



A diabetes mellitus és a csontanyagcsere összefüggései



Szekanecz Zoltán dr.¹, Pethő Zsófia dr.¹, Harjit P. Bhattoa dr.²

Debreceni Egyetem ÁOK, ¹Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék és ²Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

Levelezési cím:

Szekanecz Zoltán dr., Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Budapest, Nagyerdei krt. 98.

E-mail: szekanecz@gmail.com

A diabetes mellitus és az osteoporosis számos ponton kapcsolódik egymással. A diabetesz minden formájában fokozódik a csonttörés rizikója. Ebben az összefoglalóban áttekintjük a szénhidrát- és a csontanyagcsere közös sejtes és molekuláris kapcsolódási pontjait. Szólunk az osteoporosis és a törések klinikai jelentőségéről. Összefoglaljuk, hogy az egyes antidiabetikumok hogyan hatnak a csontra, valamint arról, hogy az osteoporosis kezelésében alkalmazott gyógyszerek és diétás/életmódi eljárások milyen hatásokat fejtenek ki a glükózanyagcsere. Végül néhány, a közeljövőben alkalmazásra kerülő terápiás lehetőséget is bemutatunk.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, csont, osteoporosis, AGE, RAGE, DEXA, antidiabetikumok, osteoporosis-gyógyszerek

Bevezetés

A krónikus társbetegségek jelentős terhet rónak az egyénre és a társadalomra egyaránt (1). Egy skóciai, 1,7 millió személyt magába foglaló vizsgálatban az alanyok 42%-ánál jelentkezett egy vagy több betegség, és 23%-uk multimorbid volt (1). A krónikus betegségek között a diabetes mellitus és az osteoporosis, a kardiovaszkuláris és malignus kórképeket követően, kiemelt jelentőségűek. Mindkét betegség hatással van a napi élettevékenységre, az életminőségre, és ami a legfontosabb: az életkilátásokra és a túlélésre. Ezért a két kórkép kiemelt fontosságú egészségügyi probléma (1–6).

A diabetes mellitus és a csontanyagcsere összefüggéseinek számos aspektusa van. Néhány éve erről összefoglalót közöltünk a Metabolizmus hasábjain (5). Azóta számos új eredmény jelent meg, elsősorban a közös patogenezis és az újabb gyógyszerek kapcsán. Az elmúlt évek alatt világossá vált, hogy az 1-es típusú diabeteszben (T1DM) az alacsony testtömegindex (BMI) mellett alacsony csonttömeg alakul ki,

amihez az inzulin és az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) csökkent működése társul, és ez csonttörésekhez vezet (5, 7–9). A 2-es típusú diabeteszre (T2DM) viszont magas BMI és fokozott csonttömeg jellemző, ennek ellenére a gátolt csontképzés és a corticalis porozitás miatt csökkent csontterő alakul ki. Ezek, valamint a látásromlás és polyneuropathia következtében gyakoribbá váló elesések miatt T2DM-ben is fokozódik a csonttörések valószínűsége

(5, 7–10). A csont vonatkozásában a T1DM és T2DM közti különbségeket az 1. táblázat foglalja össze (5, 7, 8, 10, 11).

Ebben az összefoglalóban röviden áttekintjük a csontanyagcsere jellegzetességeit diabeteszben. Szólunk az osteoporosisról és a törésekről, valamint az antidiabetikumok csonthatásairól. Külön kitérünk a kettős kór állapot kezelési lehetőségeire. Végül, a közeljövő perspektíváit is előrevetítjük.

1. táblázat: A csontanyagcsere összehasonlítása I-es és II-es típusú diabeteszben

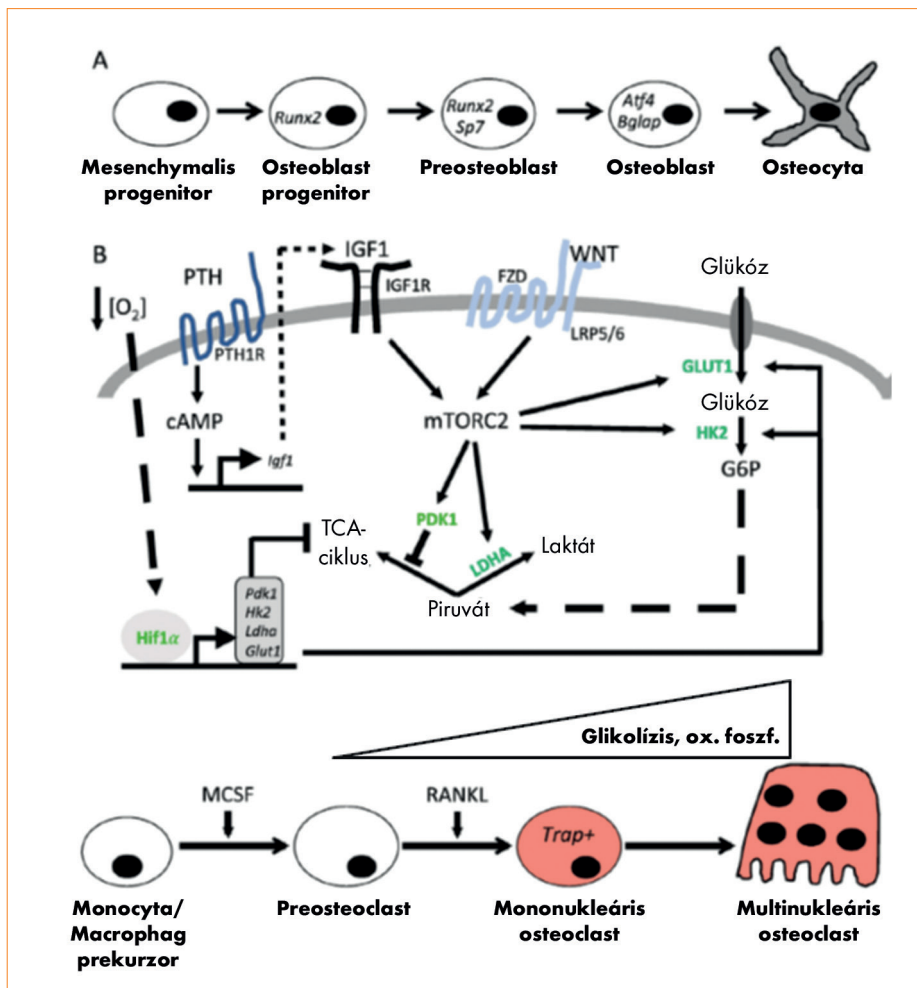
Tényező	T1DM	T2DM
Kor	↓	↑
BMI	↓	↑
BMD	↓	↑
Törési rizikó	↑	↑
Inzulinszint	↓	↑ (rezisztencia)
Vércukorszint	↑	↑
Kalciumvesztés	↑	↑
Csontképzés	↓	↓
Csontátépülés (turnover)	↓	↓
AGE/RAGE termelődése	↑	↑
Mikrovaszkuláris szövődmények	↑	↑
Elesési kockázat	↑	↑

