

Chronický zánět mírného stupně a primární osteoporóza

Jan Štěpán

Revmatologický ústav, Praha

Stárnutí populace asociované s chronickým zánětem mírného stupně a celou řadou onemocnění je globálním problémem veřejného zdraví. Jedním z takových onemocnění je primární osteoporóza. Množství a kvalita kostní hmoty klesá u všech lidí už od čtvrtého decennia. U žen může být tento involuční úbytek kostní hmoty významně urychlen v perimenopauzálním a postmenopauzálním období. Pokles kvality a hmoty kosti je asociován se změnami imunitního systému a přetrváváním chronického zánětu mírného stupně v kosti, svalu a ve střevě. Se stárnutím populace se stává naléhavou včasná prevence osteoporózy a nízkotraumatických zlomenin. Účinnou strategií v prevenci primární osteoporózy je zmírnění chronického zánětu mírného stupně úpravou střevní mikrobioty, fyzickou aktivitou a menopauzální hormonální léčbou.

Klíčová slova: stárnutí, primární osteoporóza, postmenopauzální osteoporóza, sarkopenie, mikrobiom.

Chronic low-grade inflammation and primary osteoporosis

Population aging associated with chronic low-grade inflammation and a wide range of diseases is a global public health problem. One such disease is primary osteoporosis. The quantity and quality of bone mass decreases in all people from the fourth decade. In women, this involutional bone loss can be significantly accelerated in the perimenopausal and postmenopausal periods. A decrease in bone quality and mass is associated with changes in the immune system and the persistence of chronic mild inflammation in the bone, muscle, and intestine. With the aging population, early prevention of osteoporosis and low-traumatic fractures becomes urgent. An effective strategy in the prevention of primary osteoporosis is to alleviate chronic inflammation of a mild degree by modifying the gut microbiota, physical activity, and menopausal hormonal therapy.

Key words: aging, primary osteoporosis, postmenopausal osteoporosis, sarcopenia, microbiome.

Úvod

Množství a kvalita kostní hmoty klesá u všech lidí už od čtvrtého decennia. Příčinou je stárnutí. Tento involuční úbytek kostní hmoty může být u žen významně urychlen v jejich perimenopauzálním a postmenopauzálním období. Pokud úbytek kostní hmoty dosáhne stupně, kdy je významně zvýšené riziko nízkotraumatických zlomenin, jde o primární (involuční a postmenopauzální) osteoporózu. Protože k většině zlomenin dochází u lidí, kteří nemají denzitometricky prokazatelnou osteoporózu, je vhodné udržet dostatečné množství a kvalitu kostní hmoty ještě dříve, než dojde ke zlomeninám. Týká se to jak primární, tak sekundární osteoporózy. Cílem tohoto článku je doložit, že fyziologický involuční i postmenopauzální pokles kvality a hmoty kosti (denzity kostního minerálu, BMD) je navozen s přetrváváním chronického zánětu

mírného stupně (chronic low-grade inflammation, inflammaging), a že klíčové jsou změny imunitního systému, asociované se stárnutím (imunosenescence), se změnami střevní mikrobioty, s nízkou fyzickou aktivitou a se změnami hormonálního stavu.

Chronický zánět mírného stupně a involuční úbytek kostní hmoty

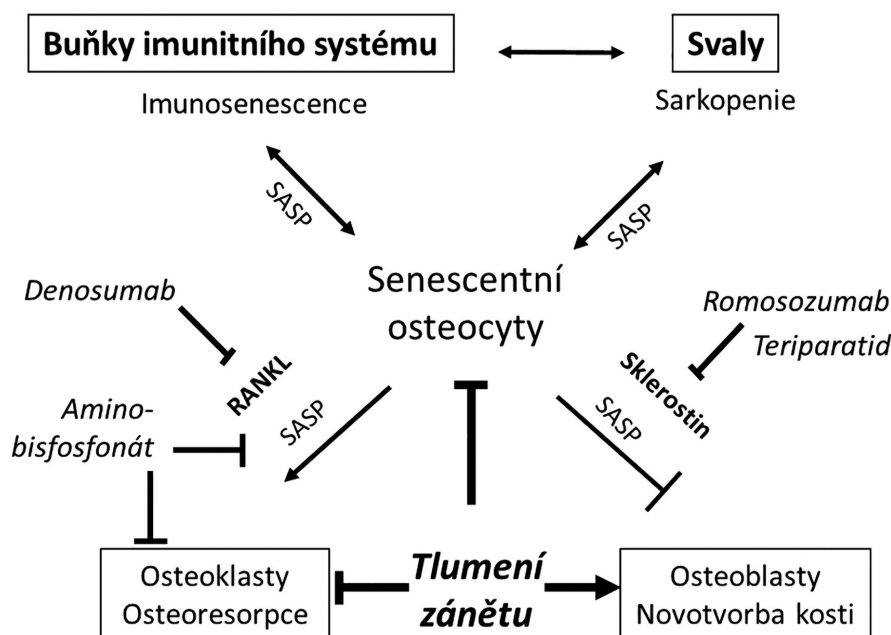
Fyziologický involuční pokles kvality a množství kostní hmoty už od 30. roku věku je projevem stárnutí. Za nemoc lze tento pokles považovat, až když je spojen se zvýšeným rizikem zlomenin. Stupeň stárnutí kostní tkáně je individuálně rozdílný, tak jak je mezi jedinci rozdílná genetika a expozice různým vlivům během života (expozom). O tom, že pokles hmoty a kvality kosti s věkem je asociován se stárnutím kostní

