

A DIABETES MELLITUS ÉS A CSONTANYAGCSERE ÖSSZEFÜGGÉSEI

A DIABETES MELLITUS ÉS AZ OSTEOPOROSIS SZÁMOS PONTON KAPCSOLÓDIK EGYMÁSSAL. A DIABÉTESZ MINDEN FORMÁJÁBAN FOKOZÓDIK A CSONTTÖRÉS RIZIKÓJA. EBBEN AZ ÖSSZEFOGLALÓBAN ÁTTEKINTJÜK A SZÉNHYDRÁT- 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 GLÜKÓZANYAGCSERÉRE. VÉGÜL NÉHÁNY, A KÖZELJÖVŐBEN ALKALMAZÁSRA KERÜLŐ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGET IS BEMUTATUNK.

KULCSSZAVAK: DIABETES MELLITUS, CSONT, OSTEOPOROSIS, AGE, RAGE, DEXA, ANTIDIABETIKUMOK, OSTEOPOROSIS-GYÓGYSZEREK

RELATIONSHIP BETWEEN DIABETES MELLITUS AND BONE METABOLISM. DIABETES MELLITUS AND OSTEOPOROSIS ARE LINKED TO EACH OTHER. THE RISK OF FRACTURES IS INCREASED IN ALL FORMS OF DIABETES. IN THIS SUMMARY, WE REVIEW THE COMMON CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS THAT LINK GLUCOSE AND BONE METABOLISM. WE DISCUSS THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF OSTEOPOROSIS AND FRACTURES. WE SUMMARIZE THE EFFECTS OF ANTIDIABETIC DRUGS ON BONE AND THE EFFECTS OF ANTIPOROTIC DRUGS, AS WELL AS DIET/LIFESTYLE MODIFICATIONS ON GLUCOSE METABOLISM. FINALLY, WE PRESENT SOME THERAPEUTIC OPTIONS THAT WILL BE USED IN THE NEAR FUTURE.

KEYWORDS: DIABETES MELLITUS, BONE, OSTEOPOROSIS, AGE, RAGE, DXA, ANTIDIABETIC DRUGS, OSTEOPOROSIS DRUGS

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 össze-

foglalót 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 diabéteszben (T1DM) az alacsony testtömeg-index (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 diabéteszre (T2DM) viszont magas BMI és fokozott csonttömeg a jellemző, ennek ellenére a gátolt csontképzés és a corticalis porozitás miatt csökkent csonterő 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 diabéteszben. Szólunk az osteoporosisról és a törésekről, valamint az antidiabetikumok csonthatásairól. Külön kitérünk a kettős kóralapot kezelési lehetőségeire. Végül, a közeljövő perspektíváit is előrevetítjük.

CSONTANYAGCSERE DIABETES MELLITUSBAN

A cukorbetegségben kialakuló kóros csontanyagcsere hátterében, a teljesség igénye nélkül, a megváltozott glükózyanyagcsere, az alacsony csontturnover, a fokozott extracelluláris mátrix

(ECM), proteinglikáció, a vesefunkciós zavarból adódó kóros D-vitamin-anyagcsere, a Wnt-LRP5- β -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).

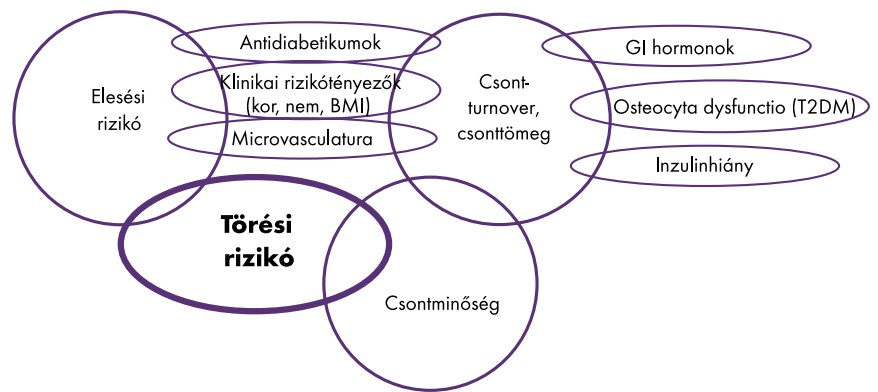
AZ OSTEOLASTOK ÉS OSTEOCLASTOK GLÜKÓZANYAGCSERÉJE

A csontsejtek glükózzanyagcséréje megváltozik diabetes mellitusban (2. ábra). Az osteoblastok és osteocyták mesenchymalis progenitorokból, az osteoclastok monocyta/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 sejtéből. 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-1 α (HIF1 α) termelését, amely több gén (pl. 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 makrofágkolóniaszimuláló-faktor (M-CSF) és receptor activator of nuclear factor κ B ligand

