

CHOROBY REUMATYCZNE A OBNIŻENIE GĘSTOŚCI MINERALNEJ KOŚCI

Katarzyna Pawlak-Buś

Katedra i Klinika Reumatologii i Rehabilitacji

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

ECHA ASBMR 2018

WIELOCZYNNIKOWY CHARAKTER ZMIAN GĘSTOŚCI KOŚCI W CHOROBAH REUMATYCZNYCH

- Obniżenie gęstości mineralnej kości zależne od naturalnych procesów fizjologicznych
- Zapalna etiologia zmian gęstości kości
- Działanie leków – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, sterydoterapia

ZAPALNA UTRATA MASY KOSTNEJ



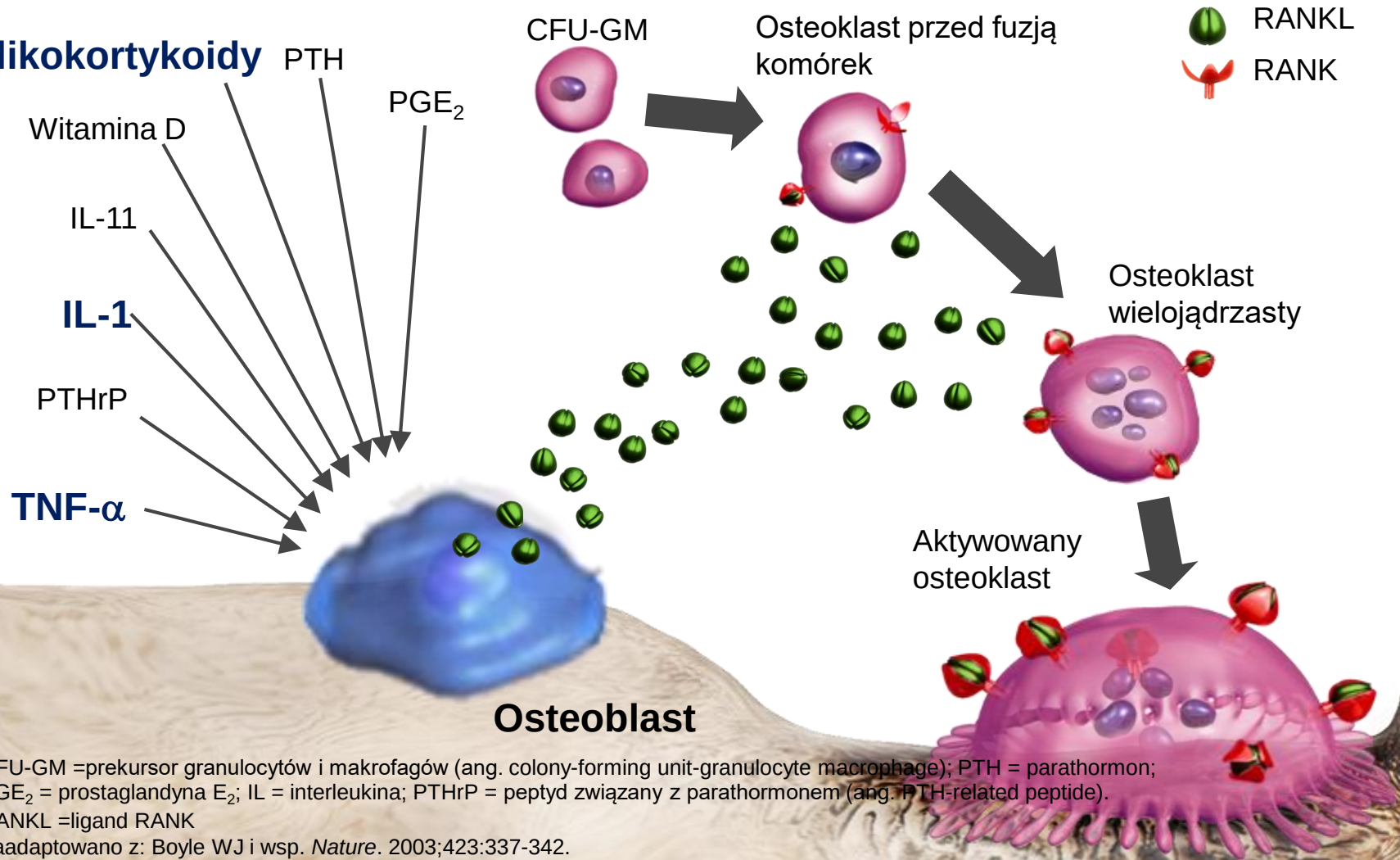
ZAPALNA UTRATA MASY KOSTNEJ

