

A diabeteses osteopathia elméleti alapjai és klinikai vonatkozásai

Mácsai Emília dr.,^{1,2} Berger Andrásné,¹ Huszti Rita,¹ Bencsik Nóra dr.,¹ Mihály Éva dr.¹

¹ Dél-budai Egészségügyi Szolgálat, Diabetológiai Szakrendelés, Budapest

² Szent Margit Kórház, Taraba István Műve Állomás, Budapest

Kulcsszavak

- csont-mikrostruktúra
- diabetes mellitus
- diabeteses osteopathia
- osteoporosis

Összefoglalás

A diabeteses osteopathia a cukorbetegség egy kevésbé ismert szövődménye, amelyet a szekunder osteoporosisok közé sorolunk. Népegészségügyi jelentőségét a fokozott csonttörési kockázat és az ebből eredő életminőség-romlás és mortalitás-fokozódás adja. A csontok mikroszerkezete diabetesben megváltozik, ennek súlyossága a diabetes típusától és a glikémiás kontroll minőségétől is függ. A csontokban futó erek és idegrostok ezen folyamatok szabályozásában kulcsszerepet játszanak. A diabeteses láb kialakulása és a szájüregi csontátépülés megváltozása is kapcsolatos az osteopathiával. A csontokban termelődő oszteokinek – az egész szervezetet érintő, komplex hatású útján – befolyásolják a kardiovaszkuláris betegségek és a szénhidrátanyagcsere-változások kialakulását. A szerzők részletezik a diabetológiai terápiában használatos egyes készítmények csontanyagcserére gyakorolt hatását, végül ismertetik a diabeteses osteopathia kezelésével kapcsolatos eddigi eredményeket.

Key words

- bone microstructure
- diabetes mellitus
- diabetic osteopathy
- osteoporosis

Theoretical background and clinical implications of diabetic osteopathy

Diabetic osteopathy is a barely known complication of diabetes, which is classified as a subgroup of secondary osteoporosis. Public health significance is given by the increased risk of fractures and the consequent deterioration in the quality of life. The microstructure of bones changes in diabetes, which also depends on the type of diabetes and the quality of glycemic control. The blood vessels and nerve fibers running into bones play a key role in regulating these processes. The development

of diabetic foot and changes in oral jawbone remodeling are also associated with osteopathy. Osteokines produced in bone can influence the development of cardiovascular diseases and changes in carbohydrate metabolism through their complex effects on the whole body. Authors also describe in details the effects of some preparations used in diabetic therapy on bone metabolism, and finally the current results in the treatment of diabetic osteopathy.

A DIABETESES OSTEOPATHIA FOGALMA, TÍPUSAI, EPIDEMIOLÓGIÁJA

A diabetes mellitus számos szerv, ezek között a csontszövet működését is megváltoztatja. A diabeteses osteopathiát (DOP) a szekunder osteoporosis-formák közé soroljuk, a legutóbbi évek irodalmában „diabetopporosis” néven említik.¹ Az osteoporosis (OP) diagnózisa alapvetően oszteodenzitometriás mérésen alapul, amelyet a csontváz centrális, indokolt esetben perifériás régiójában végeznek el. A kapott eredményt a nem szerint megadott, fiatalkori populációs normálértékhez viszonyítják, amely értéket az átlag szórásában fejezik ki. Ezen érték a T-score, amelynek $-2,5$ vagy az alatti értéke jelzi a csonttömeg kóros megfogyatkozását, az osteoporosist. Jelenlegi tudásunk alapján a kezelés azonban nem csupán a denzitometriás mérés eredményén alapul. Minden súlyos osteoporotikus csonttörést elszenvedett beteget kezelendőnek tekintenek, de előnyösebb lenne ennek elkerülése az OP korai felismerésével, amit a Frax-score számítása, az újabb képalkotó technikák és csontturnover-markerek tesznek lehetővé. A tradicionális rizikótényezők (időskor, női nem, alacsony BMI, törési előzmények, egyes gyógyszerek tartós szedése, dohányzás, alkoholizmus) mellett számos betegségről is bebizonyosodott, hogy másodlagos OP-t okoznak, ilyen például a diabetes, a hyperthyreosis, a hypogonadismus, a krónikus veseelégtelenség, a malabszorpció vagy a májbetegség.²