Csontanyagcsere diabetes mellitusban

A cukorbetegségben kialakuló kóros csontanyagcsere hátterében, a teljesség igénye nélkül, a megváltozott glükózananyagcsere, az alacsony csontturnover, a fokozott extracelluláris mátrix (ECM), a proteinglikáció, a vesefunkciós zavarból adódó kóros D-vitamin-anyagcsere, a Wnt-LRP5-b-catenin tengely kóros működése, a mikrovaszkuláris keringés romlása, a látásromlás és polyneuropathia miatt fokozott elesésgyakoriság és más tényezők (kor, dohányzás, alkohol) következtében kialakuló fokozott csontvesztés áll (1. ábra) (5, 7, 1, 12).

Az osteoblastok és osteoclastok glükózananyagcsereje

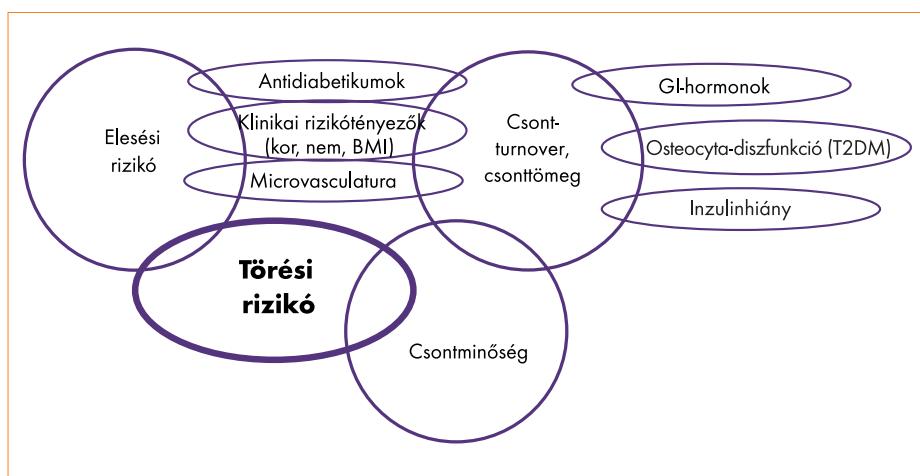
A csontsejtek glükózananyagcsereje megváltozik diabetes mellitusban (2. ábra). Az osteoblastok és osteocyták mesenchymalis progenitorokból, az osteoclastok monocyták/makrofág prekursorokból fejlődnek ki. A glükóz az osteoblastok fontos tápanyaga, és ezek a sejtek számos Glut transzportert expresszálnak. Normál glikolízis során piruvát keletkezik, és a piruvát a trikarbonsavciklusban (TCA) tovább oxidálódik, vagy laktáttá alakul, és utóbbi eltávozik a sejtől. Az osteoblastok még elegendő oxigén jelenlétében is, az aerob glikolízis révén, a glükózt döntően laktáttá alakítják át. In vitro és in vivo állatkísérletekben is kimutatták az aerob glikolízis túlsúlyát. A szöveti hypoxia a sejtben indukálja a hypoxiaindukált faktor-1a (HIF-1a) termelődését, amely több gén (pl.



2. ábra: Az osteoblastok (fent) és osteoclastok (lent) fejlődése és glükózananyagcsereje. Rövidítések és magyarázatok a szövegben (12) nyomán, módosítva

