

# Osteoporóza a jaterní onemocnění

## Osteoporosis and liver diseases

Mojmír Koščál<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Interní oddělení – osteocentrum, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a.s., nemocnice Středočeského kraje

<sup>2</sup>Osteologické centrum FN Královké Vinohrady, Praha

✉ **MUDr. Mojmír Koščál** | kostniamb@onmb.cz | www.klaudianovanemocnice.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 13. 11. 2024

Accepted | Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii 9. 12. 2024

### Abstrakt

Rostoucí pozornost věnovaná vzájemnému působení jater a kostí podnítila zájem o cílené intervence u různých forem osteoporózy. Poškození jater vyvolané různými jaterními chorobami může způsobit nerovnováhu v metabolismu kostí, což ukazuje na nové regulační paradigma mezi játry a kostmi. Úloha jater při vzniku osteoporózy však stále není dostatečně objasněna. Zkoumání přesných regulačních mechanismů (játra–kost) proto může nabídnout inovativní klinické přístupy k léčbě onemocnění spojených s játry a kostmi.

**Klíčová slova:** játra – jaterní onemocnění – léčba – osteoporóza – transplantace jater

### Abstract

Increasing attention to the interaction between liver and bone has stimulated interest in targeted interventions for various forms of osteoporosis. Liver damage induced by various liver diseases can cause imbalances in bone metabolism, suggesting a new regulatory paradigm between liver and bone. However, the role of the liver in the development of osteoporosis is still not well understood. Therefore, investigating the precise regulatory mechanisms (liver–bone) may offer innovative clinical approaches to treat liver and bone-related diseases.

**Keywords:** liver – liver disease – liver transplantation – osteoporosis – treatment

### Úvod

Metabolické onemocnění skeletu může komplikovat řadu chronických chorob trávicího traktu. Delší dobu může probíhat asymptomaticky a projevit se až některou závažnou komplikací, především frakturami. Nejčastějším typem metabolického onemocnění skeletu komplikujícího choroby gastrointestinálního traktu je sekundární osteoporóza. Přestože je metabolické onemocnění skeletu léčitelné, primárním přístupem musí být prevence.

Malnutrice, zánět, popřípadě abnormální metabolismus provázející gastrointestinální onemocnění spolu s farmakoterapií mohou vést k závažnému kostnímu postižení. Kouření, absence pohybu, nadměrná konzumace alkoholu či nápojů obsahujících kofein nebo involuce u starších pacientů mohou být dalšími zhoršujícími faktory.

Osteoporóza může probíhat latentně nebo symptomatologie může být skryta v obtížích připisovaných

gastrointestinálnímu onemocnění. Projevit se může závažnou komplikací, a to frakturami při osteoporóze. Na základě nejnovějších výzkumů je možno konstatovat, že metabolická homeostáza jater má důležitou roli v patogenezi osteoporózy.

### Jaterní onemocnění a osteoporóza

Osteoporóza je definována jako systémové onemocnění skeletu charakterizované poklesem kostní hmoty a zhoršením mikroarchitektury s následným zvýšením křehkosti kostí a náchylnosti ke zlomeninám. Tradičně se osteoporóza dělí na primární a sekundární. Primární osteoporózu lze rozdělit na postmenopauzální osteoporózu, senilní osteoporózu a idiopatickou osteoporózu. Osteoporóza způsobená endokrinním onemocněním, onemocněním krve, podvýživou, léky nebo jinými chorobami v různém věku u mužů a žen byla definována

jako sekundární osteoporóza. S nárůstem stárnutí a vysokým výskytem chronických metabolických onemocnění se postupně zvyšuje výskyt osteoporózy a zvyšuje se i výskyt zlomenin souvisejících s osteoporózou. Osteoporóza proto zůstává celosvětově rostoucím problémem.

Kost je dynamická, mineralizovaná tkáň, která v těle plní životně důležité funkce, včetně poskytování opory, ochrany, ukládání vápníku, uložení kostní dřevě a usnadnění pohybu. Během lidského růstu a vývoje potřebuje kost neustálou a dynamickou remodelaci, aby se přizpůsobila tělesným změnám. Homeostatické udržování dynamických změn navíc vyžaduje sladěné působení osteoblastů a osteoklastů. Při narušení rovnováhy však dochází v důsledku různých patologických změn k osteoporóze. Snížená rovnováha při remodelaci kostí se stárnutím a po menopauze může mít za následek buď osteoporózu, nebo osteopenii.

