

SZÉKANE CZ ZOLTÁN DR. ¹, BHATTOA H. PAL DR. ²¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen²Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

CSONTANYAGCSERE DIABETES MELLITUSBAN

MIND 1-ES, MIND 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN CSONTANYAGCSERE-ZAVAR MUTATHATÓ KI. AMÍG AZONBAN AZ 1-ES TÍPUSBAN CSÖKKENT BMD ÉS VALÓDI OSTEOPOROSIS VAN FOKOZOTT TÖRÉSI RIZIKÓ MELLETT, ADDIG 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉGBEN A MEGNÖVEKEDETT TÖRÉSI KOCKÁZAT ELLENÉRE A BMD MAGASABB. A CSONTPATOLÓGIA HÁTTERÉBEN A DIABÉTESZT KÍSÉRŐ ELTÉRÉSEK (HYPERGLYCAEMIA, HYPERINSULINISMUS, DOHÁNYZÁS, ALKOHOLFOGYASZTÁS) MELLETT AZ INZULIN-IGF-I RENDSZER ZAVARA ÉS A HYPERGLYCAEMIÁBÓL ADÓDÓAN A FOKOZOTT FEHÉRJE GLIKÁCIÓ FONTOS SZEREPET JÁTSZIK. EMELETT KÓROS MATRIX-ÖSSZETÉTEL, ALACSONY D-VITAMIN-SZINT. A WNT-LRP5 RENDSZER DEFECTUSAI ÉS AZ OSTEOPONTIN GÉN ELTÉRÉSEI IS FELFEDEZHETŐK A HÁTTERÉBEN. AZ ANTIDIABETIKUS GYÓGYSZEREK KÖZÜL A THIAZOLIDINDIONOK EGYÉRTELMEŰEN KÁROS HATÁSÚAK A CSONTRA, MÍG A METFORMIN ELŐNYÖSNEK TŰNIK. AZ INZULIN ANABOLIKUS HATÁSA ELLENÉRE FOKOZHATJA A TÖRÉSI RIZIKÓT. BÁR NINCS KONKRÉT AJÁNLÁS A CUKORBETEGEK OSTEOPOROSISÁNAK SZŰRÉSÉRE ÉS KEZELÉSÉRE, A RUTIN DENZITOMETRIA MELLETT A FRAX HASZNOS ESZKÖZ LEHET, A KEZELÉSBEN PEDIG ELSŐSORBAN A TERIPARATIDTÓL VÁRHATÓ SIKER.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, osteoporosis, csontanyagcsere, FRAX

BONE METABOLISM IN DIABETES MELLITUS. ABNORMAL BONE METABOLISM IS OBSERVED IN BOTH IN TYPE I AND II DIABETES MELLITUS. TYPE I DIABETES HAS BEEN ASSOCIATED WITH LOW BMD, INCREASED FRACTURE RISK AND THUS „REAL” OSTEOPOROSIS. ON THE OTHER HAND, IN TYPE II DIABETES, INCREASED RISK OF FRACTURE IS ACCOMPANIED BY ELEVATED BMD. BONE PATHOLOGY INCLUDES CONDITIONS ASSOCIATED WITH DIABETES, SUCH AS HYPERGLYCEMIA, HYPERINSULINISM, SMOKING AND ALCOHOL CONSUMPTION. IN ADDITION, DISTURBANCES OF THE INSULIN-IGF-I SYSTEM, INCREASED PROTEIN GLYCATION, ABNORMAL MATRIX COMPOSITION, LOW VITAMIN D LEVELS, DEFECTS OF THE WNT-LRP5 SYSTEM, AS WELL AS ALTERATIONS OF THE OSTEOPONTIN GENE MAY EXERT PATHOGENIC ROLE. AMONG ANTIDIABETIC DRUGS, THIAZOLIDINEDIONS EXERT DETRIMENTAL EFFECTS ON BONE, WHILE METFORMIN IS RATHER BONE-PRESERVING. DESPITE ITS ANABOLIC EFFECTS, INSULIN MAY INCREASE FRACTURE RISK. ALTHOUGH THERE ARE NO SPECIFIC RECOMMENDATIONS ON THE SCREENING AND MANAGEMENT OF DIABETES-ASSOCIATED BONE LOSS, ROUTINE BONE DENSITOMETRY AND FRAX ARE HIGHLY USEFUL TOOLS. TERIPARATIDE MAY BE AN EFFECTIVE TREATMENT.