GLUT1, PDK1, HK2, LDHA) átíródásának serkentése révén gátolja a TCA-ciklust, és serkenti az anyagcsere-egyensúly további eltolódását a laktát irányába. Az IGF-1 és a Wnt-LRP5/6 aktiválódása serkenti

az mTORC2 működését, amely a PDK1, illetve LDHA-géneken keresztül szintén a TCA-ciklus gátlása és a laktáttermelés serkentése irányában hatnak. A parathormon (PTH) a receptorához (PTH1R) kötődve szintén stimulálja az IGF-1-gén transzkripcióját, amely révén közvetve a PTH is befolyásolja az mTORC2 működését. Összességében tehát az osteoblastok kifejezetten hajlamosak az aerob glikolízisre (2. ábra) (12–14). Ami az osteoclastokat illeti, ezek a többmagvú óriássejtek aktívan bontják a csontmátrixot. Az osteoclastok monocytaprekursorokból differenciálódnak makrofágkolóniastimuláló-faktor (M-CSF) és receptor activator of nuclear factor κB ligand (RANKL) hatására. A RANKL-mediált osteoclast-differenciáció és -aktiváció alatt a glikolízis, oxidatív foszforiláció (OXPHOS) és laktáttermelés is jelentősen fokozódik. Az OXPHOS stimulációja arányos az osteoclastokban levő mitokondri-



1. ábra: Az osteoporosis és a csonttörés rizikótényezői diabetes mellitusban

umok számával és méretével, azaz a mitokondriális légzés aktivitásával. A glükóz az érett osteoclastok fontos tápanyaga is. Ez, és nem a zsírsavak vagy ketontestek képezik a fő energiaforrást a csontreszorpció során. Összességében, amíg az osteoclastogenesis elsődlegesen a mitokondriális OXPHOS fokozódásával jár együtt, az érett osteoclastok csontbontó működése főleg az aerob glikolízist igényli (2. ábra) (12, 14, 15).

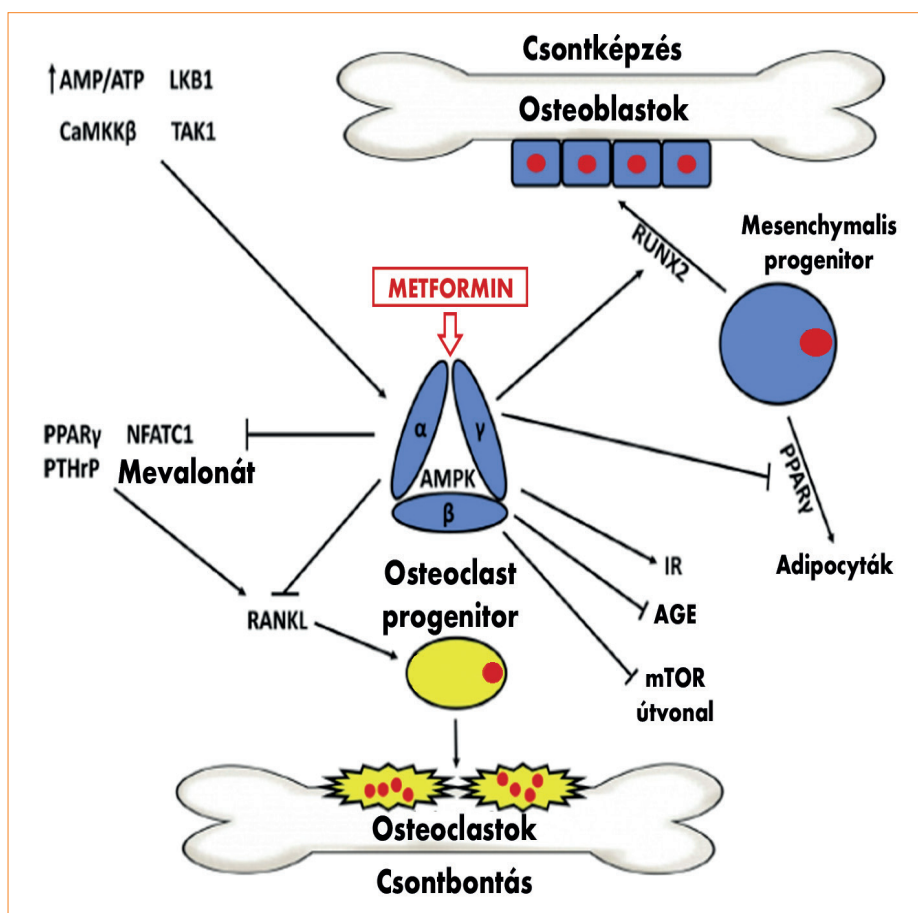
Az említett sejtszintű anyagcsere-változásoknak fontos klinikai relevanciája van. Korábban a diabetesz csontvázrendszerre gyakorolt káros hatásait elsősorban az osteoblastoknak és a csontbontásnak tudták be, de később kiderült, hogy az osteoclastok szerepe is fontos. Az osteoclastok nagyobb számát és a csontreszorpció fokozódását több diabeteszes állatmodellben kimutatták. Utóbbiban valószínűleg nem a hyperglykaemia direkt csonthatása áll a háttérben, mivel in vitro a glükóz gátolja az osteoclast-differenciációt. Ezért a diabeteszhez társuló fokozott osteoclas-

togenesis inkább a hypoxia okozta acidozis csontvelői hatásainak köszönhető. Később lesz szó a glikációs végtermékek (AGE) szerepéről. Itt csak annyit, hogy az AGE-függő RAGE-aktiváció stimulálja a reaktív oxigéngyökök (ROS) termelődését, és utóbbi serkenti a RANKL-dependens osteoclastogenesisist. A ROS emellett gátolja a csontképzést is az osteoblast-differenciálódás gátlása és az apoptózis fokozása révén. A pontos hátteret azonban még tisztázni kell, mert nem pontosan tudjuk, hogy in vivo, diabeteszes betegekben ezek a folyamatok hogyan zajlanak. Fontos még az inzulin csontsejtekre gyakorolt hatásának megértése is. Az osteoblastok expresszálnak inzulinreceptort, de az egyelőre ellentmondásos, hogy az inzulin fokozza-e az osteoblastok glükózfelvételét. Másrészt az osteoblastokban inzulinreceptor szignálátvitel-deficiencia és inzulinrezisztencia mutatható ki T2DM-ben. T1DM-ben pedig az alacsony inzulintermelés mellett az IGF-1 termelése is alacsony, emberben is. Mint láttuk

(2. ábra) az IGF-1 a receptorán keresztül stimulálja az osteoblast-differenciációt, a mátrixtermelést és a csontmineralizációt. A T1DM-ben észlelt IGF-1-deficiencia tehát hozzájárulhat a csökkent csontképzéshez (2. ábra) (10, 12).