Játra jsou největším vnitřním orgánem v lidském těle a jsou zodpovědná za metabolismus a ukládání 3 hlavních živin: sacharidů, tuků a bílkovin. Mimo to se játra podílejí na odbourávání a vylučování alkoholu, léčivých a toxických látek a na produkci a vylučování žluči. Proteiny pocházející z jater, známé jako hepatokiny, mohou také regulovat metabolismus vzdálených tkání.

Fyzická vzdálenost oddělující játra a kost brání přímé fyzické interakci mezi těmito dvěma tkáněmi a proteiny, enzymy a cytokiny vylučované játry se stávají důležitým způsobem ovlivňování kostního metabolismu. Kost byla navíc nedávno charakterizována jako endokrinní orgán, který slouží jako reostat regulující metabolismus glukózy, a tyto faktory pocházející z kostí mohou regulovat globální energetickou homeostázu tím, že mění citlivost na inzulín, potravní řetězec a zapojení adipocytů. Osteokiny odvozené z kostí mohou také regulovat metabolismus jater prostřednictvím endokrinního systému. Vzájemné působení mezi játry a kostmi proto v posledních letech přitahuje stále větší zájem. Různá poškození jater mohou narušit sekreční a biosyntetické funkce jater a dále vést k abnormálnímu metabolismu kostí.

### Úbytek kostní hmoty způsobený cirhózou

Historicky se závažnost jaterní cirhózy hodnotí podle Childovy-Pughovy klasifikace a skóre MELD (Model for End-Stage Liver Disease). U pacientů s jaterní cirhózou se často vyvíjí osteoporóza, jejíž výskyt se pohybuje přibližně mezi 20–50 % a která je definována jako jaterní osteodystrofie.

Cirhóza obvykle následuje po chronickém zánětu. Zánět byl identifikován jako potenciální rizikový faktor osteoporózy. Během cirhózy uvolňují sinusoidální endotelové buňky, Kupfferovy buňky a hepatocyty prozánět-

livé cytokiny, jako je tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-alfa), interleukin 6 (IL6) a interleukin 1 beta (IL1beta), které způsobují celkové zvýšení závažnosti zánětu v organizmu a mohou mít za následek také snížení kostní hmoty. Bylo zjištěno, že cirkulující hladiny IL6 a TNFalfa jsou u pacientů s cirhózou významně vyšší. Jiná studie však ukázala, že sérové hladiny IL1 a TNFalfa se mezi pacienty s cirhózou a kontrolními subjekty nelišily, ale hladiny interleukinu 2 (IL2) a IL6 v séru pacientů s cirhózou byly významně zvýšené. Proto je třeba provést další experimenty, aby se prokázal specifický mechanismus, kterým zánětlivé faktory regulují úbytek kostní hmoty vyvolaný cirhózou, neboť konkrétní mechanismus zatím není znám.

### Úbytek kostní hmoty vyvolaný chronickým cholestatickým onemocněním jater

Primární biliární cholangitida (PBC) a primární sklerotizující cholangitida (PSC) jsou důležitými příčinami chronické cholestázy a jsou nejčastějšími příčinami cholestatického onemocnění jater. Uvádí se, že výskyt osteoporózy u pacientů s PBC a PSC se pohybuje od 15 do 40 %. Chronická cholestáza vede ke snížení hladiny žlučových kyselin ve střevě a ovlivňuje vstřebávání vitamínu D a vitamínu K, což dále vede k nedostatečnému vstřebávání solí vápníku. Kromě toho se vitamin D a jeho metabolity musí vázat na vitamin D-vázací protein (VDBP), který je exprimován v játrech, aby mohl cirkulovat v krvi. Expres VDBP však s progresí chronického onemocnění jater klesá. Na rozdíl od výskytu osteoporózy doprovázené nízkou tvorbou kostní hmoty u pacientů s PBC vykazují pacienti s PSC často zvýšenou kostní resorpci. Patogeneze není beze zbytku objasněna. Léčba může být problematická, ale její včasné zahájení je naprosto zásadní.