Keywords: diabetes mellitus, osteoporosis, bone metabolism, FRAX

Az osteoporosis a diabetes mellitusban szenvedő betegek legjelentősebb csontanyagcsere-betegsége (1–5). Már 1927-ben leírták a csontatrófiát 1-es típusú cukorbeteg gyermekekben (6). Ebben az esetben tehát két krónikus betegség társulásáról van szó. Érdekes azonban, hogy amíg 1-es típusú diabéteszben a csonttömeg csökken és a törési rizikó fokozott, ami megfelel az osteoporosis kritériumainak (5), 2-es típusú diabéteszben a csonttömeg persze akár fokozott is lehet, miközben a törési

kockázat ebben az esetben is megnő (4, 7). Utóbbi esetben tehát az osteoporosis mindenesetre nem definiálható (4). Saját 2-es típusú diabéteszes férfi kohorszunkban a combnyakon mért BMD valóban szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges kontrollokban (8). A középkorú-idősebb populációban mindkét kórkép jelentős terhet ró a társadalomra, rontja a túlélést. Ezért fontos áttekinteni a két betegség közti okozati összefüggéseket, beleértve a patogenezist, felismerést és a terápia hatásait. A hazai

szakirodalomban Valkusz (9) 2011-ben közölt összefoglalót a témában. Azóta azonban számos új adat jelent meg a szakirodalomban (4).

A KÓROS CSONTANYAGCSERE KIALAKULÁSA DIABETES MELLITUSBAN

MEGVÁLTOZOTT CSONTANYAGCSERE DIABÉTESZBEN

A csontegészséget vizsgáló tanulmányok azt találták, hogy a 2-es típusú diabetes mellitusos betegek csont-

denzitása általában magasabb, ugyanakkor arról is beszámoltak, hogy a csonttörés rizikója ebben a csoportban emelkedett (3, 4, 7, 10–12). Ennek egyik oka, mint látni fogjuk, az inzulinrezisztencia és a fokozott inzulinsekreció. A fokozott csonttömeg magyarázata az inzulin csontanyagcserére kifejtett anabolikus hatásában keresendő (4). Emellett a 2-es típusú diabéteszes betegek, az átlagpopulációhoz képest idősebbek, nagyobb testsúlyúak (BMI), fokozott inzulinszintjük van, kevesebbet mozognak és általában többet dohányoznak és több alkoholt fogyasztanak (7).

Egy másik magyarázat lehet, hogy 2-es típusú diabéteszben nagyobb az elesések kockázata, döntően a romló látás, agyi iszkémia, neuropathia következtében kialakuló egyensúlyvesztés miatt (4). Ugyancsak lényeges elem lehet a diabéteszes vesekárosodás, amelynek következtében csökkent a D-vitamin aktiválása, szekunder hypoparathyreosis és urémiás osteodystrophia alakul ki (4, 13). A már említett látásromlás és neuropathia miatt immobilizáció, és ennek következtében csontvesztés alakul ki. Mikro- és makrovaszkuláris szövődmények esetén a csont keringése romlik.

Több tényező, pl. megváltozott matrixösszetétel és glikáció (lásd később), kóros csontátépülés is patológiás csontminőséghez vezethet (14). Ami a csontturnovert illeti, annak csökkenése, alacsony osteocalcin és CTX termelés jellemzi a diabéteszt (14, 15). A CTX termelés csökkenésében többek közt az incretin hormonoknak van szerepe. Étkezés és fokozott szénhidrátbevitel hatására megnő a glukagon-szerű peptid-1 (GLP1) és -2 (GLP2) termelése. A GLP-mediált inzulinsekreció azonban károsodott diabéteszben, ezért a CTX csökken. Octreotid adásával, amely mind a GLP1, mind a GLP2 hatását gátolja, ki lehet védeni a CTX csökkenését és a kóros csonthatásokat (14, 15).

