

Brygida Kwiatkowska¹,
Piotr Głuszko²

¹Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. Eleonory Reicher w Warszawie

²Klinika i Poliklinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. Eleonory Reicher w Warszawie

Miejsce probiotyków w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej

The role of probiotics in the treatment of postmenopausal osteoporosis

STRESZCZENIE

Osteoporoza jest chorobą wymagającą długotrwałego leczenia. Profilaktyka i leczenie osteoporozy powinny być kompleksowe obejmujące zarówno zmiany w stylu życia pacjenta, jego diecie i aktywności ruchowej oraz długotrwałe przyjmowanie leków od momentu rozpoznania osteoporozy. Nadal jednak zarówno profilaktyka, rozpoznanie, jak i leczenie osteoporozy w Polsce nie jest zadowalające, pomimo opracowanych polskich rekomendacji dotyczących postępowania w tej chorobie. Osobnym problemem jest częste przerywanie terapii ze względu na objawy nietolerancji szeroko stosowanych bisfosfonianów, co zdecydowanie zmniejsza skuteczność leczenia. Nowe doniesienia naukowe wskazują na skuteczność probiotyków w profilaktyce i leczeniu osteoporozy, co może stanowić wysoce skuteczną uzupełniającą opcję terapeutyczną. Na szczególną uwagę zasługują szczepy bakterii probiotycznych z gatunku *Lactobacillus*.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 3, 120–128

Słowa kluczowe: osteoporoza, FRAX, witamina D, wapń, dieta, mikrobiom, probiotyki

ABSTRACT

Osteoporosis is a chronic disease of long-term treatment. Prophylactic and treatment approach should be complex and include lifestyle/dietary changes, physical activity and drug therapy since diagnosis. However this approach is still in infancy in Poland despite available national guidelines on the diagnosis and treatment. Among factors limiting the prophylactic and therapeutic strategies is frequent intolerance of bisphosphonates. Recent reports on the efficacy of probiotics in the prophylaxis and treatment of osteoporosis could lead to development of new adjuvant therapeutic strategies. The most promising data concern selected *Lactobacilli* strains.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 3, 120–128

Key words: osteoporosis, FRAX, vitamin D, Ca, diet, microbiom, probiotics

Adres do korespondencji:

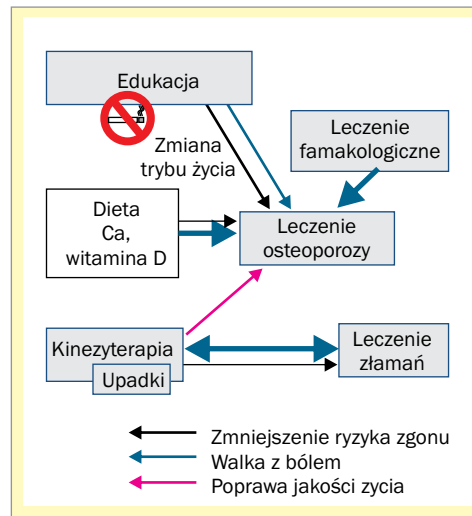
Brygida Kwiatkowska
Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii
i Rehabilitacji im. prof. dr hab. Eleonory Reicher
ul. Spartańska 1, 02–637 Warszawa
e-mail: kwiatkowskabrygida@gmail.com

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 1897–3590

AKTUALNE REKOMENDACJE DOTYCZĄCE LECZENIA OSTEOPOROZY

Zasadniczym celem leczenia osteoporozy stanowi zapobieganie złamaniom kości. Jest to kompleksowe działanie ukierunkowane zarówno na wzmocnienie tkanki kostnej, jak i eliminację lub modyfikację innych czynników związanych z narządem ruchu, układem nerwowym, zmysłami wzroku, słuchu, regulacją równowagi, które łącznie mogą wpływać na ryzyko upadków, urazów i w konsekwencji złamań kości. Bardzo ważną jest edukacja pacjentów oraz ich rodzin. Takie postępowanie powinno poprawiać ogólną sprawność pacjenta i utrzymać optymalną odporność mechaniczną kości. Nieco osobnym zagadnieniem jest leczenie dokonanych złamań będących konsekwencją osteoporozy. Każde złamanie tego typu wielokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia kolejnych złamań i innych powikłań jeśli szybko nie zostanie wdrożone odpowiednie leczenie, zwłaszcza leczenie farmakologiczne osteoporozy i wszystkie wymienione wcześniej działania (ryc. 1).