hmoty, svědčí zvýšení exprese markerů buněčného stárnutí (p16 a p21) v osteoprogenitorech, osteocytech, osteoblastech a osteoklastech, ale také v B buňkách, T buňkách a myeloidních buňkách. Asociace mezi hromaděním senescentních buněk a úbytkem kostní hmoty byla prokázána ve vzorcích kosti z biopsií u starších postmenopauzálních žen ve srovnání s výsledky u žen před menopauzou (1). S věkem klesá schopnost mesenchymálních kmenových buněk kostní dřeně tvořit osteoblasty, přednostně se pak diferencují adipocyty. Uplatňuje se také senescence neutrofilů a monocytů-makrofágů, které navozují senescenci mesenchymálních kmenových buněk kostní dřeně a jejich diferenciaci do linie adipocytů, zatímco tlumí kostní novotvorbu osteoblasty. Převaha adipogeneze nad osteoblastogenezí je způsobena snížením exprese Runt-related transcription factor 2 a osterix a zvýšením exprese PPAR γ . S věkem také klesá signalizace WNT a následně se snižuje počet osteoblastů. Zhoršuje se funkce osteoblastů a jejich životnost se zkracuje až na polovinu. Klíčovou roli při stárnutí kosti mají osteocyty, terminálně diferencované buňky tvořené z osteoblastů, které jsou po průměrně třech měsících své aktivity zabudovány do lakun v kostní matrix. Osteocyty tvoří 90–95 % všech buněk kosti a dále se nedělí. Poločas jejich přetrvávání v kosti se uvádí až 25 let. V celém skeletu je síť osteocytů tvořena jejich dendritickými výběžky uloženými v mikrokánalcích. Tato síť snímá mechanické napětí v kostní matrix a endokrinně (osteokalcin, fibroblastový růstový faktor 23 (FGF-23)) a parakrinně (sklerostin, ligand receptoru nukleárního faktoru kappa-B (RANKL), interleukin (IL)6, tumor nekrotizující faktor α (TNF- α), interferon γ (IFN- γ)) řídí osteoresorpci, novotvorbu organické kostní matrix a její mineralizaci. Na tom záleží zachování mechanické pevnosti kosti. Při stárnutí je remodelace kosti a reparace mikropoškození kosti zhoršována senescencí osteocytů a změnami lakunární a kanalikulární sítě osteocytů. Senescentní osteocyty a myeloidní buňky získávají pro-

zánětlivý fenotyp a tvoří cytokiny, chemokiny, růstové faktory, proteázy, receptory a ligandy, souhrnně označované jako senescence-associated secretory phenotype (SASP) (1). Některé SASP, tvořené senescentními osteocyty, parakrinně navozují a zvyšují osteoklastickou osteoresorpci, jiné navozují apoptózu preosteoblastů, osteoblastů a osteocytů (Obr. 1). Chronický zánět se prokazuje i u dlouhověkých osob, je ale příznivě vyvážen protizánětlivými vlivy. V některých biologických kontextech ostatně mohou senescentní buňky mít prospěšnou roli a některé složky SASP mohou aktivovat makrofágy, které odstraňují senescentní buňky.

Stárnutí vede také ke zvýšené osteoklastické osteoresorpci, která je důsledkem zvýšení prekurzorů osteoklastů. Celkový počet osteoklastů na povrchu kosti však s věkem klesá. SASP přispívají k senescenci imunitních buněk, protože kostní a imunitní buňky sdílejí v kostní dřeni progenitorové stromální buňky i vzájemné účinky koregulačních faktorů (RANKL, TNF- α , IFN- γ). Imunosenescence má za následek neschopnost odstraňovat senescentní buňky a zánětlivé faktory a navození chronického zánětu mírného stupně. Vzniká tak začarovaný kruh stárnutí tkáně, imunosenescence a inflammaging (2). S počátkem poklesu kostní hmoty u žen i u mužů ve čtvrtém decenniu, kdy vrcholí involuce thymu, je asociováno snížené zastoupení naivních T buněk. Kompenzačně je zvýšené zastoupení diferencovaných T buněk, které mohou vykazovat známky senescence, jako jsou kratší teloméry, nahromaděné poškození DNA, metabolické změny a typický SASP prozánětlivý fenotyp. Efektorové Th17 buňky podporují osteoklastogenezi především prostřednictvím IL-17A, který indukuje expresi RANKL (3). Při stárnutí se uplatňuje jednak prozánětlivá převaha polarizace M1 senescentních makrofágů, které jsou potenciačními prekurzory osteoklastů, jednak zvýšená tvorba TNF- α senescentními neutrofily. Uplatňují se také změny adaptivních imunitních funkcí a snížení tvorby protilátek v reakci na antigen,

Obr. 1. Senescentní osteocyty v interakci s imunitním systémem a svaly navozují tvorbou senescenčních faktorů chronický zánět mírného stupně, který následně parakrinně poškozuje okolní osteocyty, aktivuje osteoklastickou osteoresorpci a tlumí aktivitu osteoblastů. Některé SASP lze selektivně blokovat monoklonálními protilátkami (denosumab, romosozumab), jiné léky navozují apoptózu aktivních osteoklastů (aminobisfosfonáty) nebo aktivují kostní novotvorbu (teriparatid, romosozumab). Tlumením zánětu lze upravit rovnováhu mezi resorpcí a novotvorbou kosti



úbytek B a CD8+ buněk, úbytek a snížená aktivace buněk CD4+, a převaha buněk T17/Treg.

Zvýšení sérových koncentrací prozánětlivých markerů je spojeno s ukazateli frailty a zrychleného úbytku kostní hmoty. V rakouské studii u 919 zdravých osob ve věku 40 let byla průměrná hodnota hsCRP kolem 1 mg/l, s věkem se zvyšovala a v 80 letech dosahovala 2,5 mg/l. U osob s hodnotami hsCRP > 2,5 mg/l byla pravděpodobnost nízkotraumatické zlomeniny významně zvýšená a hodnoty hsCRP významně negativně korelovaly se sérovými hodnotami laboratorního ukazatele osteoresorpce C-terminální telopeptid kolagenu I Beta (βCTX) (4). Markery chronického zánětu mírného stupně a markery kostní resorpce vykazují konzistentní asociace v řadě studií (5), i když žádná z nich nebyla uspořádána k průkazu příčinné souvislosti.