AZ INZULIN ÉS AZ IGF-1 SZERÉPE

Mint láttuk, 2-es típusú diabéteszben a fokozott inzulintermelés anabolikus hatású lehet a csontra. Mindamellett a csontok is rezisztensek lehetnek az inzulinra, ami ellensúlyozza az inzulin kedvező anabolikus hatását, és ezért fokozott törékenység alakulhat ki (14). Az inzulinnak direkt és indirekt hatása

is van a csontanyagcserére. Az inzulin direkt hatását főleg egereken végzett állatkísérletekkel is alátámasztották, ahol streptozocinnal indukált diabétesz csont mineralizációs defektust okozott. Emellett az inzulinreceptorhiányos egerek csontfelépülését zavarták, a csontanyagcseréjük pedig alacsonyabbnak találták (16–18). *Fulzele és munkatársai* (19) azt találták, hogy az inzulinreceptorhiányos (génkiütött) egerekben a osteoblastok apoptózisa nagyobb arányú, és a posztnatális trabecularis csontszerkezet is zavart szenved. Ebben az esetben inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) adása sem tudta kivédeni ezen abnormalitásokat, ami bizonyítja az inzulin IGF-1-től független direkt csonthatását is. Ismeretes az is, hogy az osteoclastokon nagyszámú inzulin receptor expresszálódik, és ez szabályozza a sejtproliferációt, az alkalikus foszfatáztermelést, a kollagénszintézist és a glükózfelvételt (20, 21). Az osteoclastokon olyan inzulinreceptor is kimutatható, amelynek stimulációja az osteoclast hatást gátolja (22). Ezt a feltételezést humán vizsgálatok is megerősítik (23, 24). Az 1-es típusú diabétes mellitusszal szemben, ahol inzulinhiány okozza a betegséget, a 2-es típusú cukorbetegség esetén inzulinrezisztencia áll fenn, és a következményes hyperinsulinaemia magyarázza a magasabb csontsűrűséget. Mivel az inzulinrezisztencia szelektíven a glükózfelvételre vonatkozik, a magas inzulinszint hatással van az osteoclastokra, amely a csont ásványanyag-tartalom (BMD) növekedését eredményezi (25). Korábban egyes szerzők az inzulinszint és a BMD között pozitív korrelációt találtak, más kutatócsoportok viszont ezt nem tudták kimutatni (26–28).

Az inzulin az osteoblaston és osteoclaston kifejtett direkt hatásán kívül indirekt hatással is bír a szexhormonkötő-globulin (SHBG) szintjének csökkentésén keresztül, ami szabad ösztrogén- és tesztoszteronszint emelkedést okoz, így vezet BMD növekedéshez (29, 30). Az inzulin indirekt hatásaihoz tartozik még az IGF-1 kötő fehérje-1 (IGF1BP1) szintjének csökkentése, ami az osteoclastok IGF-1 iránti szenzitivitását növeli. Az IGF-1 a parathormon csonthatását befolyásolja, ami az inzulin és parathormon között szinergista hatást eredményez (31, 32).

HYPERGLYCAEMIA ÉS FEHÉRJE-GLIKÁCIÓ

A hyperglycaemiának számos egyéb negatív hatása lehet a csontanyagcserére, mind kontrollálatlan 1-es és 2-es típusú diabétes mellitusban. A rosszul beállított diabéteszt tükröző magasabb HbA_{1c}-értékek összefüggést mutatnak a törési rizikóval (7). Az osteoblastok fő energiaforrása a glükóz, ami in vitro dózisfüggő módon képes az osteoclast aktivitás fokozására (33). Ismert továbbá, hogy a hyperglycaemia számos csontban lévő fehérje, pl. az 1-es típusú kollagén nem enzimatis glikációjához vezet, ami befolyásolja a csont minőségét (34, 35). Diabétes mellitusban ismert az előrehaladott glikációs végtermékek (advanced glycation end products, AGE) termelése (14). Diabéteszes WBN/Kob patkánymodellben a betegség során nőtt a csontban a pentosidin keresztkötések (AGE) száma, míg a piridinolin- és deoxypyridinolin-indukált enzimatis keresztkötések száma egyidejűleg csökkent (36). E diabéteszes patkányok csontállománya nagymértékben tartalmazott pentosidint, és a hasonló BMD ellenére a biomechanikai jellemzők tekintetében jelentősen elmaradt a nem diabéteszes kontrollcsoporthoz képest. Ez arra enged következtetni, hogy a diabéteszben zajló nagymértékű glikáció rossz csontminőséget okoz (34, 35). A pentosidin felszaporodása és a kollagén keresztkötések csökkenése károsítja a csontszilárdságot. Valóban, diabéteszben a csont mechanikája kóros, ami vonatkozik a nyomással, húzással, csavarással szembeni ellenállásra (14). Humán vizsgálatok is igazolták a pentosidinszint és mind a vertebralis, mind a nonvertebralis törési rizikó közti összefüggést (7). Az AGE ellen endogén szekretoros decoy AGE-receptor (RAGE) termelődik, ami viszont protektív a csont szempontjából (7).