Fehérjeglikáció

A fehérjeglikáció, az AGE-termékek képződése nemcsak diabeteszben, hanem egyéb állapotokban (pl. köszvény, gyulladásos betegségek stb.) is fontos patogenetikai jelentőségű (16, 17). Diabeteszben a hyperglykaemia, az idős-kor, a gyulladás, a vesefunkciós zavar, a magas zsírtartalmú táplálkozás, az alkohol, a dohányzás, a cukrozott üdítőitalok (fruktóz) és az étkezési késztermékek következtében különböző mechanizmusok révén AGE-termékek keletkeznek, és ezek receptoraikon (RAGE) keresztül, többek között, a csontmátrixra és a csontanyagcsere is hatnak. Cukorbetegségben legalább háromféle útvonalon keletkeznek AGE-termékek: a Maillard-reakció révén, a poliolútvonalon és a lipid-peroxidáció során. A redukáló cukrok (glükóz, fruktóz, gliceril-aldehid) és a reaktív dikarbonil-vegyületek mint a lipid-peroxidáció termékei a fehérjék aminocsoportjával kapcsolatba lépve vezetnek AGE-termékekhez. A dikarbonil-vegyületek lipididációs végtermékek (ALE) létrejöttében is részt vesznek (18). A RAGE az immunglobulinokhoz hasonló transzmembrán fehérje, amely leukocytákon, endothelsejteken, fibroblastokon, simaizomsejteken, osteoblastokon és osteoclastokon is kifejeződik. Az AGE-termékek kívül több más fehérje, így az S100B és HMGB1 fehérjék, az amiloidkomponensek, bakteriális endotoxin és lipoprotein-A is kötődhet a receptorhoz, és stimulálja a RAGE-szignálátvitelt a sejtben. A membránhoz kötött RAGE-t mátrix metalloproteináz (MMP) és ADAM-proteáz (ADAM10) enzimek lehasítják a sejt felszínéről, szolubilis RAGE (sRAGE) keletkezik, amely detektálható a vérben. Az AGE kötődése a RAGE-hez stimulálja a ROS-termelést, a PI3K/Akt, PKC/MAPK, JAK/STAT szignálút vonalakat, a caspase-3-rendszert és számos proinflammatorikus, szöveti károsodáshoz vezető folyamatot is. A csont tekintetében az AGE/



3. ábra: A metformin csonthatásai → serkentés, — gátlás.

Rövidítések és magyarázatok a szövegben (27) nyomán, módosítva

RAGE-kapcsolódás kezdetben serkenti az osteoblastok növekedését és érését, de később már inkább az apoptotikus sejthalált fokozza. Emellett csökken a myeloid őssejtek csontsejtirányú differenciációja, az osteoblastok alkalikus foszfatáz és osteocalcin expressziója, a mátrix mineralizációja, miközben fokozódik az osteoclastok RANKL-expressziója és a csontbontás. Az AGE/RAGE-kölcsönhatásnak a diabetes és az osteoporosis mellett az ateroszklerózis, mikrovaszkuláris eltérések, neuropathiák kialakulásában is komoly szerepe van. Emellett az AGE nemcsak a RAGE-hez kötődik, hanem kollagén-kereszt-kötéseket hoz létre, ezáltal blokkolja a mátrixanyagcserét, és ennek is szerepe van a kötőszöveti és csontthatásokban (18, 19).

Egyéb molekuláris mechanizmusok

Az osteoprotegerin (OPG) a RANKL csapda-receptora, amely a fokozott csontreszorpció

során mintegy ellenregulációként termelődik, és blokkolja a RANK-RANKL-kapcsolódást. Fokozott OPG-termelődés mutatható ki osteoporosisban és diabetes mellitusban is. Az OPG jelentőségét az is adja, hogy önmagában is fokozza a diabétesz társbetegségeként egyébként is jelentkező ateroszklerózist (20, 21).

A homociszteinről jól tudjuk, hogy az ateroszklerózis és a kardiovaszkuláris betegségek egyik rizikófaktora (22). Ugyancsak emelkedett homociszteinszintet észlelünk diabetes mellitusban is (23). A cukorbetegségben fokozottan termelődő homocisztein serkenti az oxidatív stresszt és a ROS-termelést, az osteoblastok apoptosist, és ezáltal csökkenti a csontképződést. A homocisztein az osteoblast lizil-oxidáz-gátlása révén a normál, enzimátikus kollagén-kereszt-kötések termelését csökkenti, miközben a korábban már említett, nem enzimátikus AGE-termelést és az AGE-kollagén-kereszt-kötések kialakulását stimulálja. Mindezek révén a csonttömeg alacsony, a csontmátrix szerkezete kóros lesz (19).