Najnowsze rekomendacje ekspertów europejskich [1, 2] oraz polskich [3] różnicują zakres postępowania prewencyjnego lub terapeutycznego u pacjentów w zależności od indywidualnego ryzyka złamań ocenianego kalkulatorem FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*) [4] dla populacji polskiej. I tak, w grupie osób o niskim ryzyku złamań (w Polsce jest to < 5% w perspektywie 10 lat) proponuje się optymalizację podaży wapnia (kontrola bilansu wapniowego) i uzupełnienie ewentualnych niedoborów witaminy D, zapewnienie prawidłowej diety, modyfikację stylu życia z ukierunkowaniem na aktywność fizyczną, eliminację używek, na przykład palenia papierosów i dodatkowych czynników ryzyka złamań. U osób z ryzykiem średnim (> 5 < 10%) może być już niezbędne dołączenie farmakoterapii osteoporozy, co zwykle jest obowiązujące u osób z ryzykiem wysokim (10% lub więcej). Osoby z dokonaniem złamaniem niskoenergetycznym, a więc złamaniem



Rycina 1. Leczenie kompleksowe osteoporozy: postępowanie niefarmakologiczne i farmakoterapia

spowodowanym niewielkim urazem lub złamaniem samoistnym traktowane są jak pacjenci z wysokim ryzykiem złamań. To ważne, bo są zagrożeni kolejnymi złamaniami.

Oprócz osteoporozy powiązanej z naturalnym procesem starzenia się organizmu, a więc osteoporozy pomenopauzalnej i starczej, która występuje najczęściej, około 30% pacjentów cierpi na osteoporozę wtórną, pojawiającą się w przebiegu chorób, na przykład przewodu pokarmowego powiązanych ze złym wchłanianiem pokarmów, zaburzeń endokrynologicznych, układowych chorób zapalnych np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w chorobach nerek, w szeregu chorób neurologicznych (niedowładny), a także wywołanych niepożądanym działaniem niektórych leków. W takich przypadkach oprócz wymienionych działań terapeutycznych najważniejsze jest leczenie choroby podstawowej lub zmiana leków [3].

W praktyce zarówno w prewencji, jak i we wszystkich stadiach choroby istotna jest odpowiednia podaż wapnia (wyrównanie bilansu) i uzupełnienie niedoborów witaminy D (zakres optymalny stężenia w surowicy metabolitu 25(OH)2D to 30–50 ng/ml) wraz z odpowiednią dietą zapewniającą odpowiednią

”
Okolo 30% pacjentów
cierpi na osteoporozę
wtórną, pojawiającą się
w przebiegu chorób



**Eksperti europejscy
rekomendują obecnie
u osób leczonych
z powodu osteoporozy
podaż wapnia
elementarnego najlepiej
zawartego w naturalnych
pokarmach w ilości
800–1200 mg/dobę.
Stosunek ilościowy
podawanego wapnia do
fosforanów powinien
wynosić 1 : 1**

ilość białka (1,2 g/kg mc. dziennie), potasu (> 3500 mg/d.) oraz magnezu (> 300 mg/d.) [4]. Szczególnie ważne jest odpowiednie zapewnienie podaży wapnia w diecie lub w suplementach. Eksperti europejscy [1] rekomendują obecnie u osób leczonych z powodu osteoporozy podaż wapnia elementarnego najlepiej zawartego w naturalnych pokarmach w ilości 800–1200 mg/dobę. Stosunek ilościowy podawanego wapnia do fosforanów powinien wynosić 1 : 1.

Bardzo istotne jest zapewnienie odpowiedniej ilości witaminy D syntetyzowanej głównie w skórze pod wpływem promieniowania słonecznego. Jednak w naszym klimacie i do tego w warunkach dużego zanieczyszczenia powietrza na skuteczną w tym zakresie ekspozycję na promieniowanie słoneczne liczyć można w górach i nad morzem jedynie w miesiącach letnich. Warto też zaznaczyć, że u osób w podeszłym wieku synteza witaminy D w skórze jest znacznie obniżona. U osób bez niedoborów witaminy D leczonych z powodu osteoporozy należy ją suplementować doustnie w dawce dziennej około 800 IU [1]. U osób z niedoborem, w zależności od jego stopnia mogą to być dawki od 2000–10000 IU lub znacznie więcej wg wskazań i pod odpowiednią kontrolą [3]. Jedynie u osób z chorobami wątroby lub nerek istnieją wskazania do podawania aktywnych metabolitów witaminy D. Należy to czynić z dużą ostrożnością, monitorując stężenie jonów wapniowych we krwi. Działania niepożądane (hiperkalcemia, hiperkalciuria, zwapnienia, kamica i uszkodzenie nerek) są związane przede wszystkim z przedawkowaniem witaminy D, zwłaszcza jej aktywnych postaci (kalcytriol, alfakalcydol). Przeciwwskazaniami do suplementacji są hiperwitaminoza D i hiperkalcemia [3, 5].

Pożywienie odpowiednio bogate w białko, zapewnienie odpowiedniej ilości jonów potasowych, jonów wapnia i innych warunkuje jednocześnie prawidłowe funkcjonowanie mięśni i układu nerwowego i w pewnym stopniu pozwala na hamowanie procesu sarkopenii,

a więc zaniku i osłabienia mięśni. Warto też podkreślić, że jednym z pierwszych objawów niedoboru witaminy D jest mialgia, osłabienie mięśni i skłonność do upadków.