A hyperglycaemia további indirekt hatása a csontrendszerre a glükózúria miatti hypercalciuria, valamint a vércukorháztartás és a parathormon, illetve D-vitamin közötti kölcsönhatásokból adódik. Egy, az orális cukorterhelés hatását felmérő tanulmány azt találta, hogy egészséges nőkben a hyperglycaemia hypocalcaemiát és ezzel együtt parathormonszint csökkentést eredményez (37). Egy kontrollálatlan, hospitalizációra szoruló 2-es típusú diabétes mellitusos csontanyagcseréjét felmérő vizsgálat megállapította, hogy a gliké-



más kontroll javulásával együtt csökken a vizelettel ürülő kalcium és foszfát mennyisége, csökken a szérum D-vitamin-szint és emelkedik a szérum foszfátszint, de a szérum kalcium- és parathormonértékek nem változnak (38). Egy másik keresztmetszeti tanulmányban alacsonyabb D-vitamin-szintet, csökkent glükóztoleranciát igazoltak újonnan diagnosztizált 2-es típusú diabéteszes betegekben életkorban, etnikai hovatartozásban és nemben illesztett egészséges kontrollokhoz képest (39). Egy a 2-es típusú diabétesz környezeti, etiológiai tényezőit felmérő, prospektív, populációs tanulmányban idős holland férfiak 39%-ában találtak D-vitamin-hiányt (40). Érdekes eredmény az is, hogy a 75 grammos orális cukorterhelés során a görbe alatti terület és az összinzulinszint fordított arányosságban álltak a szérum D-vitamin-szinttel (40). Saját, 2-es típusú diabetes mellitusos beteg férfiakon végzett vizsgálatunkban a betegek 59%-a D-hipovitaminosisban szenvedett (8).

WNT ÉS LRP PROTEINEK

Ismeretes, hogy a Wnt-LRP5- β -catenin rendszer kiemelten fontos szerepet játszik az osteoblast funkcióban és a csontépítésben (41). Diabéteszben károsodhat a Wnt-tengely működése (14). De talán ennél is fontosabb, hogy a diabéteszben nagyon gyakori társuló hypercholesterinaemiával és annak kezelésével is összefügg a Wnt és az LRP5. Az LDL ugyanis, az LRP-khez kötődve, stimulálja a Wnt-mediált osteoblast aktivációt és a csontépítést. Az a paradox helyzet áll tehát elő, hogy az egyébként nagyon kívánatos statinkezelés hatására az LDL-szint csökken, és ezáltal az osteoblast funkció is (14). Statinvizsgálatokban vannak adatok, hogy a kezelés mérsékelten fokozhatja a törési rizikót (14, 42).

GENETIKAI TÉNYEZŐK

Teljes genom asszociációs vizsgálatokban (GWAS), köztük egy 1175 párt tartalmazó esetkontrollos tanulmányban, a 2-es típusú diabéteszt összefüggésbe hozták az osteopontin (OPN; BSP1) géneexpresszióval. Az osteopontin a CD44-hez kötődve szorosan kapcsolódik a kalciumhoz a csontban. Az osteoclastokat a mineralizációs matrixhoz köve az OPN kiemelt szerepet játszik a csont remodellingben. Egyéb genetikai tényezők is összekapcsolhatják a diabéteszt a csonttal, amelyek vizsgálata folyamatban van (7).