A csontszövetet sejtes elemek, szerves és szervetlen mátrix komponensek, erek és idegrostok alkotják. A csontszövet mennyiségét az osteoblastok (mezenchimális őssejtekből képződnek, rokonságban állnak az osteocytákkal, adipocytákkal, chondrocytákkal) és osteoclastok (hemopoetikus őssejtből képződnek, a mononukleáris sejtekhez hasonlóak) felépítő és lebontó folyamatainak egyensúlya

szabja meg. Mindkét sejttypus inzulinreceptorokat hordoz, inzulinrezisztencia esetén aktivitásuk csökken. Az intersticiális térben struktúrfehérjék, dominálónan kollagén és proteoglikánok, valamint hidroxipatit-fészkek találhatók. A hiperglikémia és az AGE-képződés a sejtekre kifejtett hatás mellett a kollagén abnormális, keresztköteket mutató struktúráját eredményezi.³ A sejtek felszínéhez kötött és az intersticiális térben szabadon álló proteoglikánok kemokinek, citokinek és növekedési faktorok megkötésével befolyásolják a helyi gyulladásos és reparatív folyamatokat, az extracelluláris mátrix stabilizációját,⁴ a csontok biomechanikai tulajdonságait. A jelentős energiaigényű remodellingfolyamatokhoz szükséges vérrellátást a vasculatura biztosítja, amely egyúttal az osteoblast- és osteoclast-progenitorok kifejlődését, valamint azok perivaszkuláris térből szisztémás keringésbe történő bejutását is szabályozza.⁵ A csontremodelling ugyanakkor neurális szabályozás alatt is áll, a csontszövetet és a csontvelőt a kiserek mentén futó szenzoros és vegetatív rostok innerválják. A diabeteses microangiopathia és neuropathia így a csontátépülést jelentősen megváltoztathatja. Részben ezzel tűnik magyarázhatónak a DOP és az egyéb diabeteses szövődmények kapcsolata.⁶

A csontbetegség súlyossága és természete T1DM-ben és T2DM-ben különböző. T1DM-ben jelentősen csökkent a csontturnover és a csontdenzitás, körülbelül 3–6-szoros a csonttörési kockázat, a csontok trabekuláris volumenfrakciója és a kortikális vastagság is csökken. Az általában gyermekkorban induló módosulás miatt a csontok optimális mérete nem alakul ki, teherbírása elmarad, ezért évtizedeken át nagyobb a csonttörés valószínűsége.⁶

Más vizsgálok adatai hasonlóak, T1DM-ben a csonttörés rizikója általában 3,16-szoros az átlagnépességhez képest, ezen belül a csípőtáji törések rátája 3,78-szoros, a csigolyatöréseké 2,88-szoros. Különösen magas a T1DM-es nők csípőtáji törésének esélye (RR: 5,19) a nem diabeteses társaikhoz képest.¹

T2DM-ben kisebb mértékben ugyan, de szintén csökken a csontturnover és 2–3-szoros a törési kockázat. A mikroarchitektúra azonban relatíve megőrzöttebb a T2DM kezdete utáni első 10 évben, aminek egyik magyarázata az obezitásból eredő nagyobb súlyterhelés, illetve a hyperinsulinaemia fázisában jellemző anabolizmus.⁶ A diabeteses szövődményként esetleg már fennálló retino- vagy neuropathia önmagában is hozzájárulhat a csonttöréshez vezető elesés gyakoribbá válásához, akárcsak a hipoglikémia.⁷

A DIABETESZES OSTEOPATHIA MINT KEVÉSSÉ ISMERT DIABETESZES SZÖVŐDMÉNY

Diabetesben a perifériás neuropathia három úton is befolyásolja a csontturnover: a neurotraumatikus, a neurotrófiás és a neurovaszkuláris mechanizmusok révén. Az egyensúly megtartásának képessége romlik, a testtartás megváltozásából eredően egyenetlen terhelés alakul ki egyes alátámasztási pontokon, ahol rejtetten maradó, halmozott mikrofraktúrákkal kell számolni. Az osteoblastok által újonnan képzett osteonba erek és idegrostok lépnek be, egyes neurotranszmitterek osteoanabolikus hatásúak, tehát folyamatos serkentő hatást fejtenek ki a környező szövetekre. Egyelőre állatkísérletek alapján feltételezhető, hogy a terhelés indukálta csontképződés-fokozódás is idegi mediációval történik. A csontban az ereket kísérő szimpatikus idegek vazokonstriktációt okoznak, más mediátorok a vazodilatációt és az angiogenezist segítik elő, növelik az erek permeabilitását. Az idegi szabályozás alatt álló csontszerkezet és vérrellátás alapján jelent meg az „ideg-csont tengely” (nerve-bone axis) elnevezés az irodalomban.⁶

A „diabeteses láb” kialakulásában jelentős szerepet kap az osteopathia. A talpi ulceráció megjelenését a metatarzo-falangeális ízületek régiójában megfigyelhető – általában neuropathiából következő – strukturális deformitás előzi meg. Zellers és munkatársai felmérésében T2DM-es betegekben (n=60) ezt a deformitást CT-vizsgálattal kvantitatív módon meghatározva összefüggéseket kerestek különböző más tényezőkkel (HbA_{1c}, CRP, a kumulatív AGE-lerakódást számszerűen jellemző bőr-autofluoreszcencia, az izomsorvadás mértéke, a metatarzo-falangeális ízületek mozgásai). Szignifikáns kapcsolat a tarzális-metatarzális régió csontdensitása (p=0,009) és

a felálláskor megfigyelhető halluxextenzió mértéke (p<0,001) között mutatkozott, gyengébb volt a korreláció az artériás rendszer állapotát jellemző boka-kar indexszel, a többi paraméterrel nem mutatkozott szoros összefüggés.⁸

