

# Vztah mezi osteoporózou a celiakií – editorial

J. Blahoš

*Ambulance klinické endokrinologie a osteocentrum Ústřední vojenské nemocnice Praha, vedoucí prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.*

## Kubincová I' et al. Celiakia – častá příčina „idiopatickej osteoporózy“ premenopauzálnych a včasne postmenopauzálnych žien. Vnitř Lék 2007; 53(12): 1296–1302.

V článku renomovaných slovenských autorů je poukazováno na stále diskutovaný vztah mezi osteoporózou a celiakií. Autoři zjistili ve svém souboru premenopauzálních a časně (do 5 let) postmenopauzálních žen s osteoporózou výskyt celiakie až 10násobně větší (19,23 %), než je v běžné populaci (2–3 %). V práci je diskutována i patogeneze vzniku a rozvoje osteoporózy při celiakii. Mezi těmito dvěma patologickými stavy je řada pozoruhodných souvislostí. Autoři poukazují především na význam prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6 a TNF $\alpha$ , které jsou ve vyšších koncentracích zjišťovány při celiakii (i při jiných autoimunitních stavech). Je známo, že právě tyto cytokiny mohou ovlivnit kostní homeostázu ve smyslu zvýšené aktivity osteoklastů s následně zvýšenou kostní resorpcí.

Interleukin 1 (IL-1) je typický flogogenní cytokin (glykoprotein), který se uplatňuje v patogenezi sekundární osteoporózy např. při chronických zánětlivých onemocněních pojiva (např. při revmatoidní artritidě) nebo při nádorových onemocněních (paraneoplastické osteoporózy). Oba cytokiny, IL-1 i TNF $\alpha$  stimulují expresi RANKLu v osteoblastech a parakrinním účinkem aktivitu osteoklastů a zvýšenou

kostní resorpci. RANKL je ligandem RANKu, což je receptor aktivátoru nukleárního faktoru  $\kappa$  B. K vazbě RANKLu na RANK dochází na povrchu nezralých i zralých osteoklastů, což podmiňuje jejich diferenciaci a aktivitu a tlumí jejich apoptózu. Účinek osteoklastogenního RANKLu je inhibován osteoprotegerinem. Osteoprotegerin (glykoprotein) se tvoří, podobně jako RANKL, v osteoblastech. Osteoprotegerin tlumí diferenciaci monocytů na osteoklasty tím, že jako solubilní vazebný („decoy“) receptor se kompetitivně váže jako homolog RANKu na RANKL. Tvorbu osteoprotegerinu stimulují mimo jiné estrogény, tlumí ji glukokortikoidy. Jeho účinek slábne s postupujícím věkem. V kostní remodelaci a ve vztazích mezi osteoblasty a osteoklasty hraje tedy systém RANK-RANKL-osteoprotegerin klíčovou roli. Rekombinantní lidský osteoprotegerin (denosumab – dříve AMG 162) je jedním z perspektivních léků osteoporózy.

Také TNF $\alpha$  působí na osteoklastogenezi prostřednictvím RANKLu a pravděpodobně i přímo. Protilátka proti TNF $\alpha$  lze použít léčebně např. při revmatoidní artritidě. Kromě protizánětlivého účinku dochází i ke zvýšení kostní hmoty.

Dalším významným flogogenním cytokinem je IL-6, tvoří se rovněž v osteoblastech a parakrinně stimuluje činnost osteoklastů. Tvorba IL-6 je ovlivněna parathormonem (PTH) a 1,25-dihydroxycholekaliferolem [1,25(OH) $_2$ D $_3$ ], což je aktivní hormonální metabolit vitamínu D $_3$ .

Druhým významným patogenním mechanizmem vzniku a rozvoje osteoporózy při celiakii je pokles střevní absorpce kalcia s následným poklesem kalcemie. Snížená absorpce kalcia je způsobena změnami střevní sliznice, až její atrofii, a často i současným nedostatkem laktázy. Pokles kalcemie pak působí zvýšenou tvorbu a sekreci PTH s jeho následně trvale zvýšenou koncentrací v krvi. Důsledkem toho je převaha katabolických pochodů v kosti. Z tohoto důvodu upozorňují autoři článku na diagnostický význam nejasné hyperparatyreózy u nemocných osteoporózou a na nutnost pomyslet na celiakii jako na možnou příčinu zvýšené koncentrace PTH a osteoporózy. Zvýšená koncentrace PTH vede i ke zvýšené aktivitě renální 1 $\alpha$ -hydroxylázy s následně zvýšenou tvorbou 1,25(OH) $_2$ D $_3$ . Tato aktivní hormonální forma vitamínu D podmiňuje při zdravé střevní

sliznici zvýšenou absorpci kalcia (jde v podstatě o kompenzační mechanismus při nedostatečném příjmu kalcia). Sliznice při celiakii (ale také u jinak zdravých osob ve vyšším věku) odpovídá na  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  nedostatečně.

Autoři upozorňují i na důležitost zjištění dalších autoimunitních stavů při celiakii, které by se mohly různými mechanismy účastnit v patogenezi osteoporózy. Jde zejména o diabetes

mellitus 1. typu, autoimunitní tyreoiditu, systémový lupus erythematosus, polymyozitidu, intersticiální plicní fibrózu a jiné.

Patogenetické vztahy mezi celiakií a osteoporózou jsou složité. Nicméně se v nich začínáme orientovat a je zásluhou autorů, že na ně poukázali.

#### Literatura

1. Kubincová L, Payer J, Killinger Z et al. Celiakia – častá příčina „idiopatickej os-

teoporózy“ premenopauzálných a včasne postmenopauzálných žien. Vnitř Lék 2007; 53(12): 1296–1302.

*prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.*

*www.uvn.cz*

*e-mail: blahos@cls.cz*

*Doručeno do redakce: 9. 8. 2007*

**www.vnitrnilekarstvi.cz**