HASONLÓSÁGOK ÉS KÜLÖNBΣÉGEK AZ 1-ES ÉS A 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ KÖZÖTT

Mint láttuk, abban a diabétesz két típusa hasonló, hogy a csonttörés rizikója fokozott, illetve a hyperglycaemia következményei (pl. AGE) mindkét esetben megvannak. Mindkét típusra az alacsonyabb csont-turnover jellemző. Ugyancsak 1-es és 2-es típusú diabéteszre is jellemzőek a látásromlás, neuropathia, elesések, vasculopathiák (5, 14). Különbség azonban, hogy az osteoporosishoz vezető felsorolt komplikációk 2-es típusú diabéteszben már a diagnózis idején is fennállhatnak, míg az 1-es típusnál csak hosszabb idő és nem jól kontrollált betegség esetén. A csontmorfológiát tekintve 1-es típusú diabéteszben, fiatalokon, vékony, gracilis csontok alakulnak ki és a csontnövekedés is zavart szenved. Ezzel szemben a 2-es típusú cukorbetegség gyakran obesitással társul, a magas BMI pedig fokozott regionális BMD-t eredményez. A hyperinsulinaemia anabolikus hatásairól 2-es típusú diabéteszben, ami nem jellemző az 1-es típusra, pedig már szóltunk (14, 15).

AZ ANTIDIABETIKUMOK CSONTHATÁSAI

Egyes antidiabetikumok káros, mások serkentő hatást fejthetnek ki a csontra (1. táblázat). Az inzulinról a patogenezis vonatkozásában korábban szóltunk. Anabolikus hatása révén evidensnek tűnik kedvező hatása a csontra. Mégis, több obszervációs vizsgálatban az inzulinkezelés mellett a törési rizikó fokozódását észlelték nőkben és férfiakban egyaránt. Nyilvánvalóan figyelembe kell venni, hogy inzulint eleve hyperglycaemiás, rosszul beállított diabéteszben, számos társbetegséggel (veseelégtelenség, fogyás) rendelkező betegek adjuk, így nem biztos, hogy a kedvezőtlen csontthatás valóban magának az inzulinnak a következménye. Mindenesetre nagy figyelemmel tervezett esetkontrollos vizsgálatokban, az egyéb tényezőkre történt normalizáció ellenére is megmarad az inzulin és a fokozott törési rizikó közti összefüggés (43, 44). Mindez klinikailag felhívhatja arra is a figyelmet, hogy inzulinnal kezelt idős betegekben nem kell törekedni minden áron a szigorú glikémiás célértékek elérésére (43, 44). A metformin in vitro vizsgálatokban csontépítő hatású volt, in vivo pedig csökkentette a törési rizikót (43, 46). A metformin fokozza az osteoblastok proliferációját és differenciálódását, a biokémiai markerek közül pedig az osteocalcin és alkalikus foszfatáz aktivitást, valamint az anabolikus IGF-1 expressziót is (46). A hyperglycaemiával összefüggő mechanizmusok közül a metformin gátolja az osteoblastok AGE-indukált változásait. A metformin ugyancsak gátolja a RANKL-mediált csontresorptiot. Vannak azonban ellentmondó adatok is, ahol nem sikerült igazolni a metformin csontanyag-cserére gyakorolt hatásait (43, 46).

1. TÁBLÁZAT: ANTIDIABETIKUMOK HATÁSAI A CSONTRA (46. NYOMÁN)

	ÁLLATMODELL				HUMÁN SEJT		CSONTBIOMARKER		BMD	TÖRÉS
	IN VITRO		IN VIVO		IN VITRO		KÉPZÉS	BONTÁS		
	KÉPZÉS	BONTÁS	KÉPZÉS	BONTÁS	KÉPZÉS	BONTÁS				
METFORMIN	↑↑/=	↓	↑	↓	=/↓	=/↓	↓/=	↓/=	=/↑	↓/=
SZULFANILURÉÁK	↑	?	?	?	?	?	↑/=	↓/=	?	↓/=
THIAZOLIDINDIONOK	↓↓↓	↑↑	↓↓↓	↑↑	↓	↑	↓↓/=	↑↑/=	↓↓	↑↑/=
GLP-1- ANALÓG	↑	↓	↑	↓	↑	?	=	↓↓	↑/=	=
DPP-4-GÁTLÓ	↓/=	=	↓/=↑	=	↓/=	?	↓/=	=	?	↓/=

Jelmagyarázat: ↓ : a hatás csökkentése, ↑ : a hatás növelése, = : a hatást nem befolyásolja.