### Úbytek kostní hmoty vyvolaný infekcí virem hepatitidy

Přibližně 5 % světové populace (350–400 milionů lidí) a 2 % světové populace (přibližně 180 milionů lidí na celém světě) jsou chronicky infikovány virem hepatitidy B (HBV), respektive virem hepatitidy C (HCV). Při dlouhodobé infekci HBV a HCV je u těchto osob často hlášen úbytek kostní hmoty. Mechanismus úbytku kostní hmoty u pacientů s virovou hepatitidou však není dostatečně objasněn.

Za zmínku také stojí, že zvýšené riziko osteopenie a osteoporózy je u těchto infekcí spojeno s užíváním antivirotik. I tuto problematiku je ale třeba ještě prozkoumat.

### Úbytek kostní hmoty u ostatních chorob jater

Osteopenie a osteoporóza jsou častým klinickým problémem také necholestatických chronických jaterních

chorob. Prevalence je 5–50 % podle typu jaterního onemocnění. V patogenezi se uplatňují proteino-energetická malnutrice, deficit vitamínu D a hypogonadismus. U chronických hepatopatií bývá snížena jaterní syntéza IGF1 (Insuline-like Growth Factor 1) a osteoprotegerinu. Přídatnými rizikovými faktory mohou být farmakoterapie (glukokortikosteroidy, metotrexát, kličková diuretika), renální tubulární acidóza, alkoholismus a deficit vitamínu K.

Etanol má toxický účinek závislý na dávce a na osteoblasty a chronická konzumace alkoholu potlačuje osteoblastickou diferenciaci buněk kostní dřene a podporuje adipogenezi, což dále zhoršuje kostní metabolismus. Pacienti s alkoholickou jaterní cirhózou mají tendenci ke vzniku osteoporózy s nízkým obratem.

### Transplantace jater

Transplantace jater je jediným účinným způsobem léčby řady onemocnění jater v konečném stadiu. Míra přežití pacientů po transplantaci se v posledních letech exponenciálně zvýšila, což vedlo k lepšímu pochopení dlouhodobých komplikací sekundárně způsobených základní patologií nebo různými léčebnými postupy, které je třeba dodržovat. Metabolické onemocnění kostí je chronickou komplikací transplantace jater, která snižuje kvalitu života, a příjemci transplantovaných jater mají výrazně zvýšené riziko osteoporózy a zlomenin. Posttransplantační úbytek kostní hmoty se ale vyskytuje u příjemců všech transplantací solidních orgánů a je pravděpodobně způsoben faktory, které jsou nedílnou součástí perioperačního nebo posttransplantačního průběhu.

Transplantace jater je spojena s rizikem rozvoje osteoporózy zejména v časném posttransplantačním období (v prvních 3–6 měsících). Až 35 % pacientů utrpí v prvním roce po transplantaci jater frakturu. Patogeneze není beze zbytku objasněna, glukokortikosteroidy a další imunosupresní léčbou je možno kostní změny vysvětlit jen zčásti. Symptomatická osteoporóza s frakturami představuje překrývání dvou stavů: preexistující osteopenie a rychlý posttransplantační úbytek kostní hmoty. Jeho patogeneze není zatím dostatečně objasněna, přičemž nebyla pozorována žádná souvislost s jaterními funkcemi, ukazateli metabolismu vápníku nebo vitamínu D nebo hladinami osteokalcinu. Časně po transplantaci mají kortikosteroidy nepochybně zásadní vliv na skelet, přičemž je nejvíce postižena trabekulární kost a největší úbytek kostní hmoty se časově shoduje s nejvyšší dávkou steroidů. Důležitý může být i hormonální stav, který se často zlepšuje 4–6 měsíců po transplantaci. Po prvním roce se kostní denzita začne zlepšovat a riziko fraktur klesá.