1. TÁBLÁZAT: A CSONTANYAGCSERE ÖSSZEHAJONLÍTÁSA I. ÉS II. TÍPUSÚ DIABÉTESZBEN

TÉNYEZŐ	T1DM	T2DM
KOR	↓	↑
BMI	↓	↑
BMD	↓	↑
TÖRÉSI RIZIKÓ	↑	↑
INZULINSZINT	↓	↑ (REZISZTENCIA)
VÉRCUKORSZINT	↑	↑
KALCIUMVESZTÉS	↑	↑
CSONTKÉPZÉS	↓	↓
CSONTÁTÉPÜLÉS (TURNOVER)	↓	↓
AGE/RAGE TERMELŐDÉSE	↑	↑
MIKROVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEK	↑	↑
ELESÉSI KOCKÁZAT	↑	↑

1. ÁBRA: AZ OSTEOPOROSIS ÉS A CSONTTÖRÉS RIZIKÓTÉNYEZŐI DIABÉTES MELLITUSBAN



(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 mitokondriumok 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

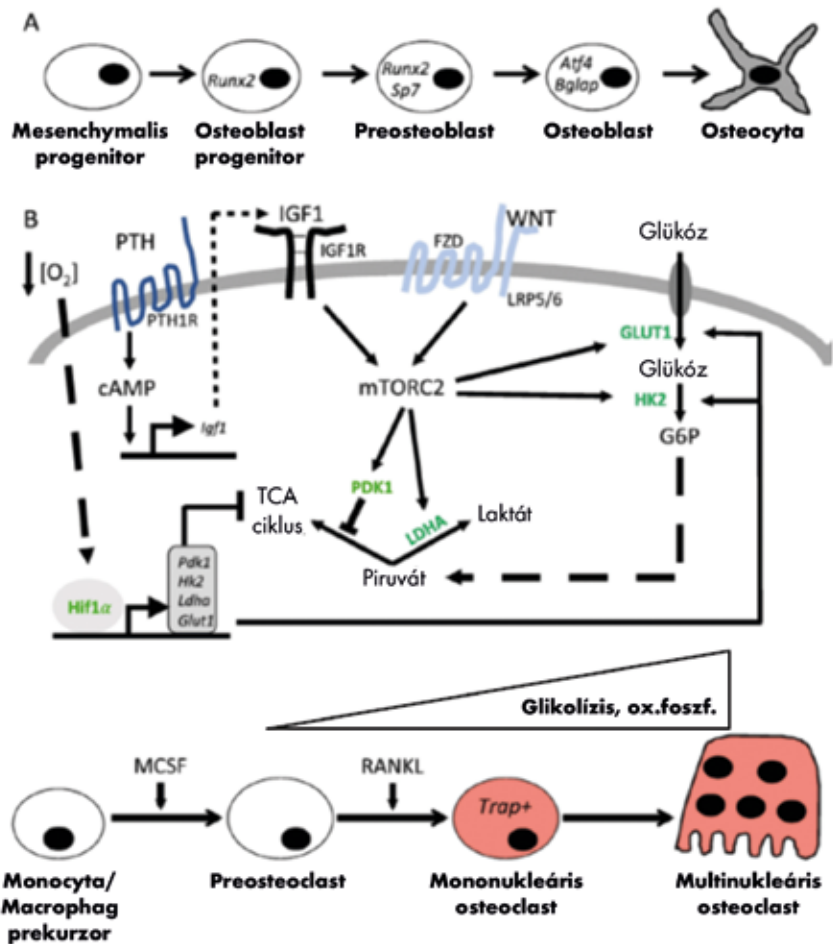
is fontos. Az osteoclastok nagyobb számát és a csontreszorpció fokozódását több diabeteszes állatmodellben kimutatták. Utóbbiban valószínűleg nem a hyperglykaemia direkt csonthatása áll a háttérben, mivel in vitro a glükóz gátolja az osteoclast-differenciációt. Ezért a diabeteszhez társuló fokozott osteoclastogenesis inkább a hypoxia okozta acidózis 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) termelését és utóbbi serkenti a RANKL-dependens osteoclastogenesisist. A ROS emellett gátolja a csontképzést is az osteoblast-differenciálódás gátlása és az apoptosis 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 osteo-