- W chorobach zapalnych współistnieją różne mechanizmy patofizjologiczne, które doprowadzają do tego samego efektu destrukcji tkanki kostnej
 - **Zanik kostny okołostawowy** – lokalne działanie dużej ilości cytokin prozapalnych pobudzających resorpcję kości
 - **Osteoporoza uogólniona** – aktywność choroby, progresja ograniczeń funkcjonalnych, stosowanie GKS
 - **Nadżerki**

**ZWIĘKSZENIE ILOŚCI
I AKTYWNOŚCI OSTEOKLASTÓW**

EKSPRESJA RANKL

Glikokortykoidy



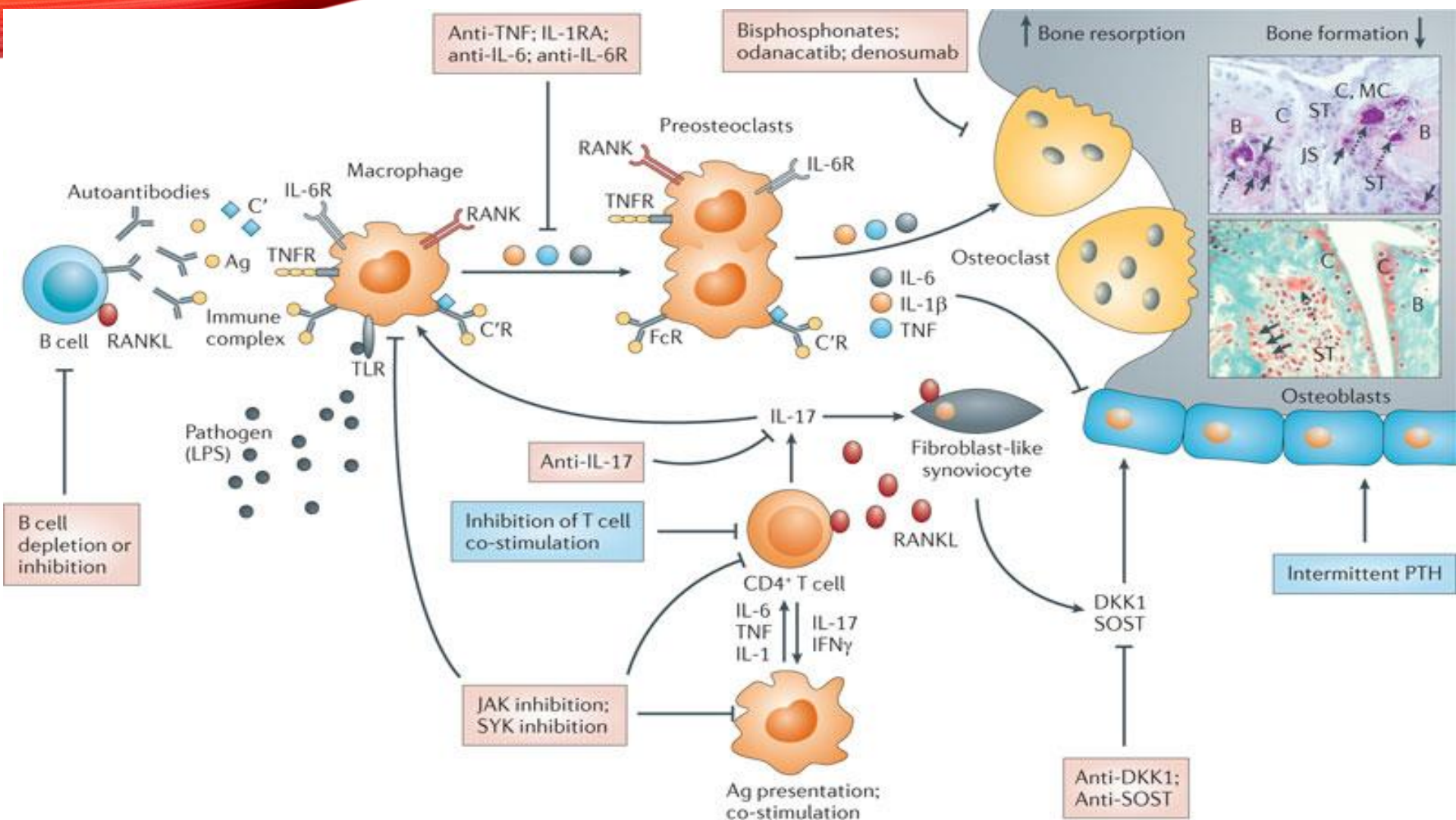
CFU-GM =prekursor granulocytów i makrofagów (ang. colony-forming unit-granulocyte macrophage); PTH = parathormon;
PGE₂ = prostaglandyna E₂; IL = interleukina; PTHrP = peptyd związany z parathormonem (ang. PTH-related peptide).