Osteoporosis és csonttörések diabetes mellitusban

Mint láttuk, T1DM-ben alacsony, T2DM-ben magas csonttömeg alakul ki, de mindkét típusban fokozódik a csonttörési rizikó (5, 7, 8, 10, 24). A törés általános rizikófaktorai között megemlítendő az emelkedett FRAX és az elesések, míg a betegség-specifikus tényezők közül kiemelendő az 5 évnél hosszabb diabétesz-betegségtartam, a 7% feletti HbA_{1c}, a mikrovaszkuláris szövődmények (neuropathia, retinopathia, nephropathia) és egyes antidiabetikus gyógyszerek (lásd később) (5, 25). T1DM-ben a különböző törések relatív rizikója (RR) 2-7-szeres, ezen belül a csípőtáji töréseké 4-7-szeres. T2DM-ben a törési rizikó összességében 1,8-4-szeres, a csípőtáji töréseké 1,4-1,8-szeres, a csigolyatöréseké 1,1-4,7-szeres (24, 26). Minden T1DM- és T2DM-betegben rendszeresen fel kell mérni az osteoporosis meglétét és a törési rizikót (9). Ehhez javasolt anamnesztikusan az eleséseket és

2. táblázat: Az antidiabetikumok csontthatásai

Beavatkozás	Csonthatás	Biztonságok a csont szempontjából?
Gyógyszeres kezelés		
α -glükózidáz-gátlók	<ul style="list-style-type: none"> nem ismert (a hypoglykaemiás és incretin stimulálása miatt valószínűleg előnyök lehetnek) 	valószínűleg igen
Szulfanilureák	<ul style="list-style-type: none"> megőrzik és megtartják az osteoblast-funkciót a fokozott hypoglykaemia-hajlam miatt fokozhatják a törési rizikót 	nem valószínű
Biguanidok	<ul style="list-style-type: none"> megtartják a csontszerkezetet emelik az osteocalcin- és az alkalikusfoszfatáz-szintet 	igen
Meglitinidek	<ul style="list-style-type: none"> kevés információ a repaglinid embriókban nem gátolja a csontképzést 	valószínűleg igen
Tiazolidindionok (glitazonok)	<ul style="list-style-type: none"> gátolják a csontképzést emelik a vér sclerostinszintjét fokozzák az osteocytá apoptosist 	nem
GLP-1-receptor-antagonisták	<ul style="list-style-type: none"> emelik a szöveti α1-kollagén, az alkalikus foszfatáz, a Runx2 és az osteocalcin szintjét 	igen
DPP-4-gátlók	<ul style="list-style-type: none"> a saxagliptin gátolja az osteoblast-proliferációt 	egyes szerek igen, mások nem
SGLT2-gátlók	<ul style="list-style-type: none"> fokozzák a vizelet-kalciumürítést a canagliflozin fokozza a törési rizikót az empagliflozin nem fokozza a törési rizikót 	nem
Inzulin	<ul style="list-style-type: none"> ellentmondásos 	nem

a hypoglykaemiás eseményeket feltárni, emellett DEXA és háti-ágyéki gerincrontgenfelvétel (törések) szükséges (9, 24).

Az antidiabetikus gyógyszerek és a diéta csonthatásai

Az antidiabetikumokat sorba véve (2. táblázat), a legtöbb adatunk a biguanidokról, ezen belül a metforminról van. A metformin az AMP-aktivált kináz (AMPK) stimulátora. Ezen keresztül serkenti a Runx2-, és gátolja a PPARg-függő útvonalakat. Ezáltal a mesenchymális progenitor sejt osteoblast, és

nem zsírsejt irányában differenciálódik. Fokozza az osteocalcin és csontspecifikus alkalikus-foszfátáz-szintet. A RANKL és a PPARg gátlása révén gátolja az osteoclastok kifejlődését a progenitorokból. Emellett több említett, a csontbontás irányába mutató folyamatot (pl. AGE, mTOR, PPARg, PTHrP) gátol. A metformin ugyancsak serkenti az inzulinreceptor-expressziót (3. ábra) (5, 27, 28).

Az α -glükózidáz-gátlók (pl. akarbóz, miglitol) csontra gyakorolt hatásai kevésbé ismertek. Mivel csökkentik a vércukorszintet, és inkretinstimuláló hatásuk van,

hipotetikusan nem ártalmasak a csontra (28–30).

A szulfanilureák stimulálják és megőrzik az osteoblastok integritását és funkcióit. Emiatt biztonságosak. Mivel erős hypoglykaemizáló hatásúak, vigyázni kell, mert a túlzott hypoglykaemia fokozhatja az eséseket és a töréseket (5, 28–30).

A meglitinidek (pl. repaglinid, nateglinid, mitiglinid) valószínűleg nem károsítják a csontképződést, ezért biztonságosnak mondhatók (28, 29).

A tiazolidindionok (glitazonok, PPARg-aktivátorok; pl. pioglitazon, rosiglitazon)

3. táblázat: Az osteoporosis gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelése diabetesben