Najlepszą formą zapewnienia podaży wszystkich niezbędnych składników pokarmowych jest odpowiednia dieta przy zachowaniu prawidłowej funkcji przewodu pokarmowego. Zapewnienie odpowiedniej podaży zwłaszcza wapnia i witaminy D (obecna głównie w rybach morskich) nie jest jednak łatwe na co dzień. Nasza tradycyjna dieta zawiera w sumie niewiele wapnia. Najwięcej wapnia elementarnego znajduje się w produktach nabiałowych:

- ser żółty (50 g) — 493 mg,
- twarożek (1/2 szklanki) — 105 mg,
- jogurt (3/4 szklanki) — 292 g,
- szklanka mleka pełnego — 285 mg,
- szklanka kakao — 300 mg,
- fasola 100 g — około 100–150 mg.

Warto podkreślić, że w nowych rekomendacjach europejskich profesor Kanis i wsp. [1] szczególnie rekomendują jogurt i sery, które nie tylko ze względu na zagęszczenie białka i wapnia, ale i ze względu na obecność bakterii probiotycznych (jogurt) i dobrą tolerancję przez osoby, które nie mogą pić pełnego mleka, są doskonałym składnikiem diety zalecanej w osteoporozie. Należy nadmienić, że jogurty często zawierają bakterie kwasu mlekowego, które mają zdolności fermentacyjne ale nie zawierają bakterii probiotycznych, to znaczy takich, których prozdrowotne działanie zostało potwierdzone na podstawie wyników badań naukowych [6].

Stężenie wapnia we krwi jest regulowane poprzez czynne i bierne wchłanianie w przewodzie pokarmowym, wymianę w kościach i wydalaniem przez nerki. Przemiany te zachodzą na poziomie ogólnoustrojowym, tkankowym (miejscowym), komórkowym i molekularnym, przy współdziałaniu kilku hormonów, aktywnego metabolitu witaminy D, witaminy K, niektórych cytokin i enzymów. Zbyt mała podaż wapnia (< 400 mg/d.) lub zaburzenie jego wchłaniania (spowodowane np. brakiem

Tabela 1. Wskazania rejestracyjne leków stosowanych w Polsce w leczeniu osteoporozy

Lek	Po menopauzie	Mężczyźni	Indukowana glikokortykosteroidami
Alendronian	Tak	Tak	Tak
Risedronian	Tak	Tak	Tak
Zoledronian <i>i.v.</i>	Tak	Tak	Tak
Denosumab <i>s.c.</i>	Tak	Tak	Tak
Raloksyfen	Tak	–	–
Ibandronian <i>p.o.</i> oraz <i>i.v.</i>	Tak	–	–

Mogą występować różnice w zapisach rejestracyjnych leków generycznych; *i.v.* – dożylnie; *s.c.* – podskórnie; *p.o.* – doustnie

aktywnej witaminy D, dysbakteriozą, przewlekłymi stanami zapalnymi jelit, operacjami bariatrycznymi, zaburzeniami w wydzielaniu np. enzymów trzustkowych itp.) lub też ponadnormatywna utrata jonów wapnia z moczem (> 300 mg/dobę) stymuluje wydzielanie parathormonu i w konsekwencji resorpcje wapnia z kości [1, 5]. W praktyce rekomendowana jest więc suplementacja doustna soli wapnia, najczęściej w postaci węglanu (40% wapnia elementarnego), co stanowi zazwyczaj uzupełnienie diety, zarówno w prewencji osteoporozy, jak i w przebiegu leczenia już rozwiniętej choroby [1, 3, 5].

Witamina D, a zasadniczo jej aktywny metabolit 1,25 (OH)₂ D, działa głównie poprzez receptor VDR w jelitach, nerkach, w kościach, przytarczycach i w wielu innych tkankach. Wchłanianie rozpuszczalnej w tłuszczach witaminy D w przewodzie pokarmowym jest jak wspomniano powyżej uzależnione od wielu czynników, a powstawanie jej form aktywnych uwarunkowane jest prawidłową funkcją wątroby i nerek. Zarówno w przebiegu osteoporozy pomenopauzalnej (niedobór estrogenów), jak i w chorobach jelit (osteoporozy wtórne) dochodzi do zaburzeń w składzie mikroflory bakteryjnej przewodu pokarmowego z pojawieniem się aktywności zapalnej mikrobiomu powiązanej z wydzielaniem cytokin, takich jak IL1 (*interleukine 1*), TNF (*tumor necrosis factor*), aktywacją limfocytów T i zmianami czynnościami komórek błony śluzowej jelit, co

zaburza zarówno wchłanianie witaminy D, wapnia, jak i innych substancji, a pośrednio poprzez działanie prozapalnych mediatorów wpływa negatywnie na metabolizm wielu narządów wewnętrznych, a także i kości [7]. Długotrwałe upośledzenie wchłaniania pokarmów u osób starszych lub też nieprawidłowa dieta sprzyjają ponadto sarkopenii i prowadzą do pojawienia się zespołu kruchości (*frailty*), a w konsekwencji wzrostu ryzyka upadków i złamań [8]. Utrzymanie prawidłowej diety i zapewnienie odpowiedniej podaży zwłaszcza witaminy D i wapnia warunkuje więc zarówno działania prewencyjne, jak i prawidłowe leczenie osteoporozy.