Chronický zánět mírného stupně a stárnutí svalů

Stárnutí, a s tím spojený chronický zánět mírného stupně ve skeletu, je dále modifikován stárnutím svalové hmoty. Kostí a svaly jsou spojeny anatomicky a funkčně. Studie u osob starších 65 let prokázaly významnou asociaci mezi sníženou svalovou hmotou a pravděpodobností osteoporózy. Svaly a kost se navzájem ovlivňují mechanicky, humorálně (myokiny a osteokiny), ale také sdílením některých buněk. S věkem klesá svalová hmota u žen i u mužů, a ve všech věkových kategoriích je zachována významná korelace mezi celotělovou svalovou a kostní hmotou. Sérové koncentrace CRP a dalších prozánětlivých markerů jsou významně asociovány nejenom s množstvím kostní hmoty, ale také s fyzickou aktivitou a sarkopenií (6, 7). Metabolické vztahy mezi kostí a svačem zajišťují kostní osteokiny (FGF-23, prostaglandin E2, TGF-β, osteokalcin, sklerostin) a svalové myokiny (myostatin, IL-6, IL-7, irisin, IL-6, IL-15, IGF-1, FGF-2, sklerostin) (v přehledu (8)). Ve stárnoucím kosterním svalstvu starých myší byla zvýšená exprese miR-34a. Extracelulární vezikuly se zvýšenými hladinami miR-34a z myších myoblastů indukovaly senescenci mesenchymálních kmenových buněk kostní dřeně. Nedostatečně karboxylovaný osteokalcin a IGF-1 uvolněné z kosti při cvičení zlepšují vazbou na receptory ve svačích výkonnost svalů. IL-6 tvořený ve svalu stimuluje osteoklastogenezi. Myostatin je upregulován při inaktivitě, má receptory v kostní dřeni, zvyšuje osteoklastogenezi a tlumí diferenciaci osteoblastů z mesenchymálních kmenových buněk kostní dřeně. U starších dospělých osob byly sérové koncentrace sklerostinu významně nižší u osob se sarkopenií, nízkou svalovou hmotou a silou (9). Irisin v nízké koncentraci zvyšuje expresi RUNX2 a stimuluje diferenciaci osteoblastů a tlumí osteoklastogenezi. V biopsiích svalu u žen s osteoporózou byla v porovnání s výsledky u žen kontrolní skupiny významně zvýšená exprese prozánětlivých cytokinů IL-1β a TNF-α, která korelovala s věkem, svalovou silou, BMD kyčle a kvalitou trámčité kosti distálního radiu (10). TNF-α zvyšuje expresi RANKL v osteocytech a následně tak aktivuje osteoklastickou osteoresorpci.

Chronický zánět mírného stupně a estrogény

Stupeň chronického zánětu mírného stupně v kosti je kromě stárnutí kostí a svalů ovlivněn hormonálními změnami organismu (postmenopauzální úbytek kostní hmoty). U žen po menopauze je chronický zánět mírného stupně asociován se změnami v imunitním systému a zvýše-

nou remodelací kosti, charakterizovanou převahou osteoresorpce nad novotvorbou kostní hmoty. Zvýšení osteoklastogeneze, osteoklastické osteoresorpce, prodloužení životnosti osteoklastů a zvýšení úbytku kostní hmoty při deficienci estrogenů u žen po menopauze je primárně navozeno zvýšením tvorby RANKL. Uplatňují se při tom osteocyty, B-buňky a diferencované Th17 TNF-α+ buňky, které potencují účinky RANKL produkcí IL-17 a TNF-α (11–13). IL-17 stimuluje uvolňování RANKL z osteoblastů a osteocytů a upregulací RANK zvyšuje osteoklastogenní aktivitu RANKL (14). Tvorbu IL-17 a TNF-α paměťovými T buňkami indukuje také zvýšená exprese IL-17 a IL-15 dendritickými buňkami. U žen s postmenopauzální osteoporózou jsou v krvi zvýšené hladiny IL-17 a dalších prozánětlivých cytokinů. Naopak nedostupnost IL-17 (15), nebo podávání inhibitorů TNF při deficienci estrogenů zabraňuje úbytku kostní hmoty (Obr. 2). Ke zvýšení osteoklastogeneze a k prodloužení životnosti osteoklastů významně přispívá snížení sekrece osteoprotegerinu, který brání interakci RANKL a RANK (13). Osteoprotegerin je exprimován osteocyty, ale také B buňkami a dendritickými buňkami. V kostní dřeni klesá zastoupení Th2 a Treg buněk. Tím je tlumena diferenciacie stromálních prekursorů do linie osteoblastů.

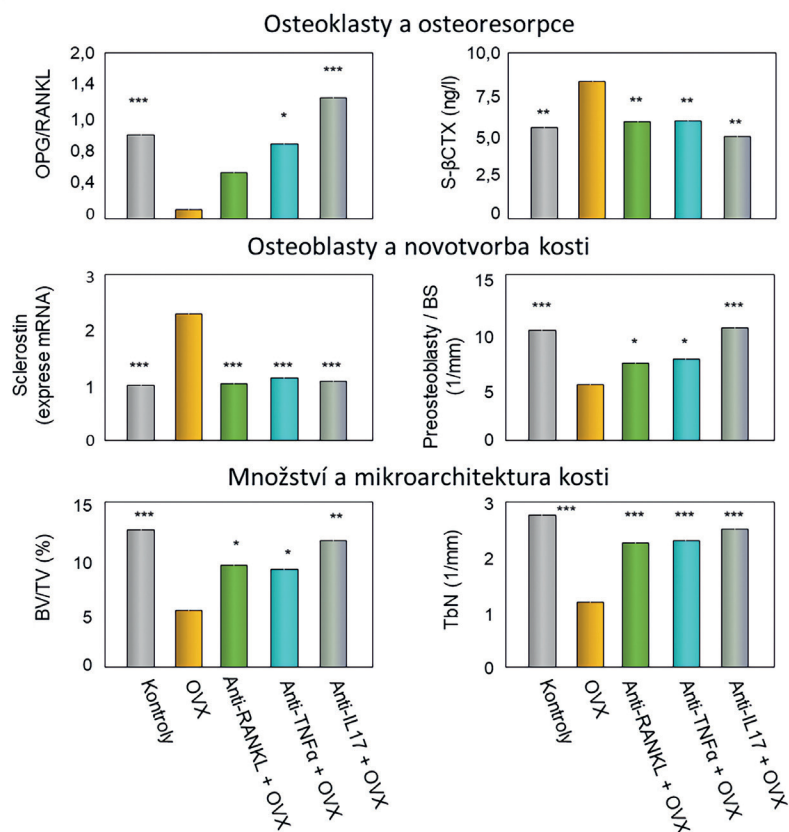
Asociace mezi střevní mikrobiotou, chronickým zánětem mírného stupně, deficiencí estrogenů a stavem kostní hmoty