RANKL =ligand RANK

Zaadaptowano z: Boyle WJ i wsp. *Nature*. 2003;423:337-342.

Hofbauer LC i wsp. *JAMA*. 2004;292:490-495.

Zapalna utrata masy kostnej



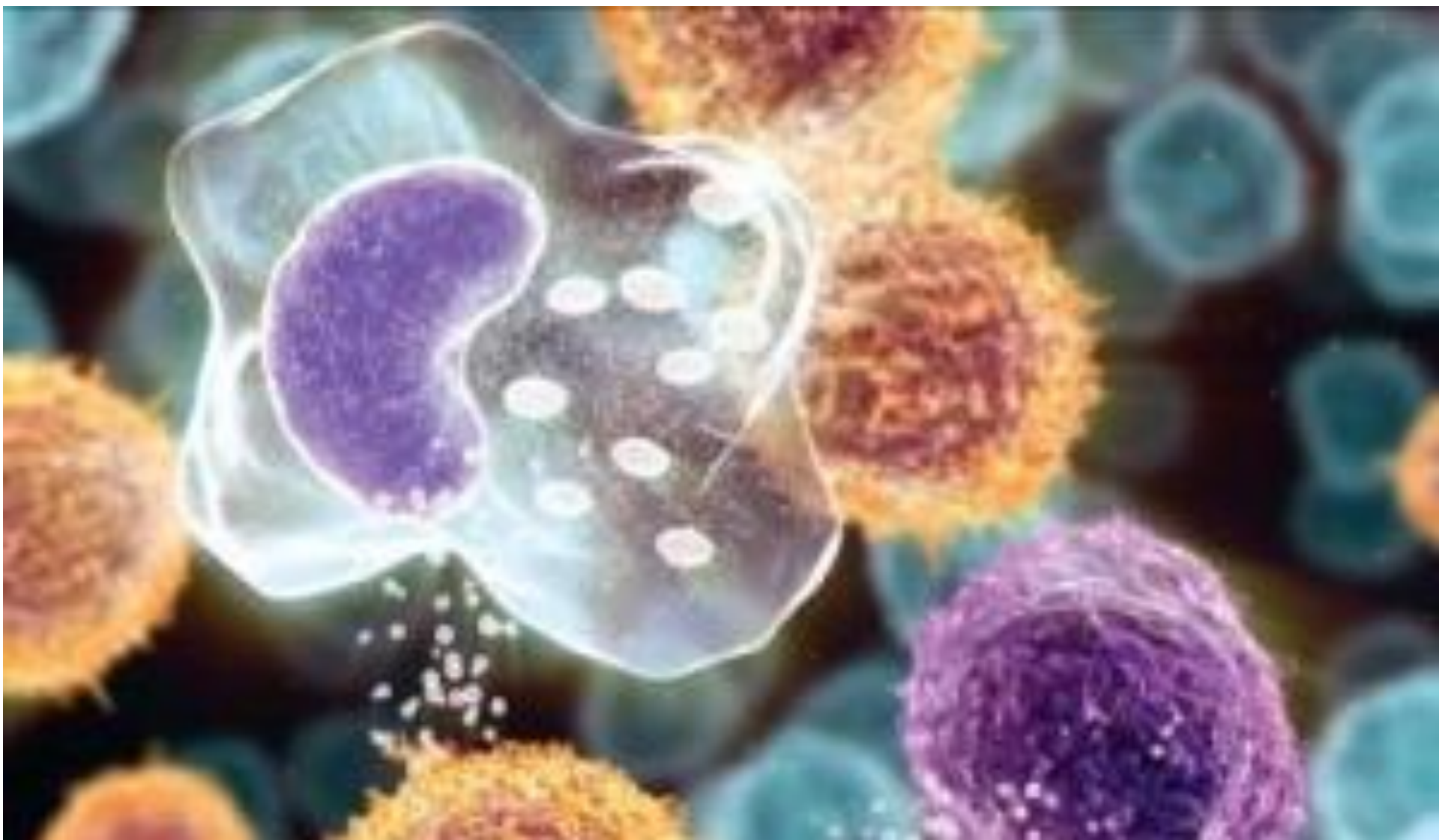
ZAPALNA UTRATA MASY KOSTNEJ

- W procesie zapalnym wszystko dzieje się na poziomie komórek prekursorowych w obrębie szpiku
- **Główne cytokiny prozapalne TNF α i IL1 β**
 - są wydzielane lokalnie i działają w kierunku rekrutacji osteoklastów, pobudzania ekspresji czynników osteoklastogennych przez komórki pnia
 - odwrotny efekt w stosunku do tworzenia kości, dotyczy hamowania czynności osteoblastów

ZAPALENIE STAWÓW A UTRATA MASY KOSTNEJ W RZS

- Hamowanie przewlekłego procesu zapalnego jest pośrednim czynnikiem ograniczającym systemowy spadek masy kostnej