Beavatkozás	Csonthatás	Hatás a diabéteszre
Gyógyszeres kezelés		
Antireszorptív szerek		
Biszfosfonátok	Gátolják az osteoclast aktivitását	Csökkentik a diabétesz rizikóját
Anti-RANKL (denosumab)	Gátolja az osteoclast fejlődését és differenciálódását	Javítja az inzulinérzékenységet és a glükózyanyagcserét
Ösztrogének	Gátolják az osteoclast differenciálódását és a sclerostint	Fokozzák a diabéteszrizikót
Szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok	Gátolják az osteoclast differenciálódását és a sclerostint	Neutrális
Kalcitonin	Csökkenti a csontreszorpciót	Nem ismert
Kalcium	Javítja a csontstátuszt	Neutrális
Anabolikus (csontépítő) szerek		
Parathormon analógok	Osteoblast-stimuláció, osteoidképződés, BMD-emelés, de fokozza a reszorpciót is	Ellentmondásos. Fokozza a hyperglykaemiát, csökkenti az inzulinérzékenységet
Androgének	Fokozza a BMD-t gyermekkori osteoporosisban	Kis dózisban gátolja, nagy dózisban serkenti az inzulinérzékenységet
Antisclerostin antitest (romosozumab)	Gátolja a sclerostint, javítja az osteoblast-funkciót a Wnt/ β -catenin tengelyen keresztül	Nem ismert
Nem gyógyszeres eljárások		
Napsütés	Az UV-fény szerepe a D ₃ -vitamin-termelésben	Csökkenti a HbA _{1c} -t és az éhomi vércukorszintet
Magas fehérjetartalmú diéta	Megfelelő aminosav-ellátás a csontmátrix-fehérjékhez, fenntartja a BMD-t	neutrális
Magas zöldség- és gyümölcsstartalmú diéta	Antioxidáns hatások	Csökkenti a diabéteszrizikót
Mozgásterápia, torna	Fokozza a csontképződést	Javítja a glikémiás kontrollt
D-vitamin	Kalciummobilizáció révén javítja a csontstátuszt	Csökkenti a HbA _{1c} -t és az éhomi vércukorszintet
Kalciumdús diéta	Javítja a csontstátuszt	Neutrális
Ásványi anyagok (kálium, magnézium)	Fenntartják a BMD-t	A magnézium késlelteti a diabétesz kialakulását

gátolják a csontképződést, serkentik az osteoblast és osteoblast- és osteocytapoptosist, fokozzák a Wnt-rendszert gátló sclerostin termelődését. Emellett e szerek serkentik az osteoclast érését és a csontbontást is. A PPAR γ káros csonthatásairól a metformin kapcsán is volt szó (3. ábra) (5, 28, 31).

A glükagonszerű peptid-1- (GLP-1-) receptor-antagonisták (GLP-1-RA) (pl. exenatid, liraglutid, dulaglutid, albiglutid stb.) számos csonthatással rendelkeznek. Bár a BMD-t nem növelik, a csonttömeget és a csonterőt igen. Jótékony hatásúak a csont mikroarchitektúrára, a vérkeringésre, a kollagénszintézisre, miközben gátolják a csontreszorpciót. A molekuláris hatások közül kiemelendő, hogy fokozzák az α 1-kollagén, a csontspecifikus alkalikus foszfatáz, a Runx2 és osteocalcin szöveti koncentrációját (28, 32).

A dipeptidil-peptidáz-4- (DPP-4) gátlók (pl. sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin) többsége neutrális a csontra. A saxagliptin esetében közölték, hogy valószínűleg gátolja az osteoblast-proliferációt. További adatok szükségesek a DPP-4-gátlók csontbiztonságosságára vonatkozóan (5, 28, 29).

A nátrium-glükóz-kotranszporter-2- (SGLT2-) gátlók (pl. dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin) csonthatásai kapcsán az utóbbi időben több, helyenként ellentmondásos eredmény született. Úgy tűnik, a csonthatások tekintetében a csoporton belül különbségek lehetnek. A dapagliflozin és canagliflozin esetében fokozott törési rizikót észleltek, amit az empagliflozin kapcsán nem igazoltak. Az említett SGLT2-gátlók fokozzák a vizelet-kalciumürítést, fogyást okoznak, és az alacsony BMD esetleg fokozott törékenységgel jár, csökkentik az aromatazaktivitást (nemi hormonok!), emelik a szérumfoszfátszintet, és következményesen szekunder hyperparathyreosist okoznak. Mindezek hatására a két molekula esetében kis behatásra bekövetkező töréseket észleltek. Ezek miatt az FDA 2015-ben figyelmeztetést is kiadott: az SGLT2-gátlók rendelése előtt a csonttörési rizikót fel kell mérni (28, 33–35).

Végül, az inzulin hatása is kissé ellentmondásos. Nyilvánvaló, hogy az inzulin kedvezően befolyásolja a szénhidrátház tartást. Az esetleges hypoglykaemia miatt

azonban az elesések száma megnőhet. Inzulinnal általában a súlyosabb, rosszabb glikémiás kontrollt mutató betegeket kezelik, akikben a csontstátusz is rosszabb lehet. Ezek miatt az inzulin a csont szempontjából nem biztos, hogy biztonságos (5, 28, 36).

Ezek alapján a biguanidok és a GLP-1-RA csonthatásai kifejezetten kedvezőek. Valószínűleg az α -glükózidáz-gátlók és a meg-litinidek is biztonságosak. A DPP-4- és az SGLT2-gátlók között vannak készítmények, amelyek ártalmatlanok lehetnek, mások biztonságosak. A szulfanilureák, tiazolidin-dionok és az inzulin valószínűleg szintén kedvezőtlen csonthatásokat mutathatnak (2. táblázat) (5, 28–30, 33).