U dospělých lidí jsou hlavními kmeny bakterií *Firmicutes* a *Bacteroidetes*, zbytek tvoří mj. *Actinobacteria*, *Proteobacteria* a *Verrucomicrobia*. Relativní zastoupení *Actinobacteria* a *Firmicutes* se od čtvrtého decennia snižuje. S věkem se naopak zvyšuje zastoupení *Proteobacteria* a *Bacteroidetes* (16). S věkem klesá a diverzita střevní mikrobioty a snižuje se zastoupení některých pro zdraví příznivých bakterií. Vyšší zastoupení jiných bakterií je spojeno se zánětem (*Escherichia coli*, *Eggerthella lenta*, *Streptococcus gallolyticus*, *Enterococcus spp.*) (v přehledu (17)). S věkem se zhoršuje funkce střevních epitelálních buněk a integrity střevní bariéry. S dysregulací imunitního systému je spojeno zvýšení koncentrací TNF-α a IL-6 v krvi. Osoby starší 100 let mají v porovnání s běžnou populací starších osob vyšší a diverzitu střevní mikrobioty a vyšší zastoupení *Ackermanella*, *Bifidobacterium*).

Mechanismus rozvoje střevní dysbiozy s věkem popsala studie na myších ztrátou tolerance dendritických buněk, které nedostatečně indukovaly Treg buňky a nadměrně aktivovaly CD4+ T buňky. Důsledkem bylo zvýšení NF-κB, IL-6, IL-1β, TNF-α a snížení IL-10 a TGF-β (18). To predisponuje ke zvýšenému riziku imunitní dysregulace a přetrvávání chronického zánětu. Změny střevního mikrobiomu a některých komenzálních bakterií s věkem u myší navozují akumulaci senescentních buněk v germinálních centrech B buněk tlustého střeva.

U starších lidí se naprostá většina lymfocytů těla nachází ve střevní lymfoidní tkáni (gut-associated lymphoid tissues, GALT). Střevní mikrobiota se na stavu imunitních funkcí podílejí indukci Tregs, B buněk tvořících IgA, Th17 buněk a modulací dendritických buněk. Tyto účinky, integrita a funkce střevní epitelální bariéry ovlivňují množství a kvalitu kostní hmoty. Významným důvodem změn v diverzitě střevní mikrobioty u žen je nedostatek estrogenů po menopauze. Složení střevní mikrobioty je modifikováno hodnotami

Obř. 2. Změny ukazatelů resorpce (poměr OPG/RANKL a β CTC v séru), novotvorby kosti (mRNA sklerostinu v kosti a povrchů kosti s lining cells) a histomorfometrie kosti (objemu kosti a počtu kostních trámčů) u kontrol a u myši po ovariektomii (OVX) a účinky podání protilátek proti prozánětlivým cytokinům. Podle (17)



pohlavních hormonů (19–21). Při deficienci estrogenů se zhoršuje integrita střevní bariéry (22), snižuje se mikrobiální diverzita, snižuje se zastoupení bakterií produkujících mastné kyseliny s krátkým řetězcem, zvyšuje se zastoupení *Proteobacteria* a *Prevotella*, je nižší zastoupení *Lactobacillus* (19, 20, 23). Ve stolici postmenopauzálních žen bylo v porovnání s výsledky u premenopauzálních kontrol potvrzeno zvýšené zastoupení *Bacteroidetes* a nižší zastoupení *Firmicutes* (24). Podle metaanalýzy nebyly ve stolici zjištěny rozdíly na úrovni kmene mezi postmenopauzálními a premenopauzálními ženami, ale zastoupení *Gammaproteobacteria* (*Shewanella putrefaciens* a *Erwinia amylovora*) pozitivně korelovalo se sérovými koncentracemi estradiolu (20).

Mechanismus účinků změn střevní mikrobioty na kostní hmotu při deficienci estrogenů vysvětlila experimentální studie u Kaede myši tím, že Th17 buňky se mohou z lymfatické tkáně střeva dostávat mízním oběhem do kostní dřeně (25). U Kaede myši lze migraci střevních imunitních buněk v organismu sledovat. Po ovariektomii u myši vedla zvýšená střevní propustnost a výsledná zvýšená translokace bakterií a bakteriálních produktů k expanzi střevních Th17 buněk i v kostní dřeně. Expanzi T buněk v kostní dřeně však zabránilo specifické blokování výstupu T-lymfocytů ze střeva do oběhu (zprostředkované S1P receptorem) a blokování jejich vstupu do dřeně. Blokování transferu T-lymfocytů zabránilo úbytku trámčité kostní hmoty. Při dysbioze střeva navozené ovariektomií u myši byl tedy chronický zánět zdrojem a stimulem expanze Th17 a TNF+ T-lymfocytů v kostní dřeně. Tím se ve dřeně zvýšila produkce IL-17 a TNF- α , které potencují účinek RANKL

a zvyšují osteoklastickou resorpci kosti (25). Blokování migrace T buněk by mohlo být alternativou terapie postmenopauzální osteoporózy.

