko krvácania do GI-traktu. Medzi užívateľmi alendronátu až 30 % uvádza nežiaduce GI-príhody, ktoré sú najčastejšie mierneho charakteru.

Táto štúdia skúma, či súčasné užívanie oBF a DOAK zvyšuje riziko peptických vredov viac ako tieto liečivá samotné. Vzorku kohortovej populačnej štúdie tvorilo 2 622 742 jedincov užívajúcich oBF a/alebo DOAK s diagnózou diabetes mellitus a veku a pohlavím zodpovedajúcich kontrol, získaných z Dánskeho národného registra pacientov. Primárnym koncovým ukazovateľom bol prvý výskyt peptického vredu.

8 077 jedincov užívalo súbežnú liečbu DOAK a oBF, 96 451 jednotlivcov DOAK a žiadny oBF, a 118 675 bolo liečených oBP bez DOAK. Priemerná dĺžka sledovania bola 1,9 roka pre súbežných užívateľov: 2,5 roka pre užívateľov DOAK a 4,5 roka pre užívateľov oBF. Celkovo sa zhromaždilo 4 742 jedincov s incidentálnymi peptickými vredmi. V upravenej analýze sa pozorovalo zvýšené riziko výskytu vredov u užívateľov DOAK a oBF v porovnaní s liečbou DOAK bez súbežného oBF (HR = 1,23; 95% CI 1,03–1,48). Tento rozdiel však nebol zaznamenaný po vylúčení jedincov s predchádzajúcim vredom. Štúdia dokázala zvýšené riziko výskytu vredov u užívateľov DOAK a oBF v porovnaní s užívateľmi oBF v upravenej analýze (HR = 1,34; 95% CI 1,11–1,63). V analýzach obmedzených na užívateľov so súbežným užívaním inhibítorov protónovej pumpy sa pozorovalo zvýšené riziko vredov u súbežných používateľov oBF a DOAK v porovnaní s používateľmi oBF a hraničné zvýšené riziko v porovnaní s používateľmi DOAK. Práca neodhalila rozdiely v riziku peptických vredov medzi jednotlivými oBF.

Súbežné užívanie oBF a DOAK je spojené s miernym zvýšením rizika peptických vredov v porovnaní s každým liekom samotným. Vzhľadom na vysokú účinnosť DOAK a oBF v prevencii tromboembolických príhod a zlomenín tieto zistenia by nemali odradiť lekárov od predpisovania kombinácie oBF a DOAK, avšak u jedincov s vysokým rizikom peptických vredov možno zvážiť inú antiosteoporotickú terapiu bez GI-vedľajších účinkov.

### Zvýšenie $\gamma$ -glutamyl-transferázy je asociované so zlomeninou proximálneho femuru žien a mužov nad 50 rokov

Brozek W, Ulmer H, Pompella A et al. Gamma-glutamyl-transferase is associated with incident hip fractures in women and men  $\geq$  50 years: a large population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2022; 33(6): 1295–1307. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-022-06307-z>>.

Riziko osteoporotických zlomenín kostí stúpa s pribúdajúcim vekom, rovnako ako aj podiel incidentálnych zlomenín proximálneho femuru (HF – hip fracture) v po-

rovnani s inými zlomeninami. Identifikácia rizikových faktorov, ako aj prediktívne biomarkery prispievajú k prevencii týchto zlomenín. Zatiaľ čo prognostické hodnoty sérových markerov kostného metabolizmu (osteocalcín, P1NP, ALP, CTX) sú sporné, existuje korelácia medzi nízkou hladinou vitamínu 25-(OH)-D a dlhodobým rizikom HF. Okrem toho sa ukázalo, že hyperglykémia, hypertriglyceridémia a hyperurikémia sú spojené so zvýšeným, kým hypercholesterolémia so zníženým dlhodobým rizikom zlomeniny proximálneho femuru.

**$\gamma$ -glutamyl-transferáza (GMT)** je membránový enzým exprimovaný v mnohých tkanivách. V sére zvýšené koncentrácie poukazujú na konzumáciu alkoholu a hepatobiliárne poruchy. Okrem jeho účinku podpory tvorby intracelulárneho antioxidantu glutatiónu sa GMT pripisujú aj prooxidačné vlastnosti, ktoré vyplývajú zo štiepenia extracelulárneho glutatiónu a vedú k podpore tvorby voľných radikálov a oxidačného stresu. V súlade s tým sa zvýšené hladiny GMT v sére podieľajú na vzniku chorôb, v ktorých patogenéze zohráva rozhodujúcu úlohu oxidačný stres, ako napr. kardiovaskulárne ochorenie a malignity. Oxidačný stres narúša aj predstavbu kosti podporou preosteoklastickej diferenciácie stimuláciou apoptózy osteoblastov a osteocytov a znížením aktivity a diferenciácie osteoblastov. Konzumácia alkoholu má vplyv na kostné tkanivo nie len prostredníctvom hladiny GMT v sére, ale aj priamo prostredníctvom rizika pádu.

Viaceré epidemiologické štúdie dokazujú asociáciu medzi zvýšenou hladinou GMT a nižšou BMD, ako aj so zvýšeným rizikom osteoporotických zlomenín. V tejto populačnej prospektívnej kohortovej štúdií bolo zaradených približne 41 000 žien a takmer 33 000 mužov  $\geq$  50 rokov zúčastňujúcich sa na programe preventívnych vyšetrení v rokoch 1985–2005 v západnom Rakúsku, neskôr sledovaných na výskyt osteoporotických zlomenín proximálneho femuru v rokoch 2003–2013. Riziko HF súvisiace s GMT bolo zistené pri prvom a poslednom vyšetrení každého účastníka počas preventívneho programu. U mužov sa riziko HF významne zvýšilo o 75 %, resp. 86 % pri každom 10-násobnom zvýšení GMT nameranom pri prvom a poslednom vyšetrení. U žien sa toto riziko zvýšilo o 22 % pri poslednom vyšetrení. Zvýšená GMT ( $\geq$  36 U/l u žien,  $\geq$  56 U/l u mužov) pri prvom vyšetrení bola spojená so zvýšeným rizikom HF len u mužov (HR 1,51; 95% CI 1,25–1,82) a pri poslednom vyšetrení u žien (HR 1,14; 95% CI 1,02–1,28) aj mužov (HR 1,61; 95% CI 1,33–1,95). Konzumácia alkoholu nemala významný vplyv na riziko HF.

Výsledky štúdie svedčia pre súvislosť medzi zvýšenou GMT a rizikom zlomeniny proximálneho femuru u žien a mužov  $\geq$  50 rokov a naznačujú, že GMT je možným sérovým markerom dlhodobého rizika HF v staršej populácii.