blastok 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 fehérjeqlikáció, az AGE-termékek képződése nemcsak diabéteszben, hanem egyéb állapotokban (pl. köszvény, gyulladásos betegségek stb.) is fontos patogenetikai jelentőségű (16, 17). Diabéteszben a hyperglykaemia, az időskor, a gyulladás, a vese-funkciós 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 csontanyagcserére is hatnak. Cukorbetegségben legalább háromféle útvonalon keletkeznek AGE-termékek: a Maillard-reakció révén, a poliol útvonalon és a lipid-peroxidáció során. A redukáló cukrok (glükóz, fruktóz, gliceril-aldehid) és a reaktív dikarbonil-vegyületek mint a lipid-peroxidáció termékei a fehérjék aminos csoportjával kapcsolatba lépve vezetnek AGE-termékekhez. A dikarbonil-vegyületek lipodidációs végtermékek (ALE) létrejöttében is részt vesznek (18). A RAGE az immunoglobulinokhoz hasonló transzmembrán fehérje, amely leukocytákon, endothelsejteken, fibroblastokon, simaizomsejteken, osteoblastokon és osteoclastokon is kifejeződik. Az AGE-termékeken kívül több más fehérje, így az S100B és HMGB1-fehérjék, az amyloidkomponensek, bakteriális endotoxin és lipoprotein-A is kötődhet a receptorhoz és stimulálja a RAGE-szignálátvitelt a sejtben. A membránhoz kötött RAGE-t mátrix metal-

2. ÁBRA: AZ OSTEOLASTOK (FENT) ÉS OSTEOLASTOK (LENT) FEJLŐDÉSE ÉS GLÜKÓZANYAGCSERÉJE RÖVIDÍTÉSEK ÉS MAGYARÁZATOK A SZÖVEGBEN (12) NYOMÁN, MÓDOSÍTVÁ



loproteináz (MMP) és ADAM-proteáz (ADAM10) enzimek lehasítják a sejtfelszínről, 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/RAGE-kapcsolódás kezdetben serkenti az osteoblastok növekedését és érését, de később már inkább az apoptotikus sejthalált fokozza. Emellett csökken a myeloid őssejtek csontsejtitírányú 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 diabétesz 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 csonthatásokban (18, 19).

EGYÉB MOLEKULÁRIS MECHANIZMUSOK

Az osteoprotegerin (OPG) a RANKL csapdareceptora, amely a fokozott csontreszorpió 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 homociszteintől jól tudjuk, hogy az ateroszklerózis és a kardiovaszkuláris betegségek egyik rizikófaktora (22). Ugyancsak emelkedett homociszteinszintet észlelünk diabetes melli-

tusban is (23). A cukorbetegségben fokozottan termelődő homocisztein serkenti az oxidatív stresszt és a ROS-termelést, az osteoblastok apoptózisát, és ezáltal csökkenti a csontképződést. A homocisztein az osteoblast lizil-oxidáz-gátlása révén a normál, enzimátikus kollagén-keresztkötések termelését csökkenti, miközben a korábban már említett, nem enzimátikus AGE-termelést és az AGE-kollagén keresztkötések 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 szövödmények (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 csí-

pótáji 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 a hypoglykaemiás eseményeket feltárni, emellett DEXA és háti-ágyéki gerinc röntgenfelvétel (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 PPAR γ -függő útvonalakat. Ezáltal a mesenchymális progenitor sejt osteoblast, és nem zsírsejt irányában differenciálódik. Fokozza az osteocalcin és csontspecifikus alkalikus foszfatázszintet. A RANKL és a PPAR γ gátlása révén gátolja az osteoclastok kifejlődését a progenitorokból. Emellett több említett, a csontbontás irányába mutató folyamatot (pl. AGE, mTOR, PPAR γ , 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 funkcióját. 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, PPAR γ -aktivátorok; pl. pioglitazon, rosiglitazon) gátolják a csontképződést, serkenti az osteoblast és osteoclast apoptosist, fokozzák a Wnt-rendszert gátló sclerostin termelődését. Emellett e szerek serkenti 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-1Ra) (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-