- Większość mechanizmów patogenetycznych leżących u podłoża utraty masy kostnej jest zależnych od nasilenia osteoklastogenezy i ograniczenia procesów formowania kości
- Główne cytokiny prozapalne są czynnikami działającymi proresorpcyjnie:
 - TNF
 - IL-1
 - IL-6

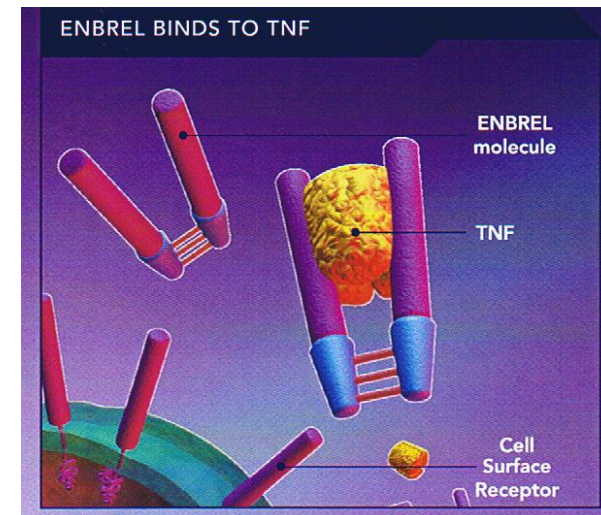
WPŁYW TERAPII BIOLOGICZNYCH W REUMATOLOGII NA METABOLIZM KOŚCI



WPŁYW TERAPII BIOLOGICZNYCH W REUMATOLOGII (RZS) NA METABOLIZM KOŚCI

Hamowanie TNFalfa

- TNF alfa a RANKL
 - TNF alfa zwiększa rekrutację różnicowanie i aktywność osteoklastów bezpośrednio utrzymując niskie stężenie RANKL i pośrednio ograniczając ścieżki sygnałowe dla pobudzania RANK
- Wpływ TNF alfa na uogólniony i miejscowy zanik kostny nie jest do końca wyjaśniony
- TNF alfa może hamować zależne i pobudzane przez osteoblasty tworzenie kości przez hamowanie szlaku Wnt beta catenina co podlega regulacji DKK1 i sklerostyny



