

Farmakoterapia schorzeń układu pokarmowego a ryzyko rozwoju osteoporozy

Pharmacotherapy of gastrointestinal disease and risk of osteoporosis development

Maria Hareńska¹, Olga Ciura¹, Maria Dobroń¹, Aleksandra Grzelak¹, Zofia Maszewska¹, Aleksandra Szuszkiewicz¹, Alicja Ewa Ratajczak^{1,2}, Agnieszka Dobrowolska¹, Iwona Kreła-Kaźmierczak¹

¹ Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Osteoporoza jest jedną z powszechniejszych chorób układu kostno-szkieletowego, która jest konsekwencją ubytku masy kostnej, co predysponuje do występowania złamań. Może występować jako patologia izolowana lub być indukowana przez preparaty stosowane w leczeniu chorób układu pokarmowego. Przykładem takich leków są glikokortykosteroidy. Obniżają one gęstość mineralną kości poprzez zwiększenie aktywności procesu resorpcji kości, hamowanie procesu kościotworzenia, obniżenie aktywności hormonów płciowych czy redukcję wchłaniania wapnia w jelitach. Do rozwoju osteoporozy przyczyniają się również inhibitory pompy protonowej stosowane między innymi w leczeniu choroby refluksowej przełyku. Ich działanie podwyższa pH w żołądku i zmniejsza wchłanianie makroelementów w jelitach, co przyczynia się to do tworzenia hydroksyapatytów, które obniżają wytrzymałość kości. Jednak nie wszystkie leki stosowane w gastroenterologii mają negatywny wpływ na układ kostny. Przykładem są leki biologiczne stosowane w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit, które obniżają aktywność osteoklastów poprzez zmniejszenie stanu zapalnego oraz obniżenie dynamiki szlaku RANK (ang. *receptor activator of nuclear factor κ β*)/RANKL (ang. *receptor activator of nuclear factor κ β ligand*), zapobiegając rozwojowi osteoporozy. Pozytywny wpływ na układ szkieletowy mają również probiotyki, które poprzez zmniejszenie produkcji interleukiny-1 β i TNF- α zwiększają mineralną gęstość kości. (*Farm Współ* 2022; 15: 187-193) doi: 10.53139/FW.20221524

Słowa kluczowe: osteoporoza wtórna, glikokortykosteroidy, inhibitory pompy protonowej, leki biologiczne, probiotyki

Abstract

Osteoporosis is one of the most common skeletal system diseases, resulting from bone mass loss, which increases the risk of fractures. Osteoporosis may be an isolated pathology or may be induced by agents used in the treatment of gastrointestinal disease. One of the medications which decrease bone mineral density are steroids. They increase bone resorption, inhibit bone formation and reduce calcium absorption. Proton-pump inhibitors, which are used for gastroesophageal reflux disease, also increase the risk of osteoporosis. They increase pH in the stomach and negatively affect the absorption of macroelements in the intestines, which contributes to the formation of hydroxyapatites that reduce bone strength. However, not all medications used in gastroenterology have a negative effect on the skeletal system. Biological drugs that are used in inflammatory bowel disease treatment can decrease osteoclast activity by reducing inflammation and the dynamics of RANK (receptor activator of nuclear factor κ β)/RANKL (receptor activator of nuclear factor κ β ligand) pathway. Additionally, probiotics decrease the production of Interleukin-1 β and TNF- α , leading to an increase in bone mineral density. (*Farm Współ* 2022; 15: 187-193) doi: 10.53139/FW.20221524

Key words: secondary osteoporosis, steroids, proton-pump inhibitor, biological drugs, probiotics