2. TÁBLÁZAT: AZ ANTIDIABETIKUMOK CSONTHATÁSAI

BEAVATKOZÁS	CSONTHATÁS	BIZTONSÁGOSAK A CSONT SZEMPONTJÁBÓL?
GYÓGYSZERES KEZELÉS		
α -GLÜKÓZIDÁZ-GÁTLÓK	<ul style="list-style-type: none"> NEM ISMERT {A HYPOGLYKAEMIÁS ÉS INCRETIN STIMULÁLÁSAI MIATT VALÓSZÍNŰLEG ELŐNYÖSEK LEHETNEK} 	VALÓSZÍNŰLEG IGEN
SZULFANILUREÁK	<ul style="list-style-type: none"> MEGŐRZIK ÉS MEGTARTJÁK AZ OSTEOLAST-FUNKCIÓT A FOKOZOTT HYPOGLYKAEMIAHAJLAM 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 GÁTOJJA A CSONTKÉPZÉST 	VALÓSZÍNŰLEG IGEN
THIAZOLIDINDIONOK (GLITAZONOK)	<ul style="list-style-type: none"> GÁTOJLJÁK A CSONTKÉPZÉST EMELIK A VÉR SCLEROSTINSZINTJÉT FOKOZZÁK AZ OSTEOCYTA APOPTOSIS 	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 GÁTOJJA AZ OSTEOLAST-PROLIFERÁCIÓT 	EGYES SZEREK IGEN, MÁSOK NEM
SGLT2-ÁTLÓK	<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

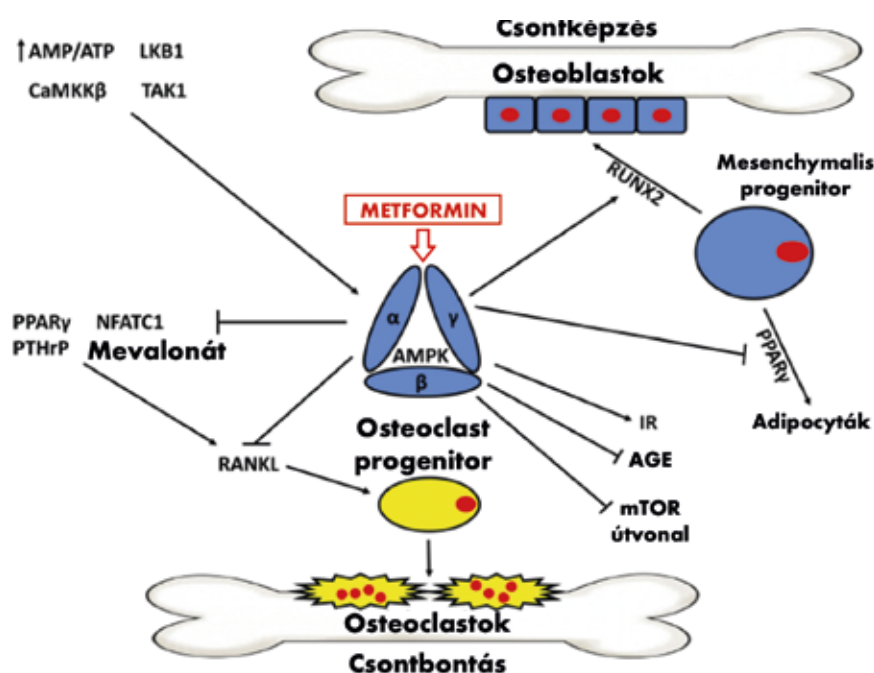
microarchitekturára, a vérkeringésre, a kollagénszintézisre, miközben gátolják a csontreszorpciót. A molekuláris hatások közül kiemelendő, hogy fokozzák az α 1-kollagén, a csontspecifikus alkalis foszfatáz, a Runx2 és osteocalcin szöveti koncentrációját (28, 32).