U žen s deficiencí estrogenů nebyla dynamika změn kostní hmoty a střevní mikrobioty ve stolici tak rychlá, jako v uvedených experimentálních studiích. V prospektivní kontrolované studii u žen po ovariektomii provedené ve fertilním věku se v prvních šesti měsících od operace diverzita střevní mikrobioty v porovnání s hodnotami před ovariektomií neměnila, zatímco se významně zvýšily hodnoty biomarkerů kostní remodelace a významně se snížila BMD bederní páteře. V dalším roce pokračoval pokles BMD páteře, remodelace kostní hmoty zůstávala zvýšená. Změny v taxonomii mikrobioty střeva byly v porovnání s hodnotami před ovariektomií významně průkazné až po 18 měsících (26). Protože se u žen v prvních 6 měsících po ovariektomii uplatňuje přímý účinek deficece estradiolu v kostní dřeně, měly by další studie ověřit, zda je zdrojem expanze v kostní dřeně T-lymfocytů, které v prvních měsících deficece estrogenů aktivují osteoklastickou osteoresorpci, zvýšený výdej T-lymfocytů z thymu, nebo přesun T-lymfocytů z lymfatické tkáně střeva. Fyziologicky se involuce thymu ukončuje již ve čtvrtém decenniu, ale ovariektomie u žen je asociována s hypertrofií thymu (11). Naopak thymektomie u myši po ovariektomii významně tlumí T-lymfopoézu a osteoresorpci. Pro podíl lymfatického systému střeva na zvýšení osteoklastické osteoresorpce u žen svědčí dysmikrobie až po 18 měsících od ovariektomie (26). Stav střevní mikrobioty se na stavu kostní hmoty ale může uplatňovat nejen účinky na imunitní faktory, ale také ovlivněním metabolismu vápníku (transcelulární

a paracelulární transport, pH lumen střeva, mastné kyseliny s krátkým řetězcem), produkci molekul s pozitivními účinky na kosti a účinky na endokrinní systém (IGF-1, serotonin, dekonjugace estrogenů vylučovaných žlučí, biotransformace polycyklických aromatických uhlovodíků na produkty s estrogenní aktivitou).

Opatření ke snížení chronického zánětu mírného stupně při primární osteopenii

Chronický zánět nízkého stupně je jedním z biologických rysů jak chronologického stárnutí (inflammaging) celého muskuloskeletálního systému, tak různých nemocí souvisejících s věkem, mj. aterosklerózy, kardiovaskulárních onemocnění, diabetu typu 2, metabolického syndromu, neurodegenerativních onemocnění a sarkopenie a frailty (27). Proto je tlumení chronického zánětu mírného stupně obecně doporučovaným opatřením ke zpomalení stárnutí tkání.

Senolytika selektivně navozují apoptózu senescentních buněk. V experimentální studii zlepšilo cílené odstranění senescentních osteocytů senolytikem novotvorbu trámčité, ale nikoli kortikální kosti, a neovlivnilo osteoklastickou kostní resorpci. Naproti tomu systémová senolýza navodila zachování kortikální i trámčité kosti, zvýšila novotvorbu a snížila resorpci kostní hmoty utlumením exprese RANKL. Dasatinib a kvercetin urychlují u myši hojení zlomeniny. Experimentálně je také testována účinnost senostatik, tlumících sekreci SASP; ruxolitinib u myši zvyšuje kvalitu a množství kostní hmoty. V klinické studii u žen po menopauze bylo zvýšení novotvorby kosti účinkem senolytika asociováno se snížením sklerostinu (28). V terapii osteoporózy se užívá zoledronát, který chrání lidské mezenchymální kmenové buňky před hromaděním poškození DNA a prodlužuje jejich schopnost proliferace a diferenciace *in vitro* (29).

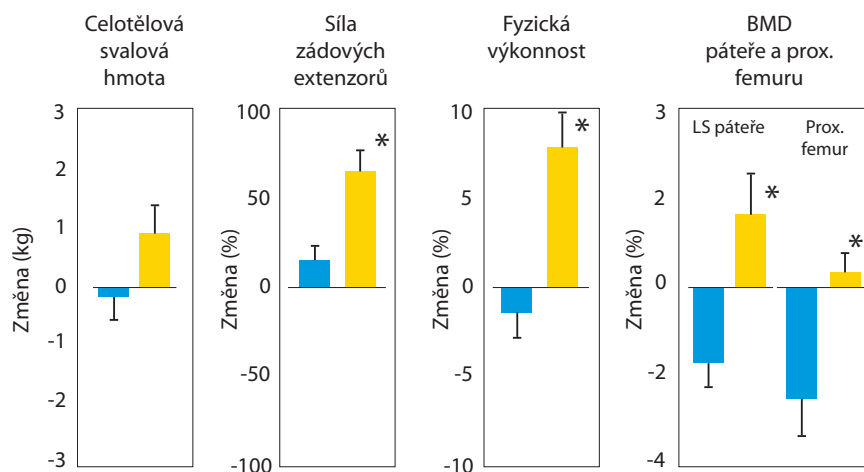
Pro prevenci primární osteoporózy jsou kauzálním opatřením zvýšení fyzické aktivity, úprava střevní mikrobioty a úprava hormonálního stavu. Tato opatření respektují biologický význam senescence buněk, cílí na spektrum SASP (Obr. 1), tlumí osteoresorpci, ale současně umožňují zachování novotvorby a vyváženosti remodelace kosti a zpomalit involuční úbytek kostní hmoty.

Fyzická aktivita a cvičení tlumí chronický zánět mírného stupně (30). Fyzickou aktivitou je jakýkoli tělesný pohyb, který zvyšuje energetický výdej nad klidovou úroveň (chůze a domácí činnosti). Ve studii u 5 888 zdravých žen a mužů starších 65 let a s hodnotami CRP < 2,3 mg/l po adjustaci na pohlaví, přítomnost kardiovaskulárních onemocnění, věku, rasy, kouření, BMI, diabetu a hypertenze byly hodnoty CRP u osob v nejvyšším kvartilu fyzické aktivity o 19 % nižší než u osob v nejnižším kvartilu fyzické aktivity (< 0,001) (6). Cvičení má za cíl zlepšit funkční schopnosti. Studie biomarkerů chronického zánětu prokázala významné snížení hsCRP a IL-6 u výkonných atletů v průměrném věku 26 let i 65 let v porovnání s necvičícími muži obdobného věku (7). Podle metaanalýzy 83 randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících 3 769 osob se hodnoty CRP snižují již po dvou týdnech pravidelného cvičení (31). Jedním z vysvětlení utlumení chronického zánětu při pravidelném cvičení je zvýšená exprese protizánětlivých cytokinů ve svalu (IL-10, adiponektinu, solubilního receptoru TNF-α nebo antagonisty receptoru IL-1). Při pravidelném cvičení se nezvyšují hodnoty TNF-α, u adipocytů se tlumí exprese IL-6 a TNF-α, stromální prekursorů diferencují do linie osteoblastů místo v adipocyty a zvyšují se biomarkery kostní novotvorby (32). Protože mechanické zatížení snižuje expresi sklerostinu osteocyty, vede aktivace Wnt-signální dráhy ke zvýšení populace osteoprogenitorových buněk, ke snížení apoptózy zralých osteoblastů, zvýšení osteoblastické novotvorby kosti a snížení osteoklastické osteoresorpce.