### Léčba

Po potvrzení osteoporózy u jaterních onemocnění je zásadní včasná antiosteoporózní léčba. Obecně se léčba osteoporózy skládá z farmakologické a nefarmakologické léčby. V případě nefarmakologické léčby je kromě dostatečného příjmu vápníku, vitamínu D a bílkovin nutné udržovat adekvátní hmotnost, zůstat aktivní s posilovacím cvičením a vyhýbat se nadměrnému příjmu alkoholu a kofeinu. Kromě toho je třeba se vyhýbat i faktorům, které by mohly vést k poškození jater. Na druhé straně existují dvě skupiny farmakologické léčby osteoporózy: antiresorpční a anabolické látky. Bisfosfonáty, denosumab a raloxifen se zaměřují hlavně na aktivitu osteoklastů a blokují ji, čímž snižují kostní resorpci a úbytek kostní hmoty. Anabolické látky, jako je teriparatid a abaloparatid, mohou navíc přechodně stimulovat receptor parathormonu a stimulovat tak osteoblasty a tvorbu kosti. Kromě toho nelze ignorovat léčbu poškození jater za patofyziologických podmínek. Vzhledem k tomu, že je prokázána souvislost mezi játry a kostmi, byl by lék, který by mohl cílit na obě onemocnění, velkým pokrokem. Dalším výzkumem by měla být vyvinuta přesnější léčba zaměřená na poškození jater a osteoporózy.

### Závěr

Osteoporóza je častou komplikací chronických chorob gastrointestinálního traktu včetně onemocnění jater. Kromě terapie základního onemocnění je zásadně důležitá identifikace přídatných rizikových faktorů osteoporózy a jejich odstranění nebo alespoň redukce. Po případném potvrzení osteoporózy je zásadní včasná antiosteoporózní léčba.

### Literatura

1. Nuti R, Brandi ML, Checchia G et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med* 2018; 14(1): 85–102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11739-018-1874-2>>.
2. Burra P, Burroughs A, Graziadei I et al. [European Association for the Study of the Liver]. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64(2): 433–485. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>>.
3. Guanabens N, Pares A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int* 2018; 38(5): 776–785. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/liv.13730>>.
4. Collier J, Ninkovic M, Compston J. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50(Suppl 1): i1–i9. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1136/gut.50.suppl\\_1.i1](http://dx.doi.org/10.1136/gut.50.suppl_1.i1)>.
5. Santos LA, Romeiro FG. Diagnosis and Management of Cirrhosis-Related Osteoporosis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 1423462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/1423462>>.
6. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C et al. [European Association for the Study of the Liver]. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017; 67(1):145–172. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>>.
7. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S et al. [European Association for the Study of the Liver]. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in

- chronic liver disease. *J Hepatol* 2019; 70(1): 172–193. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>>.
8. Guss JD, Taylor E, Rouse Z et al. The microbial metagenome and bone tissue composition in mice with microbiome-induced reductions in bone strength. *Bone* 2019; 127: 146–154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2019.06.010>>.
9. Liu JM, Zhao HY, Ning G et al. IGF-1 as an early marker for low bone mass or osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008; 26(2): 159–164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00774-007-0799-z>>.
10. Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone* 2013; 54(2): 250–257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2012.09.016>>.
11. Boyce BF, Li P, Yao Z et al. TNF-alpha and pathologic bone resorption. *Keio J Med* 2005; 54(3): 127–131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2302/kjm.54.127>>.
12. Hsu E, Pacifici R. From osteoimmunology to osteomicrobiology: How the microbiota and the immune system regulate bone. *Calcif Tissue Int* 2018; 102(5): 512–521. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-017-0321-0>>.
13. Das M, Cronin O, Keohane DM et al. Gut microbiota alterations associated with reduced bone mineral density in older adults. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(12): 2295–2304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez302>>.
14. Nilsson AG, Sundh D, Backhed F et al. *Lactobacillus reuteri* reduces bone loss in older women with low bone mineral density: A randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. *J Intern Med* 2018; 284(3): 307–317. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/joim.12805>>.
15. Lan GB, Xie XB, Peng LK et al. Current status of research on osteoporosis after solid organ transplantation: Pathogenesis and management. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 413169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/413169>>.
16. Loria L, Albanese C, Giusto M et al. Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42(4): 1191–1193. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.096>>.