Wstęp

Osteoporoza wtórna występuje w przebiegu chorób układu pokarmowego jako patologia izolowana lub współistnieje z osteoporozą typu I i II. Ubytek masy kostnej dotyczy często młodych pacjentów, u których należy przeprowadzić badania i rozpocząć odpowiednie leczenie, mające na celu zapobieganie złamaniom kości i tworzenie maksymalnej szczytowej masy kostnej. Osteoporoza wtórna może wystąpić u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, zarówno z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jak i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), celiakią, po zabiegach operacyjnych np. po gastrektomii, w przebiegu zespołu krótkiego jelita, w przewlekłym zapaleniu wątroby i marskości wątroby. Do rozwoju osteoporozy wtórnej predysponują również leki stosowane w gastroenterologii takie jak glikokortykosteroidy (osteoporoza postteroidowa) oraz przewlekle stosowane inhibitory pompy protonowej (stan achlorhydrii) [1]. Ryzyko rozwoju osteoporozy i złamań osteoporotycznych w chorobach przewodu pokarmowego zależy od typu choroby i licznych innych czynników ryzyka, które mogą występować u pacjenta. Istnieją przesłanki, aby opracować osobny algorytm do diagnostyki i leczenia osób z osteoporozą wtórną, zwłaszcza młodych pacjentów, ponieważ obecnie nie ma zarejestrowanych leków o udowodnionym działaniu przeciwlamaniowym dla tej grupy chorych. Dlatego należy przestrzegać ogólnie przyjętych zasad, dokładnie tak jak przy osteoporozie pierwotnej. W profilaktyce osteoporozy, należy zwrócić uwagę na odpowiednie spożycie wapnia (1000 mg/dzień) oraz witaminy D (800–1000 IU/dzień) w diecie [2]. Pacjenci powinni wdrożyć regularne ćwiczenia fizyczne, rzucić palenie papierosów oraz unikać nadmiernego spożycia alkoholu. Również dawka kortykosteroidów powinna być zredukowana do minimum, a czas leczenia jak najkrótszy [1].

Pojawiające się dowody potwierdzają znaczenie osi jelita-kości w utrzymaniu zdrowia szkieletu. Wykazano, że mikroflora jelitowa wpływa na metabolizm szkieletu na kilka sposobów, w tym na przepuszczalność bariery jelitowej, wchłanianie pokarmu, produkcję metabolitów, odpowiedź immunologiczną i układ hormonalny [3]. Interakcje między mikrobiotą jelitową a chorobami kości, w szczególności osteoporozą, zostały potwierdzone w badaniach klinicznych i doświadczeniach na zwierzętach, wskazując, że mikroflora jelitowa jest istotnym czynnikiem w roz-

woju chorób układu kostnego, a także potencjalnym celem w jej leczeniu.

Leki stosowane w gastroenterologii a osteoporoza

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy (GKS) są wykorzystywane w gastroenterologii. Jednym ze środków leczniczych z tej grupy jest prednizon. Został on wprowadzony na rynek farmaceutyczny w 1955 roku, a w 2018 roku znajdował się na 21 miejscu, najczęściej przepisywanych leków w Stanach Zjednoczonych. Przeważnie stosowany jest w aktywnych fazach WZJG oraz ChLC. Powszechność stosowania GKS w leczeniu wynika z ich dużej skuteczności w indukowaniu remisji klinicznej i złagodzenia występujących dolegliwości. Dodatkowo, niska cena tych leków sprawia, że mogą być one stosowane przez osoby z różnym statusem ekonomicznym [4,5]. Niestety, pomimo wielu zalet, stosowanie GKS niesie za sobą ryzyko wielu działań niepożądanych, między innymi negatywny wpływ na masę kośćca. Badania wykazały, że długotrwałe przyjmowanie GKS jest jedną z najczęstszych przyczyn rozwoju osteoporozy wtórnej [6]. Dochodzi do utraty masy kostnej z równoczesnym zaburzeniem jej struktury, co prowadzi do złamań niskoenergetycznych (pod wpływem siły, która nie wpływa w sposób niszczący na zdrową kość) [7]. Jest ona wynikiem zaburzenia równowagi między kościotworzeniem a resorpcją kości. Wykazano, że u około 30-50% osób objętych leczeniem GKS dochodzi do złamań kręgow i odcinka bliższego kości udowej [6]. W odniesieniu do płci, osteoporoza wtórna dotyczy 50% mężczyzn, natomiast u kobiet częstotliwość zachorowalności jest mniejsza [8]. Najbardziej narażona na destrukcyjne działanie GKS jest tkanka kostna gąbczasta (np.: szyjka kości udowej i trzony kręgow). Uszkodzenia istoty zbitnej (np.: kości przedramienia) występują rzadziej. Najintensywniejsze i najszybsze obniżenie wytrzymałości kości obserwuje się w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy steroidoterapii [9]. Podczas pierwszego roku przyjmowania GKS dochodzi do utraty 12% masy kostnej. W następnych latach obniżanie masy kośćca postępuje wolniej i osiąga średnią wartość około 2-3% rocznie [10]. Warto jednak pamiętać, że stopień zmniejszenia gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) zależy od czasu jak i dawki przyjmowanych glikokortykosteroidów [9]. Pacjenci, którzy przez co najmniej 3 miesiące, przyjmują codziennie