Pro dospělé osoby je doporučena aerobní intenzivní fyzická aktivita po dobu 75–150 minut nebo středně intenzivní fyzická aktivita 150–300 minut za týden (33). Při prevenci osteoporózy je účinnost cvičení dána dynamikou zatížení. Čím vyšší je frekvence působení zátěže, tím nižší je práh citlivosti kosti na samotné zatížení. Např. ve studii LIFTMOR u postmenopauzálních žen s osteopenií (průměrný věk 65 let) se po 8 měsících intenzivního cvičení 2x týdně 30 minut významně zvýšila BMD v bederní páteři i v krčku stehenní kosti (Obr. 3) (34).

Úprava střevní mikrobioty může tlumit chronický zánět mírného stupně. Upozornily na to už studie účinků stravy s různým protizánětlivým skóre (35, 36). Jedním z vysvětlení příznivých výsledků těchto studií

Obr. 3. Změny svalové hmoty, density kostního minerálu v páteři a v proximálním femuru, svalové síly a fyzické výkonnosti u postmenopauzálních žen po 8 měsících pravidelného cvičení (žlutě) a u necvičících kontrol (modře). Podle (37)



je vliv diety na střevní mikrobiotu. Střevní mikrobiota reguluje kostní remodelaci a metabolismus kostí prostřednictvím imunitního systému, zejména modulací rovnováhy mezi Th17 a Treg buňkami. Th17 buňky podporují diferenciaci osteoklastů, naopak Treg buňky inhibují osteoklastogenezi a zvyšují tvorbu kostí vylučováním protizánětlivých cytokinů, jako jsou IL-4, IL-10 a transformační růstový faktor β (TGF- β). Metaanalýza 17 kontrolovaných randomizovaných studií a 17 observačních studií sice svědčila pro změny taxonomie střevní mikrobioty a tvorby mastných kyselin s krátkým řetězcem při různých typech diety, ale neprokázala jednoznačný účinek středomořské stravy na diverzitu střevní mikrobioty (37). Důvodem mohou být značné interindividuální rozdíly v diverzitě střevní mikrobioty, které jsou významně podmíněny nejen stravou, ale také věkem. Evropská randomizovaná kontrolovaná intervenční studie prozánětlivého skóre středomořského typu diety u 935 osob ve věku 65–79 let prokázala, že modulování střevního mikrobiomu stravou bylo spojeno se zvýšením produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem, s nižší tvorbou nepříznivých metabolitů a se snížením CRP a IL-17 (38).

Probiotika a prebiotika nemají jednoznačné účinky na úpravu chronického zánětu mírného stupně, ani na úpravu stavu kostní hmoty. Některé studie vykazují negativní nebo nulové výsledky týkající se zlepšení BMD, jiné prokazují statisticky významné přínosy na vybraných místech skeletu (39). Důvodem jsou individuálně specifické faktory sledovaných osob (genetika, antropometrie, pohlaví, věk, strava, fyzická aktivita, individuální mikrobiom), cíle suplementace v různých studiích, ale také různá schopnost probiotických mikrobiot trvale kolonizovat střeva. Vzorky stolice přesně neodrážejí kolonizaci a vliv střevní mikroflóry střeva. Řešena je také bezpečnost hostitele při suplementaci probiotiky. Některá probiotika, jako je *Lactobacillus acidophilus*, zvyšují biologickou dostupnost vápníku produkcí mastných kyselin s krátkým řetězcem, které snižují pH střeva, což usnadňuje rozpouštění a vstřebávání vápníku. Probiotika mohou modulovat imunitní systém, snižovat stupeň chronického zánětu mírného stupně a upravovat tak stav kostní hmoty. Některé mikroby regulují kostní remodelaci úpravou rovnováhy mezi buňkami Th17 a CD4+ T-lymfocyty s imunosupresivní funkcí. Buňky Treg tvoří IL-10, který se podílí na snížení exprese RANKL a faktor stimuluje kolonie makrofágů (M-CSF) a zvyšuje sekreci osteoprotegerinu. Tvoří také TGF- β , který stimuluje proliferaci a časnou diferenciaci progenitorů osteoblastů. Vysvětluje se tím zvýšená novotvorba kostní matrix při podávání *Lactobacillus rhamnosus* GG. Metaanalýza 98 studií u starších lidí s chronickým zánětem mírného stupně, kteří dostávali probiotika, prokázala významné snížení sérových koncentrací CRP a IL-6, které korelovaly s trváním podávání probiotik (40). Snížení hodnot prozánětlivých markerů u starších osob potvrzují studie střevní mikrobioty při podávání *Akkermansia muciniphila* (41), která zvýšením tvorby mucinu upravuje integritu střevní bariéry a podporuje kolonizaci střeva bakteriemi tvořící mastné kyseliny s krátkým řetězcem. *Bifidobacterium spp.* tvoří laktát a acetát, snižuje populaci mikrobů navozujících v lidském tlustém střevě zánět a zastoupením inverzně koreluje se sérovými koncentracemi TNF- α a IL-1 β . Produkty Bifidobakterií (mastné kyseliny s krátkým řetězcem, equol) tlumí osteoklastickou osteoresorpci. Vyšší zastoupení bakterií

tvořících butyrát (*Faecalibacterium prausnitzii* a *Roseburia intestinalis*) je asociováno se snížením zánětu (41).