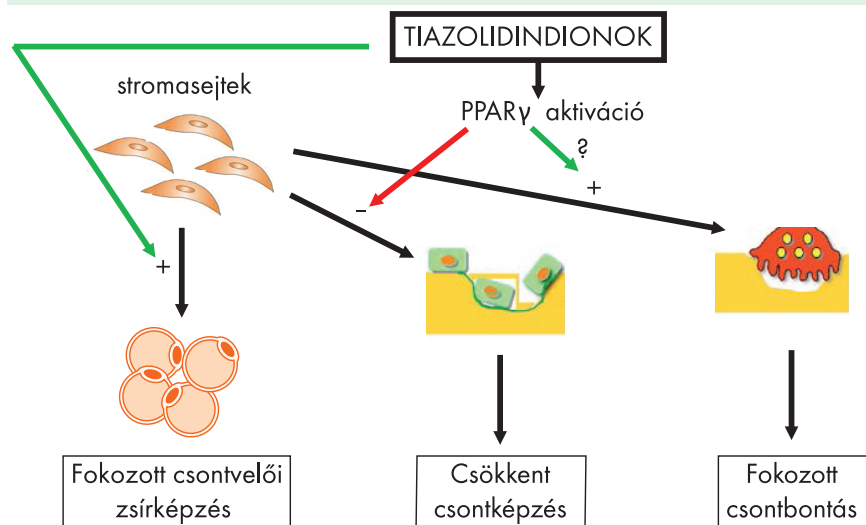




Úgy tűnik, a szulfanilurea származékok is csökkentik a törések incidenciáját (44, 46). Itt azonban jóval kevesebb az adat, mint metformin esetén. Főleg a csontképzésre vonatkozóan vannak preklinikai és klinikai vizsgálatok. A glimepirid serkenti az osteoblast proliferációt és differenciálódást. A szer kivédte az állatokban a glükóz által kiváltott csontkárosodást (46, 47). Klinikai vizsgálatokban a gliburid csökkentette a CTX-szintet. A törésekre azonban a néhány elérhető vizsgálatban nem voltak hatással e szerek (43, 46). Ezzel szemben a glitazonok (tiazolidindionok) ellentétes hatásúak lehetnek (1. ábra). Ezek a szerek a PPAR γ -t serkentik. A PPAR γ kiemelt szerepet játszik a sejt differenciálódásban. Aktivációja, részben a Runx2 gátlásán keresztül, visszaszorítja a csontvelőben az osteoblast-poolt és gátolja az osteoblastogenezist. A gyakorlatban a Runx2/PPAR γ arány meghatározásával lehet jellemezni a glitazonok csonthatásait (43, 46). A két, diabéteszben regisztrált készítmény közül a rosiglitazon duplájára növeli a csonttörési rizikót, elsősorban 2-es típusú diabéteszes nőkben (48, 49). Ami a sejtes és molekuláris hatásokat illeti, a rosiglitazon csökkenti az osteoblast-specifikus Runx2, osteocalcin, Osterix, 1-es típusú kollagéntermelést, az osteogén differenciálódást az adipocytá irányba tolja el. A glitazonok fokozzák a DKK-1 és sclerostin termelést, ezáltal gátolva a Wnt-tenyeg működését és az osteoblastogenezist. Ezen szerek a csontképzésben fontos szerepet játszó IGF-1 és FGF termelését is csökkentik. A másik oldalon a tiazolidindionok fokozzák az osteoclastok számát, differenciálódását és a csontresorptiót. Mind a rosiglitazon, mind a pioglitazon csökkentik a formációs és emelik a resorptios csontbiokémiai markerek szintjét. Mindez klinikailag a BMD csökkenésében és a törési rizikó növekedésében nyilvánul meg (43, 46). A hyperglycaemia önmaga is fokozza a PPAR γ aktivitást, ezáltal direkt módon is osteoporosishoz vezet (14).

A GLP-1- (incretin) agonisták esetében a megfigyelések ellentmondásosak. A liraglutid esetében a törési kockázat csökkenéséről, míg az exenatid esetében annak fokozódásáról számoltak

1. ÁBRA: A TIAZOLIDINDIONOK (GLITAZONOK) HATÁSA A CSONTRA
EZEK A SZEREK AKTIVÁLJÁK A PPAR γ -T. ENNEK RÉVÉN EGYRÉSZE A CSONTKÉPZÉS VISSZASZORUL, MÁSRÉSZEZT, VALÓSZÍNŰLEG, A CSONTRESORPTIO IS FOKOZÓDIK. A GLITAZONOK EGYÜTTAL A MATRIX STROMASEJTJEINEK DIFFERENCIÁLÓDÁSÁT A CSONTSEJT FELŐL A ZSÍRSEJTEK FELÉ TOLJÁK EL (43. NYOMÁN).