prednizon w dawce równej lub większej niż 2,5 mg, powinni być systematycznie poddawani badaniu densytometrycznemu, aby monitorować jak zmienia się u nich wartość BMD. Równocześnie z przyjmowaniem powyższego leku steroidowego, powinna zostać wdrożona profilaktyka mająca na celu prewencję rozwoju osteoporozy. Ze względu na to, że dawka 7,5 mg prednizonu na dobę powoduje zmniejszenie BMD po 3 miesiącach, a zmiany w stężeniu markerów kościotworzenia są widoczne już przy terapii 5 mg tego leku, należy pamiętać, że nie istnieje bezpieczna dawka GKS [11]. Obecnie przyjmuje się, że dzienna dawka GKS ma bardziej znaczący wpływ na wzrost ryzyka złamań kostnych, niż dawka kumulacyjna [6]. Omawiana grupa leków przyczynia się do rozwoju osteoporozy poprzez indukując wielu szlaków metabolicznych. Wpływa na zwiększenie aktywności procesu resorpcji kości, hamowanie procesu kościotworzenia, obniżenie aktywności hormonów płciowych, redukcję wchłaniania wapnia w jelitach i zwiększenie jego wydalania wraz z moczem. GKS przyczyniają się także do nasilenia apoptozy osteocytów, czego skutkiem jest zaburzenie mikroarchitektury kości i zmniejszenie ich gęstości mineralnej. Oddziałują także na siłę mięśniową, która pełni funkcję ochronną względem układu kostnego [10].

Glikokortykosteroidy są substancjami hydrofilowymi, co oznacza, że z łatwością mogą przechodzić przez błony komórkowe, dzięki czemu trafiają do cytozolu. Tam znajdują się ich receptory, które po przyłączeniu swoistych ligandów tworzą kompleksy. W tej formie GKS trafiają do jądra komórkowego, gdzie wpływają na transkrypcję genów. W taki sposób mogą oddziaływać na osteoblasty. Są to komórki odpowiedzialne za wytwarzanie osseiny, w której skład wchodzi kolagen typu I i osteokalcyna. Osteoblasty stanowią również komórki prekursorowe dla osteocytów. GKS zwiększają ekspresję kolagenazy-3, która przyczynia się do degradacji kolagenu typu I i II co zmniejsza ilość osteoidu, który zapewnia elastyczność i wytrzymałość kości. Ponadto GKS zakłócają szlaki sygnałowe w osteoblastach włączając w to: białko Runx2, szlak sygnałowy Wnt i receptor PPAR- γ 2 (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2*), które są niezbędne w procesie różnicowania osteoblastów. Omawiane leki, stosowane przez długi okres w ilości ponadfizjologicznej, indukują proces apoptozy komórek kościotwórczych, co skutkuje zmniejszeniem ilości nowej kości, formowanej w procesie

kościotworzenia, a w konsekwencji przyczyniają się do zmniejszenia wytrzymałości i gęstości kośćca. GKS wpływają również na osteoklasty. W warunkach fizjologicznych wydzielają one do krążenia sklerostynę, która zwiększa ilość RANKL (ang. *receptor activator of nuclear factor κ β ligand*) oraz zmniejsza stężenie osteoprotegryny (OPG). GKS zwiększają stosunek RANKL/OPG, a to skutkuje spotęgowaniem różnicowania i dojrzewania osteoklastów i obniżeniem ich apoptozy. Doprowadza to do nadmiernej aktywacji resorpcji kości, a w konsekwencji zwiększa ich podatność na złamania [9]. GKS bezpośrednio mogą powodować nasilenie resorpcji tkanki kostnej również poprzez zmniejszenie syntezy hormonów płciowych i wzmożone wydalanie wapnia przez nerki. Pośrednim, negatywnym skutkiem działania GKS na układ kostny człowieka, jest rozwój miopatii, w wyniku której dochodzi do znacznego obniżenia siły mięśniowej. Skutkuje to zwiększeniem ryzyka upadków, a w konsekwencji prowadzi do powstawania złamań u pacjentów objętych terapią GKS [12].

W ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii GKS należy przeprowadzić ocenę ryzyka złamania. Powinna ona obejmować: historię stosowania leków steroidowych, spożywanie alkoholu, częstotliwość palenia tytoniu oraz historię złamań w rodzinie. Ponadto pacjenci powinni zostać wyedukowani w zakresie strategii odżywiania, kontrolowania masy ciała i doboru odpowiednio obciążających ćwiczeń, mających na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia osteoporozy. GKS to grupa leków, które należy stosować tylko w uzasadnionych przypadkach, a czas leczenia powinien być jak najkrótszy. [9]

Inhibitory pompy protonowej

Drugą grupą leków wykorzystywanych w gastroenterologii są inhibitory pompy protonowej (ang. *proton-pump inhibitor*, PPI). Znajdują one zastosowanie w terapii chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego, głównie choroby refluksowej przełyku, chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz w dyspepsji czynnościowej.

Pierwszy lek z tej grupy został wprowadzony na rynek w 1988 roku. Obecnie PPI należą do najczęściej przepisywanych farmaceutyków na świecie. W dzisiejszych czasach są najskuteczniejszymi lekami zmniejszającymi żołądkowe wydzielanie kwasu solnego (HCl) [13]. Niemniej należy pamiętać, że w trakcie terapii PPI mogą wystąpić działania niepożądane.

Większość z nich jest niegroźna i ustępuje samoistnie, jednak długotrwałe stosowanie tych leków powoduje poważne konsekwencje, między innymi mogą przyczynić się do rozwoju osteoporozy [10]. Działanie tych leków opiera się na blokowaniu wytwarzania HCl przez komórki okładzinowe żołądka, poprzez nieodwracalne hamowanie ATP-azy wodorowo-potasowej, która jest w nich obecna. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia kwaśności treści żołądkowej (hipochlorhydria) [14]. Podwyższone pH hamuje sekrecję somatostatyny (SRIF) przez komórki D błony śluzowej. Obniżony poziom SRIF stymuluje komórki G (endokrynne) do wydzielania gastryny. Wspomniany hormon aktywizuje komórki okładzinowe i komórki enterochromafinopodobne (ECL) do uwalniania jonów wodorowych i histaminy. Ta heterocykliczna amina indukuje rozwój komórek okładzinowych. Przewlekłe stosowanie PPI powoduje nadmierne wydzielanie gastryny przez komórki G, co prowadzi do hipergastrynemii, a w rezultacie również do hiperplazji komórek ECL [15]. Hipergastrynemia stwarza sprzyjające warunki do rozwoju osteoporozy. Zwiększone, ponad fizjologiczne, stężenie gastryny we krwi, stymuluje przystarczycę do wytwarzania nadmiernej ilości parathormonu. Natomiast ten polipeptydowy hormon przyczynia się do nasilonej resorpcji kości i zmniejszenia ich gęstości mineralnej. Zjawisko to zostało potwierdzone podczas badań na zwierzętach [16]. Można przypuszczać, że podwyższone pH w żołądku wpływa niekorzystnie na wchłanianie magnezu w jelitach. Niedobór tego makroelementu jest szkodliwy dla kości, ponieważ przyczynia się do tworzenia dużych kryształów hydroksyapatytów, które znacznie zmniejszają sztywność, wytrzymałość kości oraz zwiększają liczbę osteoklastów, odpowiedzialnych za degradację tkanki kostnej [15]. Obecnie obiektem badań jest wpływ PPI na wchłanianie wapnia, czyli jednego z ważniejszych składników mineralnych kości. Niskie pH w żołądku jest niezbędne do enzymatycznego rozkładu kompleksów wapnia i jego uwalniania z trudno rozpuszczalnych soli wapniowych, które są dostarczane wraz z pokarmem. W związku z powyższym, spekuluje się, że długotrwałe stosowanie PPI, które jest związane ze znacznym podwyższeniem pH żołądka, może prowadzić do zaburzeń w procesie wchłaniania tego pierwiastka. W konsekwencji niedobór wapnia będzie prowadził do demineralizacji kośćca i rozwoju osteoporozy. Jednak w chwili obecnej nie ma jednoznacznych badań, które potwierdzają tę hipotezę