O wyborze leków i wdrożeniu farmakoterapii powinien decydować lekarz specjalista w porozumieniu z pacjentem [3]. W tabeli 1 przedstawiono te leki, które są dostępne w Polsce.

Zgodnie z wcześniejszymi oraz obecnymi [1, 2] opiniami ekspertów, podawanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), głównie estrogenów, w przebiegu menopauzy jest stosowane w celu ograniczenia objawów wypadowych, nie zaś w celu leczenia osteoporozy. Podanie estrogenów zmniejsza jednak przyspieszony metabolizm kostny, hamuje utratę masy kostnej i zmniejsza zarówno ryzyko osteoporotycznych złamań kręgowych jak i złamań pozakręgowych, w tym groźnych dla życia złamań bliższego końca kości udowej.

W codziennej praktyce [1, 3] w leczeniu osteoporozy zarówno u kobiet jak i mężczyzn



Witamina D działa głównie poprzez receptor VDR w jelitach, nerkach, w kościach, przytarczycach i w wielu innych tkankach



Niezbędne w leczeniu najcięższych osteoporoz są leki anabolizujące

stosuje się doustne bisfosfoniany (alendronian 70 mg lub ryzedronian sodu — 35 mg raz w tygodniu), w cięższych przypadkach, zazwyczaj po świeżych złamaniach w warunkach szpitalnych podawany jest dożylnie zoledronian. Ibandronian może być zgodny z rejestracją stosowany tylko u kobiet, nie udowodniono jednak, by zmniejszał ryzyko złamań innych niż złamania kręgow. Doustne bisfosfoniany bardzo słabo są wchłaniane z przewodu pokarmowego (ok. 1%). Muszą być przyjmowane rano, na czczo, najlepiej w pozycji stojącej, a tabletkę należy popijać jedynie czystą wodą. Są to leki niedrogie, bezpieczne i zwykle skuteczne, zmniejszające ryzyko złamań. Działania niepożądane bisfosfonianów doustnych pojawiają się rzadko, a zasadniczym przeciwwskazaniem do ich stosowania są choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Leki z grupy SERM (selektywne modulatory receptora estrogenowego), na przykład raloksyfen, podaje się kobietom. Mają jednocześnie korzystne działanie redukujące ryzyko raka sutka. Ze względu na wiele działań niepożądanych (np. ryzyko zakrzepic) i stosunkowo wysokie koszty leczenia zaleca się je rzadko.

Cenną alternatywą dla wymienionych leków hamujących resorpcję kości jest denosumab, lek biologiczny hamujący dojrzewanie i funkcję osteoklastów, który podawany jest podskórnie co sześć miesięcy w dawce 60 mg. Jest skuteczny w leczeniu osteoporozy pierwotnej i w osteoporozach wtórnych. Podawany parenteralnie omija przewód pokarmowy, co jest istotne zwłaszcza u osób, u których współistnieją choroby układu pokarmowego. Lek może być także podawany u chorych z niewydolnością nerek. Denosumab jest bezpieczny, ale działa odwracalnie i nie należy przerywać podawania go [1, 3], bo grozi to wtórną utratą masy kostnej i wystąpieniem złamań kręgow.

Lek jest w Polsce częściowo refundowany u chorych spełniających określone kryteria [9]:

1. Osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe $-2,5$ mierzone metodą DXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.
2. Osteoporoza (T-score mniejsze lub równe $-2,5$ mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Niezbędne w leczeniu najcięższych osteoporoz leki anabolizujące (stymulujące bezpośrednio kościotworzenie), na przykład teryparatydy podawany podskórnie, są kosztowne i niedostępne w Polsce. W najnowszych międzynarodowych rekomendacjach [2] ich podawanie jest jednak wyraźnie rekomendowane u osób z bardzo wysokim ryzykiem złamań.

Reasumując, zarówno prewencja, jak i leczenie osteoporoz pierwotnych i wtórnych jest działaniem złożonym, wielokierunkowym, a sama farmakoterapia stanowi jedynie jeden z istotnych elementów tego leczenia. Działania diagnostyczne i terapeutyczne określają polskie [3] i międzynarodowe rekomendacje [1, 2].

DLACZEGO WARTO POSZUKIWAĆ INNYCH SKUTECZNYCH METOD LECZENIA OSTEOPOROZY?