Diabetesben csökken a csontturnoverráta, az osteoblastok aktivitása kisebb, az osteoclastok lebontó tevékenysége fokozottabb lesz, ennek nyomán késlekedik a csonttörések utáni gyógyulás, amit gyulladásos folyamatok jelenléte tovább ronthat. Az utóbbi évek fontos felismerése, hogy a szájüregben zajló periodontitis szisztémás inflammatorikus folyamatokat tart fenn, és szerepe lehet számos más betegség kialakulásában, ilyen a kardiovaszkuláris betegségek csoportja, az Alzheimer-kór, az IBD, az NAFLD, egyes kolorektális carcinomák, a rheumatoid arthritis vagy maga a T2DM.⁹ Diabetesben a csontátépülés megváltozik a szájüregi alveoláris csontszövetben is, a periodontitis 3–4-szer nagyobb gyakoriságú. A szubgingivális mikrobiális profil tartósan fennálló gyulladás esetén növekvő diverzitást mutat, meg bomlik a helyi védekezés első vonalát képező neutrofil leukocytákkal fennálló egyensúly.

A periodontális térben kibontakozó gyulladásos folyamat az adott fogat körben rögzítő ligamentum-rendszert és a környező alveoláris csontszövetet IL-1-béta-, TNF-alfa- és IL-6-mediációval végül destruálja. A megfelelő glikémiás kontroll javíthatja a gingivitis előfordulását, mérsékli a periodontális epithelsejtek és fibroblastok apoptózisát, ami a helyi barrierfunkció és a kötőszöveti repairfolyamatok jobb megőrzése szempontjából fontos.¹⁰

AZ OSZTEOKINEK, A DIABETESZES OSTEOPATHIA ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK KAPCSOLATÁNAK LEHETSÉGES MAGYARÁZATA

A glükózmétabolizmus és a csontanyagcsere szoros, kétirányú, bonyolult kapcsolatban áll egymással. Már a viscerális elhízással párhuzamosan termelődő adipokinek is hatással vannak a csontra: az adiponektin, a viszfatin és az omentin-1 a csontleépülés irányába hatnak, a leptin csontfelépítő hatású, az irizin pedig oszteoanabolikus hatása mellett segíti az izomsejtek glükózfelvételét.¹¹ Több olyan csontmarker ismert, amely elhízás esetén

és diabetesben megváltozik: obesitásban és T2DM-ben csökken az oszteokalcin (OC) és a csont morfogenetikus protein-9 (BMP-9), míg a szklerosztin (SOST) mindkét esetben növekszik. Az oszteoprotegerin (OPG) T2DM-ben növekszik, a lipokalin-2 (LCN-2) pedig csökken.

Az említett oszteokinek (csontban termelődő hormonszerű anyagok, amelyeknek extraszkeletális hatásai vannak) ugyanakkor visszahatnak a glükózmétabolizmusra.¹² Az oszteokalcint az osteoblastok termelik a csontképzés során. Elősegíti az inzulinszekréciót, szerepe van a neuronális fejlődésben, a fizikai munkához való adaptációban és T2DM-es betegekben pozitív korrelációt mutat az inzulinérzékenységgel. Az osteoblastból kilépő OC lokálisan karboxilálódik és a hidroxipatit-lerakódás gócpontjait képezi, azonban savi pH-eltolódás esetén dekarboxilálódik és a vérkeringésbe lép. Szisztémás hatásként fokozza a pancreas béta-sejtjei proliferációját, az inzulinelválasztást és az inzulinszenzitivitást. A dekarboxilált OC további hatásaként ismert, hogy szabályozó funkcióval rendelkezik az izmok működésében, a férfi fertilitásban, valamint a kognitív funkciók alakulásában.¹³

Az oszteoprotegerin a csontreszorpció negatív regulátora, az osteoclastok fejlődését gátolja, ugyanakkor sejtenyészetben a béta-sejtek glükóz stimulálta

inzulinszekrécióját csökkenti (mintegy kímélve az állományt), humán vizsgálatban az OPG pozitív kapcsolatot mutatott az inzulinrezisztenciával. A RANKL az osteoclastok differenciálódásának jól ismert mediátora, ugyanakkor a glükózmétabolizmust is szabályozza, osteoporotikus betegekben a RANKL gátlása javítja az izomerőt és az inzulinszenzitivitást. Az FGF-23 a foszfátmetabolizmus legfőbb szabályozójaként ismert, pozitív összefüggést mutat a vizszerális obesitással, negatív a korrelációja az éhgyomri inzulinval és a C-peptid szintjével.