Menopauzální hormonální terapie je účinným opatřením ke snížení projevů chronického zánětu mírného stupně u žen po menopauze (42). Přítomnost estrogenních receptorů (ERa, ERb a receptor GPER spřažený s G-proteinem) a androgenního receptoru ve střevním epitelu vysvětluje účinky hormonální terapie na diverzitu střevní mikrobioty a funkci střevní bariéry v experimentálních studiích (19, 21). Také u postmenopauzálních žen léčených estrogeny se upravilo zastoupení Proteobacteria a Bacteroidetes v duodenu k hodnotám u premenopauzálních žen (23). U žen po ovariectomii se po roce užívání nízké denní dávky estradiolu upravila diverzita střevní mikrobioty ve stolici k hodnotám před operací, zatímco u kontrolní skupiny žen bez hormonální léčby diverzita mikrobioty klesala (26). Protože hormonální léčba u žen po fyziologické i arteficiální menopauze (23, 43) upravuje stav střevní mikrobioty, je třeba dalšími studiemi ověřit, zda a do jaké míry se na poklesu kostní hmoty po řadu let po menopauze u žen podílí migrace T-lymfocytů ze střevní lymfatické tkáně. Diferenciaci buněk Th17 u lidí mohou indukovat dvě desítky nevirulentních bakterií střeva. Blokáda migrace střevních T-lymfocytů ze střeva do kostní dřeně by mohla představovat alternativu pro prevenci postmenopauzálního úbytku kostní hmoty. Inhibitor receptoru sfingosin-1 fosfátu zastavuje transport lymfocytů z Peyerských plátů a mezenterických lymfatických uzlin, aniž by to ovlivnilo funkci lymfocytů, a snižuje počet buněk Th17 v kostní dřeni (44). Kromě hormonální léčby by podle studie u myši mohla zvýšenou expresi RANKL a úbytek kostní hmoty při deficienci estrogenů inhibovat neutralizující protilátka proti IL-17A (Obr. 2) (15). Nedostatek IL-17RA nebo Act1, proteinu interagujícího s IL-17RA, chrání myši před úbytkem kostní hmoty vyvolaným ovariectomií.

Závěr

Stárnutí populace asociované s chronickým zánětem mírného stupně (inflammaging) a celou řadou onemocnění je globálním problémem veřejného zdraví a má závažné dopady na jednotlivce i společnost (27). Jedním z takových problémů se stala primární osteoporóza. V ČR je programově pacientům s poklesem BMD $\leq -2,5$ T-skóre nebo prodělanou zlomeninou hrazena účinná antiresorpční léčba osteoporózy (aminobisfosfonát nebo denosumab), případně řádově nákladnější léčba osteoanabolická. Více než 50–80 % pacientů však doporučenou antiresorpční léčbu osteoporózy neužívá déle než 2 roky, zpravidla pro nežádoucí účinky nebo obavu z nich (45). V r. 2034 se roční počet zlomenin z dnešních 91 000 má zvýšit na 123 000 (46). Otázka včasné prevence osteoporózy a nízkotraumatických zlomenin se tedy stává naléhavou. Možnou účinnou a nenákladnou strategií je včasné zmírnění chronického zánětu mírného stupně dietními opatřeními a fyzickou aktivitou. U žen v prvních letech po menopauze jsou účinnými opatřeními hormonální léčba nebo selektivní modulatory receptorů pro estrogeny, vždy ale po zvážení rizika a benefitů jejich podávání.

Poděkování: Práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví v rámci koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023728 (Revmatologický ústav).