A dipeptidil-peptidáz-4- (DPP-4) gátlók (pl. sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin) többsége neutrális a csont-ra. 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

3. ÁBRA: A METFORMIN CSONTHATÁSAI

→ SERKENTÉS, I-GÁTLÁS. RÖVIDÍTÉSEK ÉS MAGYARÁZATOK A SZÖVEGBEN (27) NYOMÁN, MÓDOSÍTVÁ



1. TÁBLÁZAT: AZ OSTEOPOROSIS GYÓGYSZERES ÉS NEM GYÓGYSZERES KEZELÉSE DIABÉTESZBEN

BEAVATKOZÁS	CSONTHATÁS	HATÁS A DIABÉTESZRE
GYÓGYSZERES KEZELÉS		
ANTIRESZORPTÍV SZEREK		
BISZFOSZONÁTOK	GÁTOLJÁK AZ OSTEOLAST AKTIVITÁSÁT	CSÖKKENTIK A DIABÉTESZ RIZIKÓJÁT
ANTI-RANKL (DENOSUMAB)	GÁTOLJA AZ OSTEOLAST FEJLŐDÉSÉT ÉS DIFFERENCIÁLÓDÁSÁT	JAVÍTJA AZ INZULINÉRZÉKENYSÉGET ÉS A GLÜKÓZANYAGCSERÉT
ÖSZTROGÉNEK	GÁTOLJÁK AZ OSTEOLAST DIFFERENCIÁLÓDÁSÁT ÉS A SCLEROSTINT	FOKOZZÁK A DIABÉTESZRIZIKÓT
SZELEKTÍV ÖSZTROGÉNRECEPTOR-MODULÁTOROK	GÁTOLJÁK AZ OSTEOLAST DIFFERENCIÁLÓDÁSÁT ÉS A SCLEROSTINT	NEUTRÁLIS
KALCITONIN	CSÖKKENTIK A CSONTRESORPTIOT	NEM ISMERT
KALCIUM	JAVÍTJA A CSONTSTÁTUSZT	NEUTRÁLIS
ANABOLIKUS (CSONTÉPÍTŐ) SZEREK		
PARATHORMON ANALÓGOK	OSTEOBLAST-STIMULÁCIÓ, OSTEOIDKÉPZŐDÉS, BMD-EMELÉS, DE FOKOZZA A RESORPTIOT IS	ELLENTMONDÁSOS. FOKOZZA A HYPERGLYKAEMIÁT, CSÖKKENTIK AZ INZULINÉRZÉKENYSÉGET
ANDROGÉNEK	FOKOZZA A BMD-T GYERMEKKORI OSTEOPOROSISBAN	KIS DÓZISBAN GÁTOLJA, NAGY DÓZISBAN SERKENTIK AZ INZULINÉRZÉKENYSÉGET
ANTI-SCLEROSTIN ANTITEST (ROMOSUZUMAB)	GÁTOLJA A SCLEROSTINT, JAVÍTJA AZ OSTEOBLAST-FUNKCIÓT A Wnt/ β -CATENIN TENGELEN KERESZTÜL	NEM ISMERT
NEM GYÓGYSZERES ELJÁRÁSOK		
NAPSÜTÉS	AZ UV FÉNY SZEREPE A D ₃ -VITAMIN TERMELÉSBEN	CSÖKKENTIK A HbA _{1c} -T ÉS AZ ÉHOMI VÉRCUKORSZINTET
MAGAS FEHÉRJETARTALMÚ DIÉTA	MEGFELELŐ AMINOSAV-ELLÁTÁS A CSONTMÁTRIXFEHÉRJEKHEZ, FENNTARTJA A BMD-T	NEUTRÁLIS
MAGAS ZÖLDSÉG- ÉS GYÜMÖLCSTARTALMÚ DIÉTA	ANTIOXIDÁNS HATÁSOK	CSÖKKENTIK A DIABÉTESZRIZIKÓT
MOZGÁSTERÁPIA, TORNA	FOKOZZA A CSONTKÉPZŐDÉST	JAVÍTJA A GLUKÉMIÁS KONTROLLT
D-VITAMIN	KALCIUMMOBILIZÁCIÓ RÉVÉN JAVÍTJA A CSONTSTÁTUSZT	CSÖKKENTIK A HbA _{1c} -T ÉS AZ ÉHOMI VÉRCUKORSZINTET
KALCIUMDÚS DIÉTA	JAVÍTJA A CSONTSTÁTUSZT	NEUTRÁLIS
ÁSVÁNYI ANYAGOK (KÁLIUM, MAGNÉZIUM)	FENNTARTJÁK A BMD-T	A MAGNÉZIUM KÉSLELETI A DIABÉTESZ KIALAKULÁSÁT