[17]. Inhibitory pompy protonowej mogą również wpływać na obniżenie BMD poprzez przyczynianie się do wystąpienia niedoboru witaminy B12. W prawidłowym procesie wchłaniania kobalaminy niezbędne są pepsyna i kwas solny, które umożliwiają jej uwolnienie z połączeń z białkami, co pozwala na wchłanianie tego związku w dalszych odcinkach układu pokarmowego. Zatem indukowana przez PPI hipochlorydria będzie miała negatywny wpływ na proces absorbowania kobalaminy w końcowym odcinku jelita, a to będzie przyczyniać się do zredukowania jej ilości we krwi [18]. Obniżony poziom witaminy B12, w połączeniu z niskim stężeniem kwasu foliowego i witaminy B6, prowadzi do rozwoju hiperhomocysteinemii, a ona przyczynia się do spadku wytrzymałości kości. Wysokie stężenie homocysteiny hamuje działanie oksydazy lizylowej, która bierze udział w tworzeniu mostków między łańcuchami kolagenowymi. Jej obniżona aktywność prowadzi do zmniejszenia jakości macierzewego szkieletu kolagenowego, co jest równoznaczne z obniżeniem wytrzymałości kości. Dodatkowo niefizjologiczny poziom witamin z grupy B zwiększa ryzyko zapadania na choroby neurologiczne i przyczynia się do osłabienia mięśni. Zredukowana siła włókien mięśniowych zwiększa ryzyko upadków, które mogą być bezpośrednią przyczyną złamań kości. Wszystkie ogólnoustrojowe działania PPI ostatecznie wpływają na osteoblasty i osteoklasty, czyli główne komórki układu kostnego. W kilku badaniach wykazano, że PPI znacznie zwiększają żywotność osteoklastów oraz wytwarzanie osteokalcyne, co w znacznym stopniu przyczynia się do nasilenia procesu resorpcji kośćca [15]. Biorąc pod uwagę niepożądane działanie PPI na BMD, pacjenci, którzy długotrwałe stosują leki z tej grupy powinni być regularnie poddawani kontrolnym badaniom densytometrycznym kości.

Leki biologiczne

W gastroenterologii, w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit stosowane są leki biologiczne. Należą do nich białka, które są pozyskiwane za pomocą technik inżynierii genetycznej. Zazwyczaj są to przeciwciała monoklonalne lub receptory wiążące swoiście poszczególne cytokiny lub rzadziej interleukiny. Historia wprowadzenia na rynek tych farmaceutyków zaczyna się w roku 1921. W tym czasie Best i Banting po raz pierwszy zastosowali insulinę w leczeniu cukrzycy. Rozwój ery leków biologicznych rozpoczął się wraz z nadejściem metod inżynierii genetycznej.

Przykładami leków z tej grupy, które znalazły zastosowanie w gastroenterologii są: infliksymab, adalimumab i etanercept. Przypuszcza się, że leki biologiczne oprócz zdolności przeciwdziałania chorobom układu pokarmowego, mogą dodatkowo zapobiegać rozwojowi osteoporozy [5,19].

Czynnik martwicy nowotworu-alfa (ang. *Tumour necrosis factor α* , TNF- α), jest naturalnie występującą cytokiną, która w warunkach fizjologicznych bierze udział w odpowiedzi immunologicznej i procesach zapalnych. Podwyższone stężenie TNF- α stwierdzono u pacjentów cierpiących na ChLC [20]. TNF- α jest uważany za jeden z czynników, który przyczynia się do zmniejszenia BMD. Dzieje się to poprzez zwiększenie ekspresji RANKL, który wiąże się z RANK na powierzchni preosteoklastów. Powoduje to powstawanie dojrzałych osteoklastów, odpowiedzialnych za resorpcję kości. Ponadto TNF- α hamuje różnicowanie osteoblastów oraz produkcję osseiny. Dodatkowo ogranicza również syntezę kolagenu typu I, który nadaje sprężystość i wytrzymałość tkance kostnej [21]. Terapia biologiczna polega na podawaniu np. infliksymabu, czyli chimerycznego przeciwciała monoklonalnego IgG1, skierowanego przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu- α . Anty-TNF- α wykazuje duże powinowactwo do opisywanego czynnika, który obecny jest na błonie komórkowej. Utworzenie kompleksu z przeciwciałem umożliwia zahamowanie działania TNF- α [22]. Ponadto, omawiany lek ogranicza wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, IL-1b, które mają szkodliwy wpływ na metabolizm kości [23]. Wspomniana terapia umożliwia ograniczenie aktywności osteoklastów poprzez wyciszenie stanu zapalnego oraz obniżenie dynamiki szlaku RANK/RANKL. Badania potwierdzają, że stosowanie leczenia z udziałem anty-TNF hamuje rozwój osteoporozy w kręgosłupie i w biodrze [24]. W 2004 roku została przeprowadzona analiza, która potwierdziła korzystny wpływ leków biologicznych na masę kości. Badaniom została poddana grupa 24 pacjentów z ChLC. Zmiany w metabolizmie kości można w szybkim czasie zbadać za pomocą stężenia markerów biochemicznych w krwi oraz w moczu. Dla tkanki kostnej są to fosfataza alkaliczna (bALP), osteokalcyna (BGP, OC, BGLAP) (markery tworzenia kości) oraz kolagen typu I połączony z N-telopeptydem (NTX) (marker resorpcji kości). Wyniki przeprowadzanych badań wykazały, że u pacjentów, którzy byli poddawani terapii infliksymabem, nastąpił znaczny wzrost bALP i tOC