be (14, 50). Az osteoblastok mind GLP-1-et mind GLP-2-t expresszálnak és agonistáik emelik az osteocalcin termelést. A GLP-1 emeli az OPG/RANKL arányt. Nagyon kevés klinikai vizsgálat van, úgy tűnik, a GLP agonisták nincsenek káros hatással a csontra (43, 46). A DPP-4-gátlók esetében szintén csökkenhet a törési rizikó (14, 51), de összességében még nagyon kevés adattal rendelkezünk (43). A bizonyos ellentmondások megítélésénél azonban figyelembe kell venni, hogy sokszor nem a gyógyszer maga, hanem az általa kiváltott glikémiás kontroll mértéke a döntő. Vagyis a cukorháztartás az, ami eldönti a csontvesztés mértékét (14).

AZ OSTEOPOROSIS ÉS A TÖRÉSI RIZIKÓ FELMÉRÉSE DIABÉTESZES BETEGEKBEN

Azok után, hogy megtárgyaltuk az 1-es és 2-es típusú diabetes mellitus és az osteoporosis közti összefüggéseket, minden cukorbetegnél figyelni kell a csont-homeosztázisra. A rendszeres, standard protokolloknak megfelelő denzitometria mellett a FRAX használata elsődleges. Magunk 68, 50 év feletti, 2-es típusú diabéteszben szenvedő férfiakban vizsgálatuk a FRAX eredményeit. Az átlagos össz törésre, illetve csipőtáji törésre vonatkoztatott FRAX értéke 3,2%, illetve 0,7% volt (8).

TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

A diabéteszes betegekben nemcsak a törési rizikó fokozott, de a törésgyógyulásuk is elégtelen (7). A törésgyógyulásra vonatkozóan humán vizsgálat nem nagyon érhető el diabéteszben. Egy experimentális diabéteszmodellben parathormon (PTH) adásával részben vissza lehetett fordítani a diabétesz okozta csontkárosodást (52). Természetesen diabéteszes betegekben is a preventív szemlélet az elsődleges. Az adekvát kalcium, D-vitamin-szupplementáció, a megfelelő fizikai aktivitás jelentik a megelőzés első vonalát. Meg kell azonban jegyezni, hogy a kalcium-szupplementáció esetében továbbra is megfontolandó a törésmegelőző hatás kérdésessége versus az ateroszklerotikus mellékhatás (infarktusz, stroke) mentén rejlő ellentmondás (7). A kalcium-szupplementáció vaszkuláris mellékhatásai, különösen D-vitaminnal kombinálva, kiemelt kockázatot jelenthetnek a diabéteszes betegekben, akiknek eleve is magasabb kardiovaszkuláris rizikójuk van. Az anti-resorptívumok (biszfoszfonátok, denosumab, raloxifen) elvileg adhatók, de figyelembe kell venni, hogy a turnover és a biokémiai markerek szintje diabéteszben eleve alacsony. Az anabolikumok közül a teriparatid megfelelő opció lehet (7). Jelenleg nincs konkrét ajánlás a diabéteszhez társuló szekunder osteoporosis rutin szűrésére és ellátására.