INZERCE

LITERATURA

- Farr JN, Fraser DG, Wang H, et al. Identification of senescent cells in the bone microenvironment. *J Bone Miner Res*. 2016;31:1920-1929. DOI: 10.1002/jbmr.2892.
- Davan-Wetton CSA, Pessolano E, Perretti M, et al. Senescence under appraisal: hopes and challenges revisited. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78:3333-3354. DOI: 10.1007/s00018-020-03746-x.
- Okamoto K, Takayanagi H. Effect of T cells on bone. *Bone*. 2023;168:116675. DOI: 10.1016/j.bone.2023.116675.
- Schett G, Kiechl S, Weger S, et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med*. 2006;166:2495-2501. DOI: 10.1001/archinte.166.22.2495.
- De Martinis M, Sirufo MM, Nocelli C, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with inflammation, bone resorption, vitamin B12 and folate deficiency and MTHFR C677T polymorphism in postmenopausal women with decreased bone mineral density. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17. DOI: 10.3390/ijerph17124260.
- Geffken DF, Cushman M, Burke GL, et al. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol*. 2001;153:242-250. DOI: 10.1093/aje/153.3.242.
- Mikkelsen UR, Couppe C, Karlsen A, et al. Life-long endurance exercise in humans: circulating levels of inflammatory markers and leg muscle size. *Mech Ageing Dev*. 2013;134:531-540. DOI: 10.1016/j.mad.2013.11.004.
- Li G, Zhang L, Wang D, et al. Muscle-bone crosstalk and potential therapies for sarcopenia-osteoporosis. *J Cell Biochem*. 2019;120:14262-14273. DOI: 10.1002/jcb.28946.
- Ahn SH, Jung HW, Lee E, et al. Decreased serum level of sclerostin in older adults with sarcopenia. *Endocrinol Metab*. 2022;37:487-496. DOI: 10.3803/EnM.2022.1428.
- Hong SW, Kang J-H. Growth differentiation factor-15 as a modulator of bone and muscle metabolism. *Front Endocrinol*. 2022;13. DOI: 10.3389/fendo.2022.948176.
- Adeel S, Singh K, Vydareny KH, et al. Bone loss in surgically ovariectomized premenopausal women is associated with T lymphocyte activation and thymic hypertrophy. *J Invest Med*. 2013;61:1178-1183. DOI: 10.2310/JIM.0000000000000016.
- Ono T, Hayashi M, Sasaki F, et al. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm Regen*. 2020;40:2. DOI: 10.1186/s41232-019-0111-3.
- Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest*. 2003;111:1221-1230. DOI: 10.1172/JCI17215.
- Adamopoulos IE, Chao CC, Geissler R, et al. Interleukin-17 A upregulates receptor activator of NF-kappaB on osteoclast precursors. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R29. DOI: 10.1186/ar2936.
- Tyagi AM, Mansoori MN, Srivastava K, et al. Enhanced immunoprotective effects by anti-IL-17 antibody translates to improved skeletal parameters under estrogen deficiency compared with anti-RANKL and anti-TNF-alpha antibodies. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1981-1992. DOI: 10.1002/jbmr.2228.
- Badal VD, Vaccariello ED, Murray ER, et al. The gut microbiome, aging, and longevity: A systematic review. *Nutrients*. 2020;12. DOI: 10.3390/nu12123759.
- Warman DJ, Jia H, Kato H. The potential roles of probiotics, resistant starch, and resistant proteins in ameliorating inflammation during aging (Inflammaging). *Nutrients*. 2022;14:747. DOI: 10.3390/nu14040747.
- Bashir H, Singh S, Singh RP, et al. Age-mediated gut microbiota dysbiosis promotes the loss of dendritic cells tolerance. *Aging Cell*. 2023;22:e13838. DOI: 10.1111/acer.13838.
- Peters BA, Santoro N, Kaplan RC, et al. Spotlight on the gut microbiome in menopause: Current insights. *Int J Womens Health*. 2022;14:1059-1072. DOI: 10.2147/IJWH.S340491.
- Yang M, Wen S, Zhang J, et al. Systematic review and meta-analysis: Changes of gut microbiota before and after menopause. *Dis Markers*. 2022;2022:3767373. DOI: 10.1155/2022/3767373.
- Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest*. 2016;126:2049-2063. DOI: 10.1172/JCI86062.
- Shieh A, Epeldegui M, Karlamangla AS, et al. Gut permeability, inflammation, and bone density across the menopause transition. *JCI Insight*. 2020;5. DOI: 10.1172/jci.insight.134092.
- Leite G, Barlow G, Parodi G, et al. Duodenal microbiome changes in postmenopausal women: effects of hormone therapy and implications for cardiovascular risk. *Menopause*. 2022;29:264-275. DOI: 10.1097/GME.0000000000001917.
- Zhao H, Chen J, Li X, et al. Compositional and functional features of the female premenopausal and postmenopausal gut microbiota. *FEBS Lett*. 2019;593:2655-2664. DOI: 10.1002/1873-3468.13527.
- Yu M, Pal S, Paterson CW, et al. Ovariectomy induces bone loss via microbial-dependent trafficking of intestinal TNF+ T cells and Th17 cells. *J Clin Invest*. 2021;131:e143137. DOI: 10.1172/JCI143137.
- Jackova Z, Stepan JJ, Coufal S, et al. Interindividual differences contribute to variation in microbiota composition more than hormonal status: A prospective study. *Front Endocrinol*. 2023;14:1139056. DOI: 10.3389/fendo.2023.1139056.
- Xia S, Zhang X, Zheng S, et al. An update on Inflamm-Aging: Mechanisms, prevention, and treatment. *J Immunol Res*. 2016;2016:8426874. DOI: 10.1155/2016/8426874.
- Farr JN, Atkinson EJ, Achenbach SJ, et al. Effects of intermittent senolytic therapy on bone metabolism in postmenopausal women: a phase 2 randomized controlled trial. *Nat Med*. 2024;30:2605-2612. DOI: 10.1038/s41591-024-03096-2.
- Misra J, Mohanty ST, Madan S, et al. Zoledronate attenuates accumulation of DNA damage in mesenchymal stem cells and protects their function. *Stem Cells*. 2016;34:756-767. DOI: 10.1002/stem.2255.
- LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33:2049-2102. DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y.
- Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2017;51:670-676. DOI: 10.1136/bjsports-2016-095999.
- Dolan E, Varley I, Ackerman KE, et al. The bone metabolic response to exercise and nutrition. *Exerc Sport Sci Rev*. 2020;48:49-58. DOI: 10.1249/JES.0000000000000215.
- Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54:1451-1462. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102955.
- Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, et al. High-intensity resistance and impact training improves bone mineral density and physical function in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis: The LIFTMOR Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res*. 2018;33:211-220. DOI: 10.1002/jbmr.3284.
- Byberg L, Bellavia A, Larsson SC, et al. Mediterranean diet and hip fracture in Swedish men and women. *J Bone Miner Res*. 2016;31:2098-2105. DOI: 10.1002/jbmr.2896.
- Chen L, Ming J, Chen T, et al. Association between dietary inflammatory index score and muscle mass and strength in older adults: a study from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2002. *Eur J Nutr*. 2022;61:4077-4089. DOI: 10.1007/s00394-022-02941-9.
- Kimble R, Gouinguenet P, Ashor A, et al. Effects of a Mediterranean diet on the gut microbiota and microbial metabolites: A systematic review of randomized controlled trials and observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63:8698-8719. DOI: 10.1080/10408398.2022.2057416.
- Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*. 2020;69:1218-1228. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319654.
- Billington EO, Mahajan A, Benham JL, et al. Effects of probiotics on bone mineral density and bone turnover: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63:4141-4152. DOI: 10.1080/10408398.2021.1998760.
- Custodero C, Mankowski RT, Lee SA, et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2018;46:42-59. DOI: 10.1016/j.arr.2018.05.004.
- Ferreira-Halder CV, Faria AVS, Andrade SS. Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31:643-648. DOI: 10.1016/j.bpg.2017.09.011.
- Stepan JJ, Hruskova H, Kverka M. Update on menopausal hormone therapy for fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17:465-473. DOI: 10.1007/s11914-019-00549-3.
- Kverka M, Stepan JJ. Associations among estrogens, the gut microbiome and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2025;23:2. DOI: 10.1007/s11914-024-00896-w.
- Yu M, Malik Tyagi A, Li JY, et al. PTH induces bone loss via microbial-dependent expansion of intestinal TNF(+) T cells and Th17 cells. *Nat Commun*. 2020;11:468. DOI: 10.1038/s41467-019-14148-4.
- Morley J, Moayyeri A, Ali L, et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoporos Int*. 2020;31:533-545. DOI: 10.1007/s00198-019-05228-8.
- Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021;16:82. DOI: 10.1007/s11657-020-00871-9.