oraz minimalny spadek stężenia insNTx, co sugeruje zwiększenie aktywności procesu kościotworzenia. Po 6 miesiącach zaobserwowano również podniesienie wartości BMD [23]. W 2007 roku również przeprowadzono badania mające na celu potwierdzenie, iż terapia infliksymabem, ma korzystny wpływ na zapobieganie rozwojowi osteoporozy. W obserwacji 45 dorosłych pacjentów z ChLC, wykazano, że u osób przyjmujących powyższy lek, nastąpił przyrost masy kostnej w obszarze odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Oprócz tego zauważono znaczny wzrost markerów tworzenia kości oraz spadek markerów ich resorpcji. Badania potwierdziły, że przyjmowanie infliksimabu nie tylko przyczynia się do złagodzenia objawów ChLC, ale także zapobiega rozwojowi osteoporozy [25].

Do 2019 roku zostały przeprowadzone badania opierające się na ponad 16 000 pacjentach, którzy cierpieli na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Do leczenia tej choroby, podobnie jak w gastroenterologii, wykorzystuje się inhibitory TNF- α . Należy pamiętać że cytokiny zapalne takie jak czynnik martwicy nowotworów alfa, indukują dojrzewanie osteoklastów oraz hamują aktywację osteoblastów. Taka sytuacja zaburza homeostazę kości, co przyczynia się do rozwoju osteoporozy. Badania wykazały, że u pacjentów przyjmujących adalimumab, infliksymab czy etanercept zaobserwowano wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i bliższego końca kości udowej (BKKU). Ponadto zanotowano spadek insNTx i wzrost bALP. Według zbioru danych FRAGILE X ONLINE REGISTRY WITH ACCESSIBLE RESEARCH DATABASE (FORWARD) (największa baza danych zawierająca informację o pacjentach cierpiących na choroby reumatyczne w USA. Jest cytowana przez reumatologów w czasopismach naukowych takich jak American College of Rheumatology (ACR) i propen League Against Rheumatism (EULAR)), u osób objętych terapią inhibitorami TNF- α występuje znacznie niższy wskaźnik złamań kręgow niż u chorych, którzy nie są objęci leczeniem biologicznym. Przytoczone badania sugerują, że inhibitory TNF- α mają znaczenie osteoprotekcyjne [26]. W 2020 roku rozpatrywano, czy receptor purynowy P2 ma wpływ na różnicowanie osteoklastów. Analizie zostały poddane komórki macierzyste układu krwiotwórczego szpiku kostnego myszy. Hodowano je razem z TNF- α , aby zbadać wpływ tego czynnika na resorpcję kości i zmiany w receptorze P2. Wyniki wykazały, że TNF- α zwiększa aktywność receptora P2 poprzez aktywację szlaku