A szklerosztin (SOST) az osteoblastok kifejlődését gátolja, negatív összefüggést mutat az inzulinszinttel és a HOMA-indexszel, obesitásban és T1DM-es leányok esetében a HbA_{1c}-vel, de T2DM-ben is leírták emelkedett szintjét. A lipokalin-2 (LCN-2) átlép a vérágy gáton, a hypothalamus specifikus neuronjaihoz kötődik, ahol kontrollálja az étvágyat, pozitív kapcsolatot mutat az éhgyomri és a 120 perces glükózsztinttel, a széruminzulinnal, a HbA_{1c}-vel, a HOMA-indexszel. A periosztin osteoblastok és osteocyták termelik, állatkísérletekben a béta-sejtek regenerációját segíti és a csontozat mechanikus terhelése nyomán megnövekvő szklerosztinszt gátlásában volt szerepe. Humán vizsgálatban növekedett periosztinsztintet mutattak ki T2DM-ben, és kapcsolatot találtak az inzulinrezisztenciával, a triglicerid-métabolizmussal,

1. táblázat. Az oszteokinek szénhidrát-anyagcserére kifejtett hatásai

Oszteokin neve	Termelődésének helye	Anyagcserehatása
BMP-k (kb. 20 tagú család)	csontszövetben multilokulárisan	<ul style="list-style-type: none"> BMP-9: inzulinrezisztencia csökkentése, adipocyták inzulinérzékenységének növelése BMP-7: béta-sejt-differenciálódás, inzulintermelés javítása
LCN-2	osteoblast	<ul style="list-style-type: none"> étvágycsökkentő szignál aktivációja hypothalamikus szinten, pozitív korreláció az éhgyomri és a 120 perces glükózsztinttel, az inzulinszinttel, a HbA_{1c}-vel és a HOMA-indexszel
FGF-23	osteoblast, osteocyta	<ul style="list-style-type: none"> fordított korreláció az éhgyomri inzulin- és C-peptid-szinttel
OC	osteoblast	<ul style="list-style-type: none"> az inzulinérzékenység növelése, az inzulintermelés növelése (béta-sejt-proliferáció?)
OPG	osteoblast	<ul style="list-style-type: none"> az inzulinérzékenység csökkentése, a béta-sejtek inzulintermelésének csökkentése
Periosztin	osteoblast és osteocyta	<ul style="list-style-type: none"> az inzulinérzékenység csökkentése, a béta-sejt-regeneráció segítése, pozitív korreláció az éhgyomri inzulinszinttel és a HOMA-indexszel
RANKL	osteoblast	<ul style="list-style-type: none"> az inzulinérzékenység csökkentése, a béta-sejtek inzulintermelésének csökkentése
SOST	osteocyta	<ul style="list-style-type: none"> az inzulinérzékenység csökkentése

a krónikus gyulladás jelenlétével, a májműködéssel, a csípőkörfogat-tal, a HOMA-indexszel, valamint az éhgyomri plazmainzulinszinttel. A csont morfogenetikus proteinek (BMP) mind az osteoblastok, mind az osteoclastok funkcióját regulálják, csontreszorpció esetén kerülnek a mátrixból a keringésbe, számos más szervben (tüdő, máj, szív, vázizomsejtek) receptoruk van. In vitro vizsgálatban BMP-7-expozícióval sikerült elsődlegesen humán pancreas exokrin szöveti sejteket funkcionáló endokrin sejtekké átalakítani. A BMP-9 szintje egészséges emberekben magasabb volt, mint az újonnan diagnosztizált T2DM-es páciensekben, és inverz módon korrelált a HbA_{1c}-vel, az éhgyomri glükózzal és a HOMA-indexszel.¹¹ Az oszteokinek szénhidráttal-anyagcserére kifejtett hatásait az 1. táblázat szemlélteti.

A pancreas béta-sejtjeiből az inzulinnal együtt szekretálódó amilin élettani körülmények között az osteoclastok kialakulását gátolja,¹⁴ az életkor növekedésével ez a hatás csökken. Mindezek alapján a csontrendszer nemcsak egy inert struktúra, amely a kalcium-homeosztázis és a mobilitás fenntartásához, valamint a csontvelő tárolásához szükséges, hanem az egész szervezet fontos hormonális regulátora, amely szoros kapcsolatban áll a glükózforgalommal és a lipidanyagcserével. A csontszövet ezen multifunkcionális endokrin működését még kevésbé ismerjük, a humán adatok viszonylag korlátozottak.¹⁵ A D-vitamin diabetes-szel, osteoporosis-sal, kardiovaszkuláris betegségekkel való, már ismert összefüggései mellett a csontturnovermarkerek és oszteokinek – mint nem tradicionális kardiovaszkuláris rizikófaktorok – szerepe is igazolódni látszik.^{16,17}