canagliflozin esetében fokozott törési rizikót észleltek, amit az empagliflozin kapcsán nem igazoltak. Az említett SGLT2-gátlók fokozzák a vizeletkalcium-ürítést, 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 szénhidrát-háztartást. Az esetleges hypoglykaemia miatt azonban az esések 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-1Ra csonthatásai kifejezetten kedvezőek. Valószínűleg az α -glükozidáz-gátlók és a meglitinidok is biztonságosak. A DPP-4- és az SGLT2-gátlók között vannak készítmények, amelyek ártalmatlanok lehetnek, mások biztonságosak. A szulfanilureák, tiazolidindionok 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 hatása lehet a biszfosfonátoknak 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 is kedvező hatásai vannak. A magas fehérjetartalmú, 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 amellyel, hogy az antidiabetikumokat a csontstátuszhoz 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 ismételti 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 osteoporosiskezelés szükséges. Az elveknek megfelelően, legalább napi 1000-1200 mg kalcium és 2000 NE D-vitamin bevitele javasolt. Az osteoporosis elleni gyógyszerek közül a biszfosfonátok 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-1Ra szerek előnyösebbek. Az SGLT2-gátlókat óvatossággal javasolt alkalmazni. Az inzulin és

a szulfanilureák esetében fokozódhat az esések rizikója, ezért fokozott figyelem szükséges. A diéta, mozgás elveit a fentiekben 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 szóljunk.

Mivel az AGE/RAGE nagyon fontos kapocs a diabéteszhez társuló csontanyagcsere-zavar tekintetében, számos specifikus gátlószert fejlesztenek. Közülük megemlíthendők a kis molekula-tömegű, 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 aptamert terveztek. Emellett a RAGE-t gátló silencing RNS-t (siRNA) is terveztek, amit nanorészecskékhez köve 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 csontanyagcsere-t 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

1. 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.
 2. 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.
 3. Schwartz AV. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int* 2003; 73(6): 515–9.
 4. 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.
 5. Szekanez Z, Bhattoa HP. Csontanyagcsere diabetes mellitusban. *Metabolizmus* 2016; 14: 110–4.
 6. 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.
 7. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(4): 208–19.
 8. 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.
 9. Pethő Z, Kulcsár-Jakab É, Ugo O, et al. Az országspecifikus FRAX-algoritmus által meghatározott 10 éves csípő- és major osteoporotic törések valószínűségének vizsgálata 2-es típusú diabeteses férfiak csoportjában. *LAM Kid* 2014; 4: 155–161.
 10. Hygum K, Starup-Linde J, Langdahl BL. Diabetes and bone. *Osteoporos Sarcopenia* 2019; 5(2): 29–37.
 11. Valkusz Z. Diabetes és osteoporosis. *Orv Hetil.* 2011; 152(29): 1161–6.
 12. Karner CM, Long F. Glucose metabolism in bone. *Bone* 2018; 115: 2–7.
 13. 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.
 14. Esen E, Long F. Aerobic glycolysis in osteoblasts. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12(4): 433–8.
 15. Lemma S, Shoarina M, Porporato PE, et al. Energy metabolism in osteoclast formation and activity. *Int J Biochem Cell Biol* 2016; 79: 168–80.
 16. Soós B, Szamosi Sz, Benkő Sz, et al. Újdonások közvényben: pathogenezis, társbetegségek, diagnosztika és terápia. *Orv Hetil* 2018; 159: 1625–36.
 17. Szekanez Z. Környezeti és életmódi tényezők szerepe reumatoid arthritisben. *Magyar Reumatol* 2019; 60: 4–15.
 18. 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.
 19. Kanazawa I, Sugimoto T. Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility. *Intern Med* 2018; 57(19): 2773–85.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Yilmaz M, Ozkan M, Demircin M, Haznedaroglu IC, Guvener M, Pasaoglu I. Increments in circulating homocysteine before and after coronary artery bypass surgery in diabetic and non-diabetic patients. *Hematology* 2004; 9(2): 87–90.
 24. 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.
 25. 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.
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben és a metabolizmusonline.hu oldalon.