sygnałowego [27]. Przytoczony szlak wpływa na nasilenie resorpcji kości poprzez zmniejszenie stężenia jonów wapnia w BMHSC (ang. *bone marrow haematopoietic stem cell*) i ponadfizjologiczne powstawanie osteoklastów. Powyższe badania udowadniają wpływ czynnika martwicy nowotworów na rozwój osteoporozy. Leczenie biologiczne infliksymabem czy adalimumabem umożliwia zahamowanie negatywnego działania TNF- α , co chroni tkankę kostną przed degradacją, a w konsekwencji przed rozwojem osteoporozy [27]. W 2021 roku korzystny wpływ inhibitorów TNF- α na BMD potwierdziły badania przeprowadzone u kobiet z RZS, które przyjmowały infliksymab. Wyniki tego badania wykazały wzrost wskaźnika PINP/CTX-I (PINP-N-końcowy peptyd prokolagenu typu I, CTX-I-C-końcowo usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I). Niezależne analizy prowadzone przez Wheeler'a oraz Chopin'a również udowodniły, że leczenie anty-TNF- α jest związane z obniżonym poziomem CTX-I w surowicy (peptyd ten powstaje w wyniku resorpcji kości) i podwyższonym stosunkiem PINP/CTX-I, co wskazuje na przesunięcie obrotu kostnego w kierunku kościotworzenia [28,29]. Opisane badania wskazują na to, że leczenie biologiczne może stanowić ważny element profilaktyki ubytku masy kostnej poprzez zwiększanie BMD [30].

Probiotyki

Probiotyki znajdują szerokie zastosowanie w gastroenterologii, szczególnie jako uzupełnienie leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Probiotyki to żywe mikroorganizmy, których przyjmowanie może przynieść korzyści zdrowotne. Poznane drobnoustroje probiotyczne to *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus subtilis* i *Saccharomyces*. Aktualnie wpływ probiotyków na stan kości również jest przedmiotem badań. Dotąd przeprowadzone badania na myszach wykazały, że suplementacja probiotyków zwiększa BMD, poprzez zmniejszenie pro-

dukcyj interleukiny1-beta i TNF- α [31]. Udowodniono, że przyjmowanie *Lactobacillus ramnosus* dwa razy w tygodniu łagodzi przebieg zapalenia jelit i zapobiega utracie masy kostnej, dzięki zahamowaniu ekspresji czynnika TNF- α i RANKL. Z przeprowadzanych analiz wśród kobiet w okresie pomenopauzalnym wynika również, że *Lactobacillus reuteri* przyczynia się do wzrostu BMD w kości piszczelowej i zwiększenia stężenia witaminy D, która ma istotny wpływ na proces mineralizacji kości. Można zatem stwierdzić, że zastosowanie probiotyków w przyszłości będzie miało ogromne znaczenie w uzupełnieniu terapii osteoporozy, również u pacjentów z osteoporozą wtórną w przebiegu chorób przewodu pokarmowego [32].

Podsumowanie i wnioski

Nie wszystkie leki stosowane w gastroenterologii mają destrukcyjny wpływ na tkankę kostną. W przeciwieństwie do glikokortykosteroidów i inhibitorów pompy protonowej, leki biologiczne prawdopodobnie mogą zapobiegać rozwojowi osteoporozy. Potrzebne są dalsze badania w tym zakresie. Natomiast należy pamiętać, że pacjenci przewlekle przyjmujący leki obniżające BMD powinni być poddawani systematycznym kontrolnym badaniom densytometrycznym kości.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Alicja Ewa Ratajczak

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych; Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49; 60-355 Poznań

☎ (+48 61) 869 13 14

✉ alicjaewaratajczak@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Łykowska-Szuber L, et al. Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med. Univ.* 2016;25:185-90.
2. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25:2359-81.
3. Tu Y, Yang R, Xu X, et al. The Microbiota-Gut-Bone Axis and Bone Health. *J Leukoc Biol.* 2021;110:525-37.
4. Radwan P. Steroidooporność i steroidozależność w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Gastroenterol Klin Postępy Stand.* 2015;7:46-52.
5. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021;15:879-913.