WPŁYW TERAPII BIOLOGICZNYCH W REUMATOLOGII (RZS) NA METABOLIZM KOŚCI

Hamowanie TNFalfa

- Kontrola przewlekłego zapalenia daje efekt w postaci ograniczenia systemowej i miejscowej utraty masy kostnej niezależnie od działania przeciwzapalnego
- Po zastosowaniu leku biologicznego zmiany stały się odwracalne
 - udowodniono na modelach zwierzęcych znaczące zwiększenie ilości osteoblastów i pozytywny efekt anaboliczny
- Blokada TNF zwiększa total BMD dotychczas tylko na modelach zwierzęcych
- Większość badań opiera się na pomiarach markerów remodelingu kości, a nie na BMD czy złamaniach
- Nieznany jest efekt inhibitorów TNF alfa w odniesieniu do ryzyka złamań

WPŁYW TERAPII BIOLOGICZNYCH W REUMATOLOGII (RZS) NA METABOLIZM KOŚCI

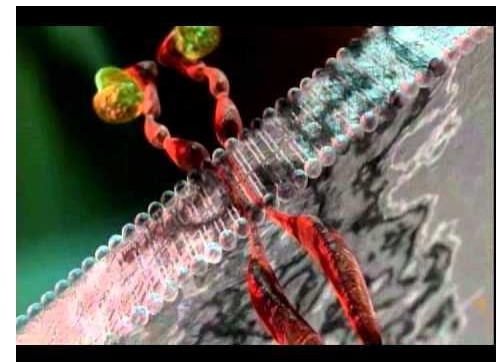
Hamowanie IL-1

- IL-1 jest najsilniejszym potencjalnym aktywatorem osteoklastogenezy
 - IL-1 stymuluje produkcję RANKL w komórkach T
 - reguluje produkcję inhibitora RANKL czyli OPG
- Anakinra

WPŁYW TERAPII BIOLOGICZNYCH W REUMATOLOGII (RZS) NA METABOLIZM KOŚCI

Hamowanie IL-6

- IL-6 działa syngergistycznie z IL-1 i TNFalfa
- Silny czynnik prozapalny
 - Wysokie stężenia IL-6 w płynie stawowym i surowicy
 - Indukuje różnicowanie i aktywację osteoklastów
- Hamowanie IL-6 ogranicza uszkodzenie kości
- Inhibicja IL-6 ma wpływ na homeostazę w procesie remodelingu kości przez kontrolę tworzenia kości
- Efekt niezbadany
 - głównie badano markery metabolizmu kości a nie BMD czy złamania
- W początkowym etapie leczenia efekt bardzo korzystny anaboliczny, później efekt odwrotny bez zidentyfikowania przyczyny





OSTEOKLASTY

- Receptory dla cytokin prozapalnych TNFa, IL-1
- Anty-TNFa zmniejszają resorpcję kości ale efekt indywidualny jest mało przewidywalny



OSTEOBLASTY

- Receptor dla DKK-1 (inhibitor tworzenia kości)
- Tworzenie kości wtórne do jej utraty
- Dysocjacja pomiędzy tworzeniem a resorpcją kości daje efekt pronadżerkowy



Glikokortykosteroidy

MECHANIZM DZIAŁANIA GKS

- Każdy z preparatów GKS niezależnie od drogi podania przenika biernie do komórki
- Większość komórek ma swoje dla GKS receptory
- Gęstość receptorów jest różna, a ich ilość może zwiększać w procesach chorobowych, stąd aktywność biologiczna GKS u chorych jest większa
- Czas reakcji na GKS jest bardzo różny
- Działanie przeciwzapalne
- Działanie immunosupresyjne