IRODALOM

1. Schwartz AV. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 515–519.
2. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (Suppl 2): S493–514.
3. de L II, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1713–1720.
4. Vestergaard P. Diabetes and osteoporosis — cause for concern? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 53.
5. Khan TS, Fraser LA. Type 1 diabetes and osteoporosis: from molecular pathways to bone phenotype. *Osteoporos* 2015: 174–186.
6. Morrison L, Bogan IK. Bone development in diabetic children: a roentgen study. *Am J Med Sci* 1927; 174: 313–318.
7. Oei L, Rivadeneira F, Zillikens MC, et al. Diabetes, diabetic complications, and fracture risk. *Curr Osteoporos Rep* 2015; 13: 106–115.
8. 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: 1161–1167.
9. Valkusz Z. Diabetes és osteoporosis. *Orv Hetil* 2011; 152: 1161–1166.
10. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1612–1617.
11. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305: 2184–2192.
12. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 495–505.
13. Eknayan G, Levin N, Nissenson A, et al. NKF and RPA collaborating on clinical practice guidelines for chronic kidney disease. *Nephrol News Issues* 2001; 15: 13–54.
14. Starup-Linde J, Vestergaard P. Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? *Eur J Endocrinol* 2015; 173: R93–99.
15. Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients: a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1697–1708.
16. Einhorn TA, Boskey AL, Gundberg CM, et al. The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes. *J Orthop Res* 1988; 6: 317–323.
17. Akune T, Ogata N, Hoshi K, et al. Insulin receptor substrate-2 maintains predominance of anabolic function over catabolic function of osteoblasts. *J Cell Biol* 2002; 159: 147–156.
18. Ogata N, Chikazu D, Kubota N, et al. (2000) Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest* 2000; 105: 935–943.
19. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell* 2010; 142: 309–319.
20. Thomas DM, Hards DK, Rogers SD, et al. Insulin receptor expression in bone. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1312–1320.
21. Wergedal JE, Baylink DJ. Characterization of cells isolated and cultured from human bone. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984; 176: 60–69.
22. Thomas DM, Udagawa N, Hards DK, et al. Insulin receptor expression in primary and cultured osteoclast-like cells. *Bone* 1998; 23: 181–186.
23. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1194–1202.
24. Jehle PM, Ostertag A, Schulten K, et al. Insulin-like growth factor system components in hyperparathyroidism and renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2000; 57: 423–436.
25. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance — mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325: 938–948.
26. Reid IR, Evans MC, Cooper GJ, et al. Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol* 1993; 265: E655–659.
27. Haffner SM, Bauer RL. The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism* 1993; 42: 735–738.
28. Sambrook PN, Eisman JA, Pocock NA, et al. Serum insulin and bone density in normal subjects. *J Rheumatol* 1998; 15: 1415–1417.
29. Birkeland KI, Hanssen KF, Torjesen PA, et al. Level of sex hormone-binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 275–278.
30. Lindsay R. Why do oestrogens prevent bone loss? *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991; 5: 837–852.
31. Conover CA, Lee PD, Riggs BL, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-1 expression in cultured human bone cells: regulation by insulin and glucocorticoid. *Endocrinology* 1996; 137: 3295–3301.
32. Suzuki K, Miyakoshi N, Tsuchida T, et al. Effects of combined treatment of insulin and human parathyroid hormone(1-34) on cancellous bone mass and structure in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bone* 2003; 33: 108–114.
33. Williams JP, Blair HC, McDonald JM, et al. Regulation of osteoclastic bone resorption by glucose. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 646–651.
34. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, et al. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1317–1328.
35. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, et al. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001; 28: 195–201.
36. Saito M, Fujii K, Mori Y, et al. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1514–1523.
37. D'Erasmio E, Pisani D, Ragno A, et al. Calcium homeostasis during oral glucose load in healthy women. *Horm Metab Res* 1999; 31: 271–273.
38. Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2915–2920.
39. Scragg R, Holdaway I, Singh V, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27: 181–188.
40. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, et al. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40: 344–347.
41. Schett G, Zwerina J, David JP. The role of Wnt proteins in arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 473–480.
42. Pena JM, Aspberg S, MacFadyen J, et al. Statin therapy and risk of fracture: results from the JUPITER randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 171–177.
43. Mannucci E, Dicembrini I. Drugs for type 2 diabetes: role in the regulation of bone metabolism. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015; 12: 130–134.
44. Monami M, Cresci B, Colombini A, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* 2008; 31: 199–203.
45. Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C, et al. Metformin reverts deleterious effects of advanced glycation end-products (AGEs) on osteoblastic cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 333–340.
46. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int* 2015; 26: 2073–2089.
47. Ma P, Gu B, Ma J, et al. Glimepiride induces proliferation and differentiation of rat osteoblasts via the PI3-kinase/Akt pathway. *Metabolism* 2010; 59: 359–366.
48. Vestergaard P. Bone metabolism in type 2 diabetes and role of thiazolidinediones. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 125–131.
49. Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, et al. A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2792–2798.
50. Su B, Sheng H, Zhang M, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2015; 48: 107–115.
51. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011; 34: 2474–2476.
52. Hamann C, Picke AK, Campbell GM, et al. Effects of parathyroid hormone on bone mass, bone strength, and bone regeneration in male rats with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology* 2014; 155: 1197–1206.