A diabetes mellitus és a társuló osteoporosis közös kezelési lehetőségei

Az osteoporosis kezelésére alkalmazott gyógyszereknek és nem gyógyszeres kezelési eljárásoknak lehetnek a diabéteszre gyakorolt hatásai (3. táblázat) (28). A gyógyszerek közül mind a csont-, mind a szénhidrát-anyagcsere-re kedvező hatásuk lehet a biszfoszfonátoknak és az anti-RANKL-antitest denosumabnak. Az anti-reszorptív szerek közül az ösztrogének fokozzák a diabétesz rizikóját. A kalcium és a szelektív ösztrogénmodulátorok (SERM) nem fejtenek ki specifikus hatást a diabéteszre. Az anabolikumok közül a parathormon-analógok (pl. teriparatid) nagyon erős csontépítő hatást fejtenek ki, de hyperglykaemiát és inzulinrezisztenciát indukálhatnak. Az androgének csak nagy adagban javítják az inzulinérzékenységet, ebben a dózisban azonban mellékhatásai lehetnek. A diétás és életmódi tényezők közül a napfénynek, a D-vitaminnak, a mozgásterápiának, a zöldségben és gyümölcsben gazdag diétának és a magnéziumnak a glükózanyagcsere-re is kedvező hatásai vannak. A magas fehérjeteralmú, illetve a kalciumban gazdag diétának a diabéteszre nincs lényeges hatása (3. táblázat) (28, 37–40).

Mindezek alapján, a gyógyszeres és diétás/életmódi beavatkozásokat is figyelembe véve a diabetes mellitusban szenvedő nőkben és férfiakban fel kell mérni az osteoporosis és a törések meglétét. Korábbi törés esetén DEXA-vizsgálat szükséges, illetve törésmegelőző gyógyszeres

kezelést kell alkalmazni amellett, hogy az antidiabetikumokat a csontstátusznak megfelelően kell kiválasztani. Amennyiben nem volt törés, de megvannak az osteoporosis rizikótényezői, szintén DEXA-vizsgálat szükséges. Ha a T-score > -2,5, nem szükséges kezelés, hanem 1-2 évente a DEXA-vizsgálatot ismételni javasolt. Amennyiben a T-score -2 és -2,5 között van, a FRAX meghatározása szükséges. Ezt követően, ugyanúgy, mint -2,5 alatti T-score esetén, szintén osteoporosis-kezelés szükséges. Az elveknek megfelelően, legalább napi 1000-1200 mg kalcium és 2000 NE D-vitamin bevitele javasolt. Az osteoporosis elleni gyógyszerek közül a biszfoszfonátok és a denosumab emelendő ki. A diabétesz szempontjából semleges SERM is adható. A hormonpótló kezelés és a parathormon-analógok kedvezőtlen hatással bírhatnak a szénhidrát-anyagcsere-re így, bár ezek is alkalmazhatók, adásuk mellett szorosabb diabéteszkontroll szükséges. Az antidiabetikumok közül a csont szempontjából előnyös hatású vagy neutrális metformin, DPP-4-gátlók vagy GLP-1-RA szerek előnyösebbek. Az SGLT2-gátlókat óvatossággal javasolt alkalmazni. Az inzulin és a szulfanilureák esetében fokozódhat az elesések rizikója, ezért fokozott figyelem szükséges. A diéta, mozgás elveit a fenti-ekben már részleteztük (5, 28, 33).

A közeljövő perspektívája

A diabéteszt és osteoporosist tehát holisztikusan kell szemlélni és kezelni. A jelenlegi gyógyszerek mellett néhány egyelőre kísérletes próbálkozásról is szólunk.

Mivel az AGE/RAGE nagyon fontos kapocs a diabéteszhez társuló csontanyagcsere-zavar tekintetében, számos specifikus gátlószert fejlesztenek. Közülük megemlíthendők a kis molekulatömegű, szintetikus RAGE-antagonisták, az anti-RAGE-antitestek (biológiai terápia), a rekombináns, szolubilis RAGE, amelyek gátolják az AGE-RAGE-kapcsolódást. A RAGE konstans és variábilis régiói ellen aptamerterveztek. Emellett a RAGE-t gátló silencing RNS-t (siRNA) is terveztek, amit nanorészecskéhez kötve lehet alkalmazni a RAGE-expresszió csökkentésére (18).

Az oxytocin hormonális hatásai ismertek. Kiderült, hogy ennek a hormonnak

mind a diabétesz, mind a csont szempontjából jelentősége van. Az oxytocin a májban javítja az inzulinérzékenységet és a glükózfelvételt. A pancreasban serkenti az inzulinelválasztást, és feltételezik azt is, hogy stimulálja a β -sejtek regenerációját. A zsírszövetben pedig serkenti a lipolízist és a zsírsavak β -oxidációját. Az

adipokinek termelését antiatherogén és antidiabetogén irányba tolja, mert emeli az adiponectin-, és csökkenti a leptintermelést (41). Ami a csontanyagcserét illeti, az oxytocin mind az osteoblast, mind az osteoclast-proliferációt serkenti. Összességében azonban a csontreszorpciót gátolja (41).

Köszönetnyilvánítás

A munka a K105073 jelzésű OTKA/NKFIH pályázat (H. P. B. és Sz. Z.); az Európai Unió Szociális Alap TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 „Nemzeti Kiválóság Program” (Sz. Z.); valamint az Európai Unió GINOP-2.3.2-15-2016-00015 (Sz. Z.) támogatásával készült.