Dotychczas opracowano wiele skutecznych metod farmakologicznych leczenia osteoporozy pomenopauzalnej, jednak nadal obserwuje się dużą liczbę złamań wynikającą z braku szeroko prowadzonej diagnostyki osteoporozy oraz z częstego przerywania leczenia u chorych z rozpoznaną osteoporozą. Wynik dużego badania populacji angielskich pacjentów z osteoporozą pomenopauzalną obejmującego 72 256 kobiet wykazał, że

stosowanie dowolnego leczenia na osteoporozę było kontynuowanym u 56,1% po 6 miesiącach terapii, 43,6% po roku, 36,4% po 18 miesiącach i tylko 31,0% po 2 latach terapii. Po 3 latach terapię kontynuowało 23,2% kobiet, a po 5 latach tylko 13,1%. Analizując wpływ stosowanego leku na kontynuację terapii wykazano, że 64% pacjentek stosujących denosumab (podawany podskórnie co 6 miesięcy) kontynuowało terapię po 2 latach od rozpoczęcia leczenia. W przypadku bisfosfonianów leczenie po 2 latach kontynuowało tylko 28% kobiet stosujących bisfosfoniany doustne i 23% przyjmujących bisfosfoniany dożylnie [10]. W Polsce liczba kobiet kontynuujących zalecone leczenie osteoporozy może być jeszcze mniejsza w związku z warunkami refundacji denosumabu. Wyniki innych badań populacyjnych potwierdzają fakt, że po roku do 50% kobiet kontynuuje leczenie osteoporozy [11], a 30–50% pacjentów nie przyjmuje leków zgodnie z zaleceniami [12]. Istotne jest zatem szukanie nowych opcji terapeutycznych, które będą bardziej akceptowalne przez pacjentów i zwiększą ich adherence i compliance.

MIKROBIOM CZŁOWIEKA

Organizmy ludzkie są zasiedlane przez 100 trylionów bakterii, grzybów i wirusów tworzących różnorodny ekosystem nazywany mikrobiomem. Mikrobiom składa się z genów tych komórek. Przewód pokarmowy zawiera największą liczbę mikroorganizmów, które wpływają na odżywianie, metabolizm i funkcję układu odpornościowego człowieka. Liczba drobnoustrojów jelitowych jest ogromna i nieznacznie przekracza całkowitą liczbę komórek w ludzkim ciele [13]. Skład mikroflory jelit ma ogromny wpływ na stan odporności gospodarza. Zawiera pro- i przeciwzapalne produkty, które modulują odpowiedzi immunologiczne i wpływają na utrzymanie funkcji bariery jelitowej [14, 15].

Zależnie od roli w utrzymaniu zdrowia, ludzkie mikroorganizmy jelitowe można

podzielić na pożyteczne, szkodliwe i neutralne. Zarówno czynniki środowiskowe, jak i gospodarz mogą kształtować skład i strukturę organizmów jelitowych. Do czynników środowiskowych wpływających na mikroflorę jelitową należą: dieta, styl życia, higiena, leczenie antybiotykami i przyjmowanie probiotyków [16–19]. Wpływ diety i antybiotyków na mikroflorę jelitową zależy również od podłoża genetycznego [20]. Płeć oraz wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) to również czynniki decydujące o różnorodności gatunków mikrobiomu jelitowego [21].

MIKROBIOM JELITOWY A METABOLIZM KOSTNY

Mikrobiota jelitowa reaguje na metabolizm kostny w 3 mechanizmach: poprzez układ odpornościowy, układ hormonalny i poprzez wpływ na wchłanianie wapnia.

Wyniki badań ostatnich lat wykazały ścisły związek między układem odpornościowym a metabolizmem kości, prowadząc do rozwoju „osteoinmunologii”, która podkreśla rolę czynników biorących udział w mechanizmach odpornościowych w modulowaniu przebudowy kości [22]. Kolejnym ważnym regulatorem metabolizmu kości oprócz układu odpornościowego są hormony. Mikrobiota jelitowa, która jest obecnie uważana za „narząd hormonalny” ludzkiego organizmu, może wchodzić w interakcję z układem hormonalnym, na przykład poprzez oś podwzgórze–przysadka–nadnercza, i wydzielać hormony lub produkty podobne do hormonów w celu regulacji stężenia hormonów gospodarza, wpływając w ten sposób na stan zdrowia człowieka [23]. Mikrobiota reguluje też wchłanianie wapnia i witaminy D. Probiotyki mogą oddziaływać na przepuszczalność nabłonka jelit, co wpływa na parakomórkowy transport wapnia, oraz mogą zmieniać mikrośrodowisko jelitowe, pośrednio modulując metabolizm kostny [24].

WPŁYW MIKROBIOMU NA ROZWÓJ OSTEOPOROZY POMENOPAUALNEJ

Odpowiedzi immunologiczne za pośrednictwem antygenów z mikroflory jelitowej



Mikrobiota jelitowa reaguje na metabolizm kostny w 3 mechanizmach: poprzez układ odpornościowy, układ hormonalny i poprzez wpływ na wchłanianie wapnia



Odpowiedzi immunologiczne za pośrednictwem antygenów z mikroflory jelitowej odgrywają kluczową rolę w patogenezie osteoporozy pomenopauzalnej

odgrywają kluczową rolę w patogenezie osteoporozy pomenopauzalnej. U osób zdrowych wzajemne oddziaływanie między mikroflora jelitową, barierą nabłonkową jelit i układem odpornościowym gospodarza powoduje homeostazę. Stan zdrowia i wystarczający poziom estrogenów utrzymują homeostazę. U kobiet po menopauzie brak estrogenów zmienia skład i strukturę drobnoustrojów jelitowych, co wpływa na reakcje immunologiczne.