I A DIABETESTERÁPIA HATÁSA AZ OSTEOPATHIÁRA

Az antidiabetikumok közül a metformin és a szulfanilureák (elsősorban a glimepirid az osteoblastokon expresszálódó K_{ATP} csatornák Kir6.2 alegységéhez kötődve) anabolikus hatásúak a csontokra.¹⁸ A metformin – bonyolult molekuláris útvonalakon át – direkt módon segíti az osteoblastok differenciálódását és proliferációját. A vércukorcsökkentő hatás révén pedig a reaktív oxigéntermékek csökkentésével mérsékli az AGE-természetű molekulák hatását a kollagénrostokra. A szájszékelyben – kísérleti körülmények között – lokális injekció formájában adva fokozta a csontturnover, in vitro pedig implantátumoknál alkalmazva javította azok integrálódását.¹⁹

A metformin több carcinomatípusban – így az emlőmalig-nomák különböző formáiban – antikarcinogén hatásának bizonyult, fékezte a proliferációt, a csontmetasztázisok kialakulását, ami hozzájárult a jobb túléléshez.²⁰

Az inkretintengelyen ható szerek a GLP-1-hatás fokozása útján elősegítik az osteoblastok proliferációját és a kalcitonintermelés fokozása révén pedig gátolják a csontreszorpciót. A glükózdependens inzulinotrop peptid (GIP) – amelynek az eliminációja szintén elhúzódik DPP-4-i alkalmazása esetén – az osteoblastok kollagéntermelését javítja, kedvezően befolyásolja a kalciumlerakódást a csontban, valamint gátolja az érett osteoclastok aktivitását.²¹

Legalább fél éve folyamatosan metformin-monoterápiában részesülő T2DM-es betegekben 2009–2013 között elemezték a második orális antidiabetikum bevezetése utáni csonttörésrátát összehasonlítva a DPP-4-i-szedőket (n=3996) az egyéb terápiában részesülő-ekkel (n=40950; szulfanilurea, akarboz, meglitinid, tiazolidindion). A DPP-4-i-k csoportjában a bármilyen lokalizációjú törések rátája 0,86-ra (95%-os CI: 0,74–0,99), a felső végtagi töréseké pedig 0,75-re (95%-os CI: 0,59–0,95) csökkent.²² A DPP-4-i-k csoportján belül elsősorban a szitagliptin csonthatásai kedvezőek.²³ A GLP1-RA gátlók közül az exenatid és a liraglutid anabolikus hatásúak, megnövelik az osteoblastmarkerek szintjét. Feltételezhetően hasonló, de még kevésbé egyértelmű a lixiszenatid, albiglutid, dulaglutid és szemaglutid törési rátát csökkentő hatása.²¹

A TZD-k közel kétszeres fraktúrarizikóval járnak, mivel használatuk során a mezenchimális őssejtek az osteoblastvonal helyett az adipocytadifferenciálódás irányába tolódnak el. Az SGLT-2-i-csoport tagjai a proximális tubulus kezdeti szakaszán, a Na-glükóz kotranszporter gátlásával fejtik ki hatásukat, a további tubulusszakaszokban azonban így aktiválódik az alternatív Na-visszaszívódás a Na-P kotranszporter fokozott működése révén. A magasabb szérumszulfátszint kompenzatorikusan növeli a PTH-exkréciót és az FGF-23-termelést. Ugyanakkor a fokozódó glükózúria az ozmotikus diurézis útján megemelkedett renális kalciumvesztést is okoz. Ezeket az eltéréseket elsősorban a kanagliflozinnal kapcsolatosan írták le, az empagliflozin esetében nem voltak szignifikáns eltolódások.²¹

A hyperinsulinaemia és a hiperglikémia – akár direkt módon a csontsejtekre hatva, akár a környező miliót

megváltoztatva – befolyásolhatja a csontremodellinget. Az osteoblastokon, osteoclastokon és osteocytákon inzulinreceptorok vannak, az inzulinszignál korrelál a csontturnoverrel és a csontképződéssel, az inzulinrezisztencia pedig gátolja a csontátépülést.⁵ Ugyanakkor bár az inzulin maga anabolikus hatású, az inzulinkezelés a hipoglikémiás események valószínűségét növelve a csonttörési rizikó kb. 38%-os növekedést jelent.¹¹

A DIABETESES OSTEOPATHIA KEZELÉSE ÉS JELENTŐSÉGE DIABETES MELLITUSBAN

A DOP kezelésében is elődleges a megfelelő diéta, kiemelt jelentőségű a napi 800–1200 mg kalcium bevitele, a D-vitamin-raktárak megfelelő feltöltése, a reguláris és egyénre szabott fizikai aktivitás, az elesés rizikójának csökkentése, az alkohol és dohányzás kerülése. Régóta ismert, hogy a D-vitamin-hiány a diabetes mellitus patogenezisében is szerepet játszik.²⁴ Fontos továbbá, hogy sikerül-e tartósan megfelelő glikémiás korrekciót megvalósítani az adott betegnél. A hosszabb betegségtartam, az elégtelen ($HbA_{1c} > 8\%$) glikémiás kontroll nagyobb törési rizikót jelent mind T2DM-ben, mind T1DM-ben. Ugyancsak hajlamosító tényezőnek tartható az egyéb diabeteses mikro- és makrovaszkuláris (stroke, kardiovaszkuláris előzetes esemény) szövődmények jelenléte.⁵ A hatékony diabeteskezelés tehát az osteoporosis kialakulásának megelőzése szempontjából is fontos.