Irodalom

- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380(9836): 37–43.
- Radner H, Yoshida K, Smolen JS, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(4): 252–6.
- Schwartz AV. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int* 2003; 73(6): 515–9.
- Wilkinson E, Waqar M, Sinclair A, Randhawa G. Meeting the Challenge of Diabetes in Ageing and Diverse Populations: A Review of the Literature from the UK. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 8030627.
- Szekanecz Z, Bhattoa HP. Csontanyagcsere diabetes mellitusban. *Metabolizmus* 2016; 14: 110–4.
- Bhattoa HP, Onyeka U, Kalina E, et al. Bone metabolism and the 10-year probability of hip fracture and a major osteoporotic fracture using the country-specific FRAX algorithm in men over 50 years of age with type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Clin Rheumatol* 2013; 32(8): 1161–7.
- Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(4): 208–19.
- Hariri AF, Almatrafi MN, Zamka AB, et al. Relationship between Body Mass Index and T-Scores of Bone Mineral Density in the Hip and Spine Regions among Older Adults with Diabetes: A Retrospective Review. *J Obes* 2019; 2019: 9827403.
- Pethő Z, Kulcsár-Jakab É, Ugo O, et al. Az országspecifikus FRAX-algoritmus által meghatározott 10 éves csípő- és major osteoporoticus törések valószínűségének vizsgálata 2-es típusú diabéteses férfiak csoportjában. *LAM Kid* 2014; 4: 155–161.
- Hygum K, Starup-Linde J, Langdahl BL. Diabetes and bone. *Osteoporos Sarcopenia* 2019; 5(2): 29–37.
- Valkusz Z. Diabetes és osteoporosis. *Orv Hetil.* 2011; 152(29): 1161–6.
- Karner CM, Long F. Glucose metabolism in bone. *Bone* 2018; 115: 2–7.
- Zoidis E, Ghirlanda-Keller C, Schmid C. Stimulation of glucose transport in osteoblastic cells by parathyroid hormone and insulin-like growth factor I. *Mol Cell Biochem* 2011; 348(1–2): 33–42.
- Esen E, Long F. Aerobic glycolysis in osteoblasts. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12(4): 433–8.
- Lemma S, Sboarina M, Porporato PE, et al. Energy metabolism in osteoclast formation and activity. *Int J Biochem Cell Biol* 2016; 79: 168–80.
- Soós B, Szamosi Sz, Benkő Sz, et al. Újdonságok köszvényben: pathogenezis, társbetegségek, diagnosztika és terápia. *Orv Hetil* 2018; 159: 1625–36.
- Szekanecz Z. Környezeti és életmódi tényezők szerepe rheumatoid arthritisben. *Magyar Reumatol* 2019; 60: 4–15.
- Asadipooya K, Uy EM. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. *J Endocr Soc* 2019; 3(10): 1799–818.
- Kanazawa I, Sugimoto T. Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility. *Intern Med* 2018; 57(19): 2773–85.
- Duan CC, Ma C, Tang HQ. Increased Circulating Osteoprotegerin Levels in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis Based on Observational Studies. *Immunol Invest* 2020: 1–12.
- Anand DV, Lahiri A, Lim E, et al. The relationship between plasma osteoprotegerin levels and coronary artery calcification in uncomplicated type 2 diabetic subjects. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(9): 1850–7.
- Szamosi S, Csiki Z, Szomjak E, et al. Plasma homocysteine levels, the prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and macrovascular disorders in systemic sclerosis: risk factors for accelerated macrovascular damage? *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36(2–3): 145–9.
- Yilmaz M, Ozkan M, Demircin M et al. Increments in circulating homocysteine before and after coronary artery bypass surgery in diabetic and non-diabetic patients. *Hematology* 2004; 9(2): 87–90.
- Starup-Linde J, Hygum K, Harslof T, Langdahl B. Type 1 Diabetes and Bone Fragility: Links and Risks. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 2019; 12: 2539–47.
- Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int* 2018; 29(12): 2585–96.
- Valderrabano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. *Clin Diabetes Endocrinol* 2018; 4: 9.
- Bahrambeigi S, Yousefi B, Rahimi M, Shafiei-Irannejad V. Metformin; an old antidiabetic drug with new potentials in bone disorders. *Biomed Pharmacother.* 2019; 109: 1593–601.
- Mohsin S, Baniyas MM, AlDarmaki RS, Tekes K, Kalasz H, Adeghate EA. An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19(9): 937–48.
- Kalaitzoglou E, Fowlkes JL, Popescu I, Thrailkill KM. Diabetes pharmacotherapy and effects on the musculoskeletal system. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35(2): e3100.
- Choi HJ, Park C, Lee YK, Ha YC et al. Risk of fractures and diabetes medications: a nationwide cohort study. *Osteoporos Int* 2016; 27(9): 2709–15.
- Mannucci E, Dicembrini I. Drugs for type 2 diabetes: role in the regulation of bone metabolism. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015; 12(2): 130–4.
- Mabilleau G, Pereira M, Chenu C. Novel skeletal effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *J Endocrinol* 2018; 236(1): R29–R42.
- Jackuliak P, Kuzma M, Payer J. Effect of antidiabetic treatment on bone. *Physiol Res* 2019; 68(Suppl 2): S107–S20.
- Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85(4): 962–71.
- Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 157–66.
- Ruppert K, Cauley J, Lian Y et al. The effect of insulin on bone mineral density among women with type 2 diabetes: a SWAN Pharmacoepidemiology study. *Osteoporos Int* 2018; 29(2): 347–54.
- Touliis KA, Nirantharakumar K, Ryan R et al. Bisphosphonates and glucose homeostasis: a population-based, retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(5): 1933–40.
- Lasco A, Morabito N, Basile G et al. Denosumab Inhibition of RANKL and Insulin Resistance in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2016; 98(2): 123–8.

A teljes irodalomjegyzék megtalálható a szerkesztőségben, illetve a www.mozgasszervitovabbkepz.hu weboldalon.