W przypadku leczenia osteoporozy pomenopauzalnej zastosowanie probiotyków zapobiega resorpcji kostnej i powoduje wzmocnienie bariery nabłonkowej jelit poprzez przywrócenie różnorodności biologicznej. Normalizuje też nieprawidłowe odpowiedzi immunologiczne gospodarza, a także ułatwia wchłanianie wapnia w jelitach i produkcję metabolitów estrogenopodobnych [25].

SKUTECZNOŚĆ PROBIOTYKÓW W LECZENIU OSTEOPOROZY

W ostatnich latach opublikowano wiele badań wskazujących na korzyści wynikające z suplementacji probiotycznej w profilaktyce i leczeniu osteoporozy [26–29].

Dotychczasowe publikacje wykazujące skuteczność probiotyków w profilaktyce i leczeniu osteoporozy opierały się głównie na badaniach na zwierzętach.

W 2018 roku ukazała się publikacja opisująca wyniki badania kontrolnego z randomizacją przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby oceniającego skuteczność suplementacji *Lactobacillus reuteri* ATCCPTA 6475 w dawce 1×10^{10} CFU (jednostek tworzących kolonię) na dobę u 45 losowo wybranych kobiet w wieku 75–80 lat niespełniających kryteriów osteoporozy w badaniu densytometrycznym szyjki kości udowej i kręgosłupa (T-score $< -2,5$) w porównaniu z 45 chorymi w takiej samej grupie wiekowej, stosującymi placebo. Grupy badane były dobrze dobrane pod kątem cech wyjściowych, między innymi wzrostu, masy ciała, schorzeń współistniejących, aktywności fizycznej. Skuteczność *Lactobacillus reuteri* ATCCPTA

6475 oceniano na podstawie zmian w gęstości mineralnej kości piszczelowej (co jest niezależnym od FRAX ryzykiem złamania osteoporotycznego) oraz szyjki kości udowej i kręgosłupa po 12 miesiącach leczenia. Zmniejszenie całkowitej vBMD (volumetric bone mineral density) w dystalnej części kości piszczelowej była prawie o połowę mniejsze u kobiet przyjmujących *L. reuteri* 6475 niż u kobiet przyjmujących placebo. Nie zaobserwowano różnic w obserwowanych łagodnych działaniach niepożądanych między grupą leczoną a grupą przyjmującą placebo [30].

Kolejne wieloośrodkowe badanie z randomizacją, użyciem placebo w podwójnie ślepej próbie zostało opublikowane w czasopiśmie *Lancet Rheumatology* pod koniec 2019 roku. Jego wynik wykazał skuteczność stosowania probiotyku składającego się z szczepów *Lactobacillus* (*Lactobacillus paracasei* DSM 13434, *Lactobacillus plantarum* DSM 15312 i *Lactobacillus plantarum* DSM 15313) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet. Badanie przeprowadzono u 249 zdrowych kobiet po menopauzie (z T-score niespełniającym kryteriów osteoporozy, czyli $> -2,5$), które nie przyjmowały HTZ. Czas ostatniej miesiączki wynosił ≤ 12 lat od włączenia do badania. Kobiety losowo przydzielono do następujących II grup: z zastosowaniem probiotyku oraz stosujących placebo. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie różnicy w wartościach BMD ocenianej w kręgosłupie i końca bliższego kości udowej przed leczeniem i po 12 miesiącach leczenia w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowo oceniono podgrupę kobiet, u których ostatnia miesiączka przed włączeniem do badania była w okresie krótszym niż 6 lat. Wykazano mniejszą utratę BMD w grupie kobiet przyjmującej probiotyk w porównaniu z placebo (średnia różnica 0,71%). Jeszcze lepsze efekty terapeutyczne probiotyku zaobserwowano w podgrupie kobiet, u których menopauza wystąpiła w okresie krótszym niż sześć lat od włączenia do badania, gdzie średnia różnica

Tabela 2. Szczepy probiotyczne wpływające na gęstość kości dostępne na polskim rynku

Szczep (y) probiotyczny (e)	Grupa badana	Skuteczna dawka	Nazwa handlowa	Postać/ Zawartość bakterii
<i>Lactobacillus paracasei</i> DSM 13434, <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 15312 i <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 15313	Osteoporoza pomenopauzalna	1×10^{10} CFU/dobę	Sanprobi Osteo	kaspułki/ 1×10^{10} CFU w kapsułce
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCCPTA 6475	Zdrowe kobiety	1×10^{10} CFU/dobę	BioGaia Protectis Baby	krople, tabletki /1 x 10 ⁸ w 5 kroplach lub tabletkie

CFU (*colony forming units*) — jednostki tworzące kolonię bakterii

w BMD między grupą leczoną a grupą placebo wyniosła 1,08%. Objawy niepożądane były porównywalne w grupie stosującej probiotyk i grupie stosującej placebo [31].