6. Foltyn W, Kos-Kudła B, Marek B, et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Endokrynol Pol.* 2007;58:170-6.
7. Mirza F, Canalis E. Management of Endocrine Disease: Secondary Osteoporosis: Pathophysiology and Management. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:R131-51.
8. Sewerynek E, Bajon K, Stuss M. Secondary Osteoporosis during Long-Term Steroid Treatment. *Menopause Rev Menopauzalny* 2007;6:336-43.
9. Kobza AO, Herman D, Papaioannou A, et al. Understanding and Managing Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2021;13:177-90.
10. Hant FN, Bolster MB. Drugs That May Harm Bone: Mitigating the Risk. *Cleve Clin J Med.* 2016;83:281-8.
11. Hayat S, Magrey MN. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Insights for the Clinician. *Cleve Clin J Med.* 2020;87:417-26.
12. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Pathophysiology and Therapy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found. USA* 2007;18:1319-28.
13. Kazberuk M, Brzóska S, Hryszko T, et al. Nadużywanie Inhibitorów Pompy Protonowej i Jego Konsekwencje. *Postępy Hig Med Dośw.* 2016;70:1112-6.
14. Uździcki A, Awgul S, Słuczanska-Głąbkowska S. Wybrane Doniesienia Na Temat Zagrożeń i Powikłań Związanych z Terapią Przy Użyciu Inhibitorów Pompy Protonowej. *Farm Wspól.* 2017;10:168-76.
15. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin K-Y. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16:E1571.
16. Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al. Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists Are Associated with Hip Fractures among At-Risk Patients. *Gastroenterology* 2010;139:93-101.
17. Yang YX, Metz DC. Safety of Proton Pump Inhibitor Exposure. *Gastroenterology.* 2010;139.
18. Sheen E. Triadafilopoulos Adverse Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy. *Dig Dis Sci.* 2011;56.
19. Leczenie Biologiczne w Dermatologii, Gastroenterologii i Reumatologii u Dorosłych i Dzieci; Adamski Z, Linke K, Samborski W. Termedia Wydaw.Med.: Poznań, 2015; ISBN 978-83-7988-415-5.
20. McMahon MS, Ueki Y. Does Anti-TNF-Alpha Have a Role in the Treatment of Osteoporosis? *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66:280-1.
21. Moon N, Effiong L, Song L, et al. Tart Cherry Prevents Bone Loss through Inhibition of RANKL in TNF-Overexpressing Mice. *Nutrients.* 2019;11:63.
22. Korczowska I, Lacki JK, Hrycaj P. Influence of Infliximab on Cytokines Network and Markers of Bone Remodeling in Rheumatoid Arthritis Patients. *Yonsei Med J.* 2013;54:183-8.
23. Ryan BM, Russel MGVM, Schurgers L, et al. Effect of Antitumour Necrosis Factor-Alpha Therapy on Bone Turnover in Patients with Active Crohn's Disease: A Prospective Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:851-7.
24. Hoff M, Kvien TK, Kälvesten J, et al. Adalimumab Therapy Reduces Hand Bone Loss in Early Rheumatoid Arthritis: Explorative Analyses from the PREMIER Study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1171-6.
25. Mauro M, Radovic V, Armstrong D. Improvement of Lumbar Bone Mass after Infliximab Therapy in Crohn's Disease Patients. *Can J Gastroenterol.* 2007;21:637-42.
26. Raterman HG, Lems WF. Pharmacological Management of Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients: A Review of the Literature and Practical Guide. *Drugs Aging.* 2019;36:1061-72.
27. Lu J, Zhou Z, Ma J, et al. Tumour Necrosis Factor- α Promotes BMHSC Differentiation by Increasing P2X7 Receptor in Oestrogen-deficient Osteoporosis. *J Cell Mol Med.* 2020;24:14316-24.
28. Chopin F, Garnerio P, le Henanff A, et al. Long-Term Effects of Infliximab on Bone and Cartilage Turnover Markers in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:353-7.
29. Wheeler G, Elshahaly M, Naraghi K, et al. Changes in Bone Density and Bone Turnover in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Rituximab, Results from an Exploratory, Prospective Study. *PloS One.* 2018;13:e0201527.
30. Jura-Półtorak A, Szeremeta A, Olczyk K, et al. Bone Metabolism and RANKL/OPG Ratio in Rheumatoid Arthritis Women Treated with TNF- α Inhibitors. *J Clin Med.* 2021;10:2905.
31. McCabe LR, Irwin R, Schaefer L, et al. Probiotic Use Decreases Intestinal Inflammation and Increases Bone Density in Healthy Male but Not Female Mice. *J Cell Physiol.* 2013;228:1793-8.
32. Locantore P, Del Gatto V, Gelli S, et al. The Interplay between Immune System and Microbiota in Osteoporosis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:3686749.