A HbA_{1c} értéke kórházi felvételt igénylő – egyéb lényeges társbetegségtől mentes – T2DM-es páciensekben ($n=240$) összefüggött a 25-hidroxi-D-vitamin alacsonyabb szintjével ($r=-0,200$; $p=0,002$) és az OC ($r=-0,183$; $p=0,005$) alacsonyabb szérumkoncentrációjával.²⁵ Mindkét paraméter a csontfelépítő folyamatok háttérbe kerülését jelzi. Az alacsony csontturnover-állapot, az AGE-akkumuláció, a biomechanikus tulajdonságok megváltozása mind-mind hozzájárul a csonttörési kockázat növekedéséhez, akárcsak a hipoglikémiás eredetű vagy neuropathiás egyensúlyzavar miatt kialakuló elesések.

A „metabolikus memória” jelenségének egyik molekuláris összetevője, az AGE-RAGE szignál minden diabeteses szövődményben, így a diabeteses osteopathiában is szerepel. A csontokra kifejtett hatás kezdetén ez az útvonal

a PTH-érzékenységet növelve – az élettani körülmények közötti anabolikus hatású pulzatorikus PTH-szekréciónak hatását felerősítve – előnyös hatású lehet a csontfelépítésre. A további fázisokban az osteoblastok apoptózisát, ezzel egyidejűleg az OC-expresszió csökkenését okozza. A mezenchimális őssejtek oszteogén differenciációját és proliferációját ebben a későbbi fázisban az AGE-RAGE aktivitás gátolja, a mátrixmineralizációt akadályozza, valamint az osteoclastogenezist és RANKL-expressziót növelve a csontleépülés irányába tolja el a turnoverfolyamatokat.³

Az antireszorptív terápia, a biszfoszfonát-család képviseli az OP-kezelés következő vonalát. Az alendronát korrigáló hatását a diabetes jelenléte nem modifikálta, nincs különbség a hatékonyságban az etidronát és a rizedronát esetében sem. Eddig nincs elegendő adat az ibandronát és a zoledronát diabetesben történő alkalmazására.

A harmadik terápiás csoportba az anabolikus hatású, hormontermészetű anyagok tartoznak. A szelektív ösztrogénreceptor-modulátor raloxifen – egyes adatok szerint – diabetesben jobb eredményekkel járt. A T2DM-es férfiak tesztoszteronszubsztitúciójának indikációja egyelőre nem eldöntött kérdés, a néhány vizsgálatban megfigyelt túlélést javító hatás részben talán a javuló inzulinrezisztenciával volt magyarázható.²⁶ A csonthatások felmérését célzó vizsgálat még folyamatban van.²⁷ Amíg a tartósan magas PTH a csontlebontást segíti, az élettani rövid idejű pulzatorikus PTH-exkréciónak anabolikus hatása. A parathormon-related peptid családba tartozó teriparatidkészítmény hatása nem különbözött diabetesben a csigolyatörések eseteiben, de a combnyaktöréseknél jobb volt a hatékonysága. Az abaloparatid hatása általánosságban intenzívebb és gyorsabb, egyelőre nincsenek diabeteses betegekhez vonatkozó adatok.²⁸

A legújabb gyógyszercsoportba a monoklonális ellenanyagok tartoznak. Nem ismert, hogy változik-e a már több éve használt RANKL elleni monoklonális antitest, a denozumab csonttörést csökkentő hatása diabetes fennállta esetén, és az sem, hogy van-e a terápia felfüggesztésekor diabetesben is törésházak-növekedés.⁷ Az osteoblastok membránfelszínén történő Wnt-szignálátvitelben szereplő, a csontképződésre folyamatos gátlását kifejtő egyes molekulák elleni monoklonális antitestek, pl. antiszklerosztin (SOST) antitest vagy az anti-Dickkopf-1

(DKK-1) antitest az utóbbi évek fejlesztésének eredménye, egyelőre ezekkel sincs tapasztalat DOP-ban.²⁹

Az átlagpopulációban a csípőtörés után 8–20%-os az egy éven belüli halálozás, 50% feletti arányban nem nyerik vissza a betegek az eredeti önellátás képességét. Diabetesben ezek az arányok rosszabbak, több a posztoperatív probléma, hosszabb a kórházi kezelés, nagyobb a mortalitás és a fájdalomintenzitás, gyakoribb a depresszió és elhúzódó a csontregeneráció.⁶ Fontos lenne tehát diabetesben a csonttörés megelőzése.