MECHANIZM DZIAŁANIA GKS

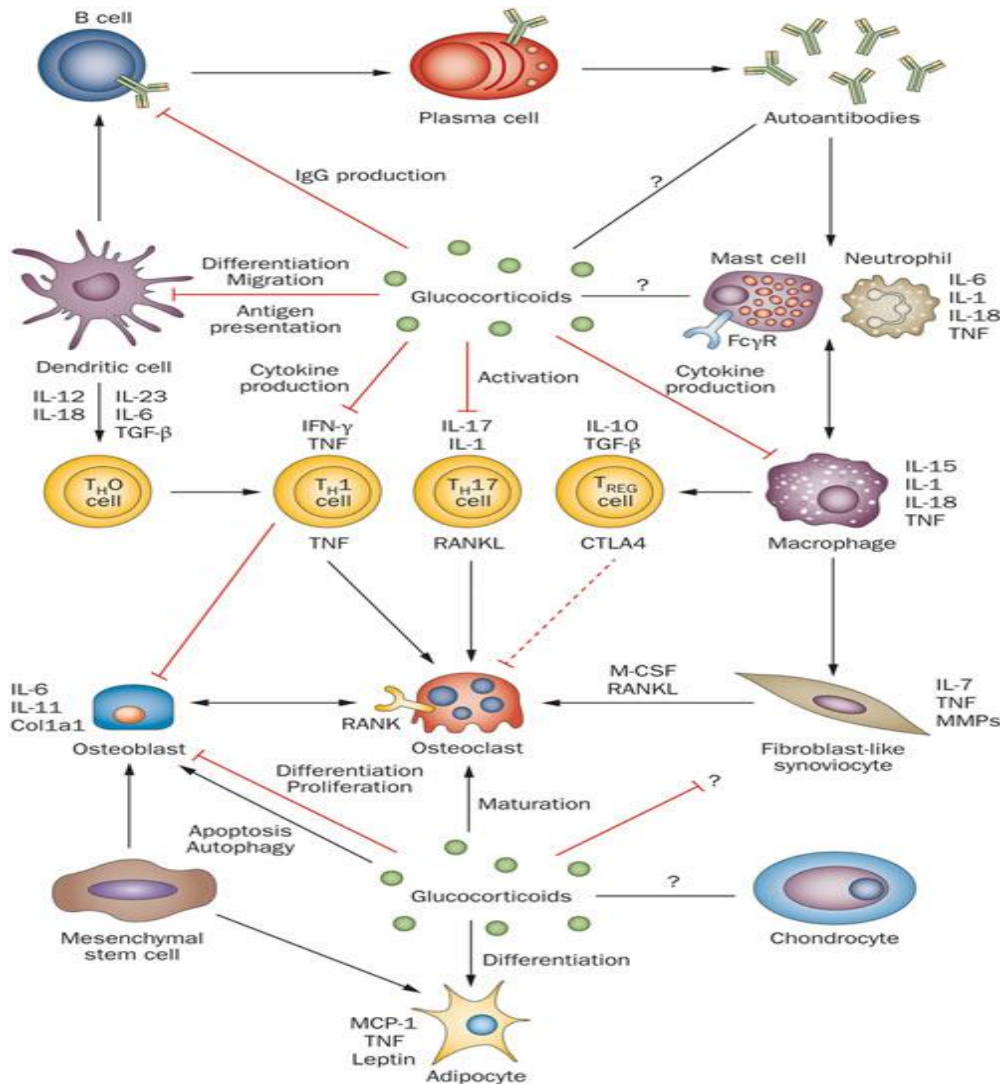
Genowy - klasyczny

- działanie przez receptor cytozolowy
- Pobudzanie lub hamowanie transkrypcji białek