PODSUMOWANIE

Osteoporoza dotyczy około 3 mln Polaków, natomiast leczy ją jedynie około 200 000 osób [32]. Długotrwałe korzyści z leczenia osteoporozy zależą od skuteczności danego leku oraz od dostosowywania się pacjenta do zaleceń lekarza i długotrwałości przyjmowania leków. Analiza dużej angielskiej populacji wykazała, że utrzymanie się dowolnej terapii na osteoporozę wyniosło 13,1% po 5 latach jej stosowania. W analizie specyficznej dla leku 64% pacjentów otrzymujących denosumab (podawanych podskórnie co 6 miesięcy) utrzymywało terapię po 24 miesiącach w porównaniu z 28% i 23% pacjentów przyjmujących doustnie lub dożylnie bisfosfoniany [33]. W polskich warunkach, kiedy denosumab jest refundowany u kobiet powyżej 60. roku życia dopiero po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniem do ich stosowania lub udokumentowaną ich nietolerancją przewlekłe utrzymanie leczenia osteoporozy może dotyczyć jeszcze mniejszej grupy chorych. Stosowanie probiotyków może stanowić ważne uzupełnienie w profilaktyce i leczeniu osteoporozy ze względu na bardzo dobrą tolerancję stosowanego leczenia i udokumentowaną skuteczność. W Polsce są dostępne szczepy probiotyczne wpływające na gęstość

mineralną kości (tab. 2). Probiotyki zawierające bakterii *Lactobacillus*: *Lactobacillus paracasei* DSM 13434, *Lactobacillus plantarum* DSM 15312 i *Lactobacillus plantarum* DSM 15313 mają udokumentowaną skuteczność w hamowaniu postępu demineralizacji kości i mogą mieć zastosowanie w profilaktyce i leczeniu osteoporozy.

PIŚMIENNICTWO:

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008; 19(4): 399–428, doi: [10.1007/s00198-008-0560-z](https://doi.org/10.1007/s00198-008-0560-z), indexed in Pubmed: [18266020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18266020/).
2. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Correction to: Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020; 31(4): 797–798, doi: [10.1007/s00198-020-05297-0](https://doi.org/10.1007/s00198-020-05297-0), indexed in Pubmed: [32065251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065251/).
3. Lorenc R, Glusko P, Franek E, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w s.c. Aktualizacja 2017 *Endokrynol Pol.* 2017; 60(supl.A).
4. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=40>.
5. Glusko P, Tlustochowicz W. Choroby metaboliczne kości. Osteoporoza. In: Gajewski P, ed. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019.
6. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11(8): 506–514, doi: [10.1038/nrgastro.2014.66](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66), indexed in Pubmed: [24912386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912386/).
7. Xu X, Jia X, Mo L, et al. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone Res.* 2017; 5: 17046, doi: [10.1038/boneres.2017.46](https://doi.org/10.1038/boneres.2017.46), indexed in Pubmed: [28983411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983411/).
8. Picca A, Ponziani FR, Calvani R, et al. Gut Microbial, Inflammatory and Metabolic Signatures in Older People with Physical Frailty and Sarcopenia: Results from the BIOSPHERE Study. *Nutrients.* 2019; 12(1), doi: [10.3390/nu12010065](https://doi.org/10.3390/nu12010065), indexed in Pubmed: [31887978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31887978/).



Stosowanie probiotyków może stanowić ważne uzupełnienie w profilaktyce i leczeniu osteoporozy ze względu na bardzo dobrą tolerancję stosowanego leczenia i udokumentowaną skuteczność

9. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/keywordbrowse/4>.
10. Morley J, Moayyeri A, Ali L, et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoporosis International*. 2019; 31(3): 533–545, doi: [10.1007/s00198-019-05228-8](https://doi.org/10.1007/s00198-019-05228-8).
11. Siris ES, Selby PL, Saag KG, et al. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med*. 2009; 122(2 Suppl): S3–13, doi: [10.1016/j.amjmed.2008.12.002](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.12.002), indexed in Pubmed: [19187810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19187810/).
12. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21(9): 1453–1460, doi: [10.1185/030079905X61875](https://doi.org/10.1185/030079905X61875), indexed in Pubmed: [16197664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16197664/).
13. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016; 14(8): e1002533, doi: [10.1371/journal.pbio.1002533](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533), indexed in Pubmed: [27541692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27541692/).
14. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012; 489(7415): 242–249, doi: [10.1038/nature11552](https://doi.org/10.1038/nature11552).
15. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11(4): 227–238, doi: [10.1038/nrmicro2974](https://doi.org/10.1038/nrmicro2974), indexed in Pubmed: [23435359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435359/).
16. Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, et al. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition*. 2016; 32(6): 620–627, doi: [10.1016/j.nut.2015.12.037](https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.12.037), indexed in Pubmed: [26946974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946974/).
17. Schmidt B, Mulder IE, Musk CC, et al. Establishment of normal gut microbiota is compromised under excessive hygiene conditions. *PLoS One*. 2011; 6(12): e28284, doi: [10.1371/journal.pone.0028284](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028284), indexed in Pubmed: [22164261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22164261/).
18. Panda S, El khader I, Casellas F, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014; 9(4): e95476, doi: [10.1371/journal.pone.0095476](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095476), indexed in Pubmed: [24748167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24748167/).
19. Shin JH, Sim M, Lee JY, et al. Lifestyle and geographic insights into the distinct gut microbiota in elderly women from two different geographic locations. *J Physiol Anthropol*. 2016; 35(1): 31, doi: [10.1186/s40101-016-0121-7](https://doi.org/10.1186/s40101-016-0121-7), indexed in Pubmed: [27955701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27955701/).
20. Fujisaka S, Ussar S, Clish C, et al. Antibiotic effects on gut microbiota and metabolism are host dependent. *J Clin Invest*. 2016; 126(12): 4430–4443, doi: [10.1172/JCI86674](https://doi.org/10.1172/JCI86674), indexed in Pubmed: [27775551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27775551/).
21. Haro C, Rangel-Zúñiga O, Alcalá-Díaz J, et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. *PLOS ONE*. 2016; 11(5): e0154090, doi: [10.1371/journal.pone.0154090](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154090).
22. Crotti TN, Dharmapatni AA, Alias E, et al. Osteoimmunology: Major and Costimulatory Pathway Expression Associated with Chronic Inflammatory Induced Bone Loss. *J Immunol Res*. 2015; 2015: 281287, doi: [10.1155/2015/281287](https://doi.org/10.1155/2015/281287), indexed in Pubmed: [26064999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26064999/).
23. Neuman H, Debelius JW, Knight R, et al. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev*. 2015; 39(4): 509–521, doi: [10.1093/femsre/fuu010](https://doi.org/10.1093/femsre/fuu010), indexed in Pubmed: [25701044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25701044/).
24. Weaver CM. Diet, gut microbiome, and bone health. *Curr Osteoporos Rep*. 2015; 13(2): 125–130, doi: [10.1007/s11914-015-0257-0](https://doi.org/10.1007/s11914-015-0257-0), indexed in Pubmed: [25616772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616772/).
25. Xu X, Jia X, Mo L, et al. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone Res*. 2017; 5: 17046, doi: [10.1038/boneres.2017.46](https://doi.org/10.1038/boneres.2017.46), indexed in Pubmed: [28983411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983411/).
26. Zhang J, Motyl KJ, Irwin R et al. Loss of bone and Wnt10b expression in male type 1 diabetic mice is blocked by the probiotic *L. reuteri*. *Endocrinology*. 2015; EN20151308.
27. Chiang SS, Pan TM. Antiosteoporotic effects of Lactobacillus-fermented soy skim milk on bone mineral density and the microstructure of femoral bone in ovariectomized mice. *J Agric Food Chem*. 2011; 59(14): 7734–7742, doi: [10.1021/jf2013716](https://doi.org/10.1021/jf2013716), indexed in Pubmed: [21668014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21668014/).
28. Dar HY, Shukla P, Mishra PK, et al. inhibits bone loss and increases bone heterogeneity in osteoporotic mice via modulating Treg-Th17 cell balance. *Bone Rep*. 2018; 8: 46–56, doi: [10.1016/j.bonr.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.02.001), indexed in Pubmed: [29955622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29955622/).
29. Collins FL, Rios-Arce ND, Schepper JD, et al. The Potential of Probiotics as a Therapy for Osteoporosis. *Microbiol Spectr*. 2017; 5(4), doi: [10.1128/microbiolspec.BAD-0015-2016](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0015-2016), indexed in Pubmed: [28840819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28840819/).
30. Nilsson AG, Sundh D, Bäckhed 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, doi: [10.1111/joim.12805](https://doi.org/10.1111/joim.12805), indexed in Pubmed: [29926979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926979/).
31. Jansson PA, Curiać D, Ahrén IL, et al. Probiotic treatment using a mix of three Lactobacillus strains for lumbar spine bone loss in postmenopausal women: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet Rheumatology*. 2019; 1(3): e154–e162, doi: [10.1016/s2665-9913\(19\)30068-2](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(19)30068-2).
32. <http://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news%2C33209%2Ceksperci-osteoporoza-zaniedbany-problem-ktory-dotyczy-ok-3-mln-polakow.html>.
33. 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(3): 533–545, doi: [10.1007/s00198-019-05228-8](https://doi.org/10.1007/s00198-019-05228-8), indexed in Pubmed: [31758206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31758206/).