Az osteoporosis kezelésének indikációját diabetesben is a FRAX-score, az oszteodenzitometria és az anamnézis alapján lehet felállítani. Érdemes lenne azonban korábban elkezdni a DOP kezelését, a javasolt T-score határ –2,0 lenne a –2,5 helyett. A FRAX eredeti kalkulációja diabetes jelenléte esetén alulbecsült rizikót eredményez, ennek kiküszöbölésére 3 lehetőség kínálkozik: a beteg korát 10 évvel idősebbnek vesszük, T-score esetén azt 0,5-tel kevesebbnek kalkuláljuk a valóban mértnél, vagy rheumatoid arthritis tényleges jelenlétét dokumentáljuk a számításhoz, így nyerhetünk ekvivalens rizikóadatot.⁷

Az OP szempontjából is különösen veszélyeztetett diabeteses vesebetegek gondozásának holisztikus

szemléletű standardjai között a csontbetegség is helyet kapott, évente szükséges a kalcium-, a D-vitamin- és a PTH-meghatározás, ha a GFR 45 ml/min/1,73 m² alatt van. Angol felmérésben (n=2356) ennek alapján a páciensek 35%-ában volt szükséges a csontanyagcsere kérdésében korrekciós lépés.³⁰

ÖSSZEZÉS

A diabeteses betegek gondozása során nagyobb figyelmet kellene szentelnünk a DOP szűrésére és kezelésre. A csontok mikroszerkezetére és endokrin funkcióira vonatkozó ismereteink gyarapodása rávilágít az osteoporosis és a kardiovaszkuláris betegségek szoros kapcsolatára. A szájüregi és alsó végtagi csonttátság – más diabeteses szövődményekkel együtt – korrelál a skeleton egészének állapotával. A diabetes kezelésében alkalmazott szerek csont hatásaira gondolnunk kell a jövőben, az osteoporosis kezelésében használt készítmények diabeteses betegcsoportban megfigyelt hatékonyságáról egyelőre kevés ismerettel rendelkezünk. A DOP népegészségügyi jelentőségét, a csonttörés utáni életminőség-változást tekintve nagyobb hangsúlyt érdemelne a prevenció.

RÖVIDÍTÉSEK

AGE-RAGE: glikációs végtermékek és azok receptorának interakciója (advanced glycation endproduct – receptor of AGE); **BMP-9:** csont morfogenetikus protein-9 (bone morphogenetic protein 9); **DKK-1:** Dickkopf-1 (protein); **DOP:** diabeteses osteopathia (diabetic osteopathy); **DPP-4-i:** dipeptidil-peptidáz-4-gátló (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor); **FGF-23:** fibroblast növekedési faktor-23 (fibroblast growth factor 23); **GIP:** glükózdependens inzulinotrop peptid; **IBD:** gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease); **LCN-2:** lipokalin-2; **NAFLD:** nem alkoholos zsírmáj betegség (non alcoholic fatty liver disease); **OP:** osteoporosis; **OC:** oszteokalcin; **OPG:** oszteoprotegerin; **SOST:** szklerosztin

IRODALOMJEGYZÉK

1. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al.: Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int* 2018; 29(12): 2585–2596. doi: 10.1007/s00198-018-4650-2
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285(6): 785–795. doi: 10.1001/jama.285.6.785
3. Asadiipooya K, Uy EM: Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: review of the literature. *J Endocr Soc* 2019; 3(10): 1799–1818. doi: 10.1210/je.2019-00160
4. Pessentheiner AR, Ducasa GM, Gordts PLSM: Proteoglycans in obesity-associated metabolic dysfunction and meta-inflammation. *Front Immunol* 2020; 11: 769. doi: 10.3389/fimmu.2020.00769
5. Sellmeyer DE, Civitelli R, Hofbauer LC, et al.: Skeletal metabolism, fracture risk, and fracture outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes* 2016; 65(7): 1757–1766. doi: 10.2337/db16-0063
6. Beeve AT, Brazill JM, Scheller EL: Peripheral neuropathies a component of skeletal disease in diabetes. *Curr Osteoporos Rep* 2019; 17(5): 256–269. doi: 10.1007/s11914-019-00528-8
7. Ferencz V, Takács I: A csontanyagcsere és a diabetes mellitus összefüggései. *Diabetologia Hungarica* 2012; 20(1): 53–59.