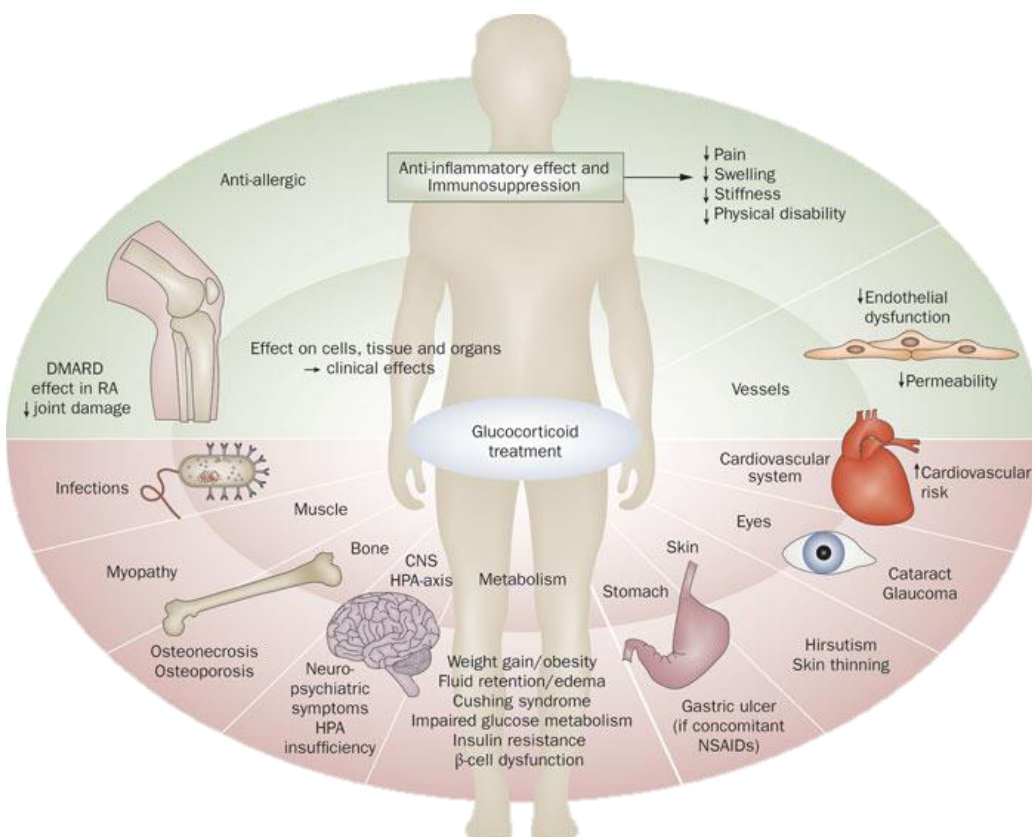
Pozagenowy

- **Swoisty** – działanie przez receptor błonowy i pobudzanie lub hamowanie czynników transkrypcyjnych genów
- **Nieswoisty** – działanie bezpośrednie przez błonę komórkową na metabolizm komórki
 - Megadawki gks
 - Działanie szybkie, natychmiastowe
 - Reakcja na lek uwarunkowana genetycznie

DZIAŁANIE PRZECIWZAPALNE I IMMUNOSUPRESYJNE GKS



WIELOKIERUNKOWE DZIAŁANIE GKS



- Granica pomiędzy leczeniem a objawami niepożądanymi ?
- Kalkulacja ryzyka i korzyści
- Powikłania leczenia gks
 - Przewidywalne
 - nieprzewidywalne

PROFILAKTYKA
POWIKŁAŃ

ZAPRASZAMY NA 9 KONFERENCJĘ



ZDROWE KOŚCI 2018

POZNAŃ, 9–10 marca 2018 r.

PRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO

dr hab. Piotr LESZCZYŃSKI, prof. nadzw.

PARTNERSTWO MERYTORYCZNE I NADZÓR NAUKOWY

Sekcja Chorób Metabolicznych Kości i Osteoporozy Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego,



Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,



Oddział Reumatologii i Osteoporozy Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu

PATRONAT HONOROWY

Fundacja JaTyMy



ORGANIZATOR

Wydawnictwo Termedia

TERMEDIA

BIURO ORGANIZACYJNE

Wydawnictwo Termedia | ul. Kleeberga 2 | 61-615 Poznań | tel./faks +48 61 656 22 00 | szkolenia@termedia.pl | www.termedia.pl