8. Zellers JA, Mueller MJ, Commean PK, et al.: Multi-system factors associated with metatarsophalangeal joint deformity in individuals with type 2 diabetes. *J Clin Med* 2020; 9(4): 1012. doi: 10.3390/jcm9041012
9. Hajishengallis G, Chavakis T: Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol* 2021; 1-15. doi: 10.1038/s41577-020-00488-6
10. Wu YY, Xiao E, Graves DT: Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci* 2015; 7(2): 63-72. doi: 10.1038/ijos.2015.2
11. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, et al.: The interplay between bone and glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 122. doi: 10.3389/fendo.2020.00122
12. Millar SA, Anderson SI, O'Sullivan SE: Osteokines and the vasculature: a review of the in vitro effects of osteocalcin, fibroblast growth factor-23 and lipocalin-2. *Peer J* 2019; 7: e7139. doi: 10.7717/peerj.7139
13. Rossi M, Batafarano G, Pepe J, et al.: The Endocrine function of Osteocalcin regulated by bone resorption: A lesson from reduced and increased bone mass diseases. *Int J Mol Sci* 2019; 20(18): 4502. doi: 10.3390/ijms20184502
14. D'Amelio P, Panico A, Spertino E, et al.: Energy metabolism and the skeleton: reciprocal interplay. *World J Orthop* 2012; 3(11): 190-198. doi: 10.5312/wjov.3.11.190
15. Daniele G, Winnier D, Mari A, et al.: The potential role of the osteopontin-osteocalcin-osteoprotegerin triad in the pathogenesis of prediabetes in humans. *Acta Diabetol* 2018; 55(2): 139-148. doi: 10.1007/s00592-017-1065-z
16. Traghella I, Mastorci F, Pepe A, et al.: Nontraditional cardiovascular biomarkers and risk factors: rationale and future perspectives. *Biomolecules* 2018; 8(2): 40. doi: 10.3390/biom8020040
17. Barchetta I, Ceccarelli V, Cimini FA, et al.: Impaired bone matrix glycoprotein pattern is associated with increased cardio-metabolic risk profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2019; 42(5): 513-520. doi: 10.1007/s40618-018-0941-x
18. Deng J, Abbas U, Chang O, et al.: Antidiabetic and antiosteoporotic pharmacotherapies for prevention and treatment of type 2 diabetes-induced bone disease: protocol for two network meta-analyses. *BMJ Open* 2020; 10(1): e034741. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034741
19. Jiaying L, Buyun J, Yinchang Z: Role of metformin on osteoblast differentiation in type 2 diabetes. *Biomed Res Int* 2019; 9203934. doi: 10.1155/2019/9203934
20. Mathews SS, Varghese E, Kubatka P, et al.: Metformin: The answer to cancer in a flower? Current knowledge and future prospects of metformin as an anti-cancer agent in breast cancer. *Biomolecules* 2019; 9(12): 846. doi: 10.3390/biom9120846
21. Kalaitzoglou E, Fowlkes JL, Popescu I, et al.: Diabetes pharmacotherapy and effects on the musculoskeletal system. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35(2): e3100. doi: 10.1002/dmrr.3100
22. Hou WH, Chang KC, Li CY, et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use is associated with decreased risk of fracture in patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84(9): 2029-2039. doi: 10.1111/bcp.13636
23. Yang Y, Zhao C, Liang J, et al.: Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone metabolism and the possible underlying mechanisms. *Front Pharmacol* 2017; 8: 487. doi: 10.3389/fphar.2017.00487
24. Speer G, Tamás Gy, Kerényi Zs, et al.: Kalcium-anyagszere és diabetes mellitus: A D-vitamin és a kalcium szerepe a diabetes patomechanizmusában, valamint a diabetes és az osteoporosis kapcsolata. *Diabetologia Hungarica* 2002; 10(3): 125-129.
25. Zhao H, Qi C, Zheng C, et al.: Effects of glycated hemoglobin level on bone metabolism biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 1785-1791. doi: 10.2147/DMSO.S248844
26. Gianatti EJ, Grossmann M: Testosterone deficiency in men with type 2 diabetes: pathophysiology and treatment. *Diabet Med* 2020; 37(2): 174-186. doi: 10.1111/dme.13977
27. Gencer B, Bonomi M, Adorni MP, et al.: Cardiovascular risk and testosterone – from subclinical atherosclerosis to lipoprotein function to heart failure. *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 22(2): 257-274. doi: 10.1007/s11154-021-09628-2
28. Khosla S, Hofbauer LC: Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(11): 898-907. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30188-2
29. Barnsley J, Buckland G, Chan PE, et al.: Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clin Exp Res* 2021; 33(4): 759-773. doi: 10.1007/s40520-021-01817-y
30. Winocour PH, Moore-Haines K, Sullivan K, et al.: Holistic review of people with diabetes and chronic kidney disease reveals important multimorbidity and unmet clinical need: The ENHIDE diabetes renal telehealth pilot study. *Clin Med (Lond)* 2020; 20(2): 133-138. doi: 10.7861/clinmed.2019-0418