

Léky ovlivňující kostní metabolismus diabetiků

V. Palička

Ústav klinické biochemie a diagnostiky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, Osteocentrum, přednosta prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Souhrn: Výrazné zlepšení poznatků o fyziologii, patofyziologii a patobiochemii kostního metabolismu přineslo nejen lepší poznání regulačních mechanismů kostní remodelace v dospělosti, ale i bližší pochopení poruch těchto regulačních procesů u jiných onemocnění. V patofyziologii metabolické kostní choroby u diabetiků je v současné době v centru zájmu způsob, jakým je regulována diferenciace mezenchymálních kmenových buněk v osteoblasty, resp. v adipocyty. Klíčová role PPAR- γ , jeho aktivace či utlumení aktivity, a tím i směřování diferenciace v tukové buňky nebo osteoblasty je zvláště důležitá u diabetiků. Thiazolidinodiony, především typu rosiglitazonu, mají svůj pozitivní efekt na zvýšení citlivosti tkání k inzulínu postavený právě na aktivaci PPAR- γ . Proto mohou při delším podávání vyvolat obraz stárnoucí kosti. K příčinám zvýšené fragility kostí u diabetiků ale přispívá mnoho faktorů, ať již přímo, či nepřímo – AGE, změny koncentrace inzulínu a IGF-I, poruchy renálních funkcí, chronické zánětlivé procesy a porušená imunita. Léčba osteoporózy u diabetiků se zásadně neliší od léčby postmenopauzální osteoporózy.

Klíčová slova: osteoporóza – diabetes mellitus – PPAR – terapie

Drugs Influencing Bone Metabolism in Diabetic Patients

Summary: A significant improvement in the knowledge of physiology, pathophysiology and pathobiochemistry of bone metabolism has enhanced the understanding not only of regulatory mechanisms of bone remodeling in adulthood but also of the dysfunction of such regulatory processes with other diseases. In the pathophysiology of metabolic bone disease in diabetic patients, attention is currently being focused on the method in which the differentiation of mesenchymal stem cells in osteoblasts, or adipocytes is regulated. The key role of PPAR- γ , its activation or activity inhibition and thus also the directing of the differentiation in fat cells or osteoblasts is especially important in diabetic patients. Thiazolidinediones, in particular of the rosiglitazone type, have a positive impact on increased tissue sensitivity to insulin built on the activation of PPAR- γ . Therefore, they can provoke the image of an aging bone in case of prolonged administration. Nevertheless, many factors contribute to the causes of increased fragility of bones in diabetic patients, both directly and indirectly – AGE, changes in insulin and IGF-I concentrations, renal dysfunctions, chronic inflammatory processes and impaired immunity. The treatment of osteoporosis in diabetic patients does not principally differ from the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words: osteoporosis – diabetes mellitus – PPAR – therapy

Základní fyziologické metabolické děje v kostní tkáni

Kostní tkáň je trvale v aktivním metabolickém obratu. Zatímco v dětství převládá kostní novotvorba, růst a budování nové kostní tkáně, v dospělosti slouží trvalá kostní přestavba především k udržení dobré pevnosti, pružnosti a odolnosti proti zlomeninám. Vyvážená kostní resorpce (osteokatabolický děj) s kostní novotvorbou (osteobolický děj) pomáhá reagovat na měnící se zátěž a potřeby organismu a současně umožňuje odstranit drobná poškození, mikrofraktury a další drobné nedostatky vyvolané zátěží kosti. Remodelační cyklus běží trvale a v cyklickém průběhu reparuje a obnovuje kostní strukturu. V remodelačním „cyklu“ dochází k diferenciaci buněk monocyto/makrofágové linie v kostní dření a postupnému vzniku

fuzního polykaryontu – osteoklastu. Přinejmenším 2 cytokiny jsou esenciální pro správnou diferenciaci, vznik a aktivaci osteoklastu: RANKL (ligand receptor-aktivátoru nukleárního faktoru κ B) a M-CSF (macrophage-colony stimulating factor). RANKL je členem TNF-superfamily, je produkován stromálními buňkami a z nich vznikajícími osteoblasty, které vlastně regulují aktivitu svého funkčního antagonisty. Aktivované osteoklasty usurují a postupně odbourávají kostní tkáň. Sekrece vodíkových iontů vede k poklesu pH pod osteoklastem na hodnotu 4, čímž je chemicky destruovaná minerální složka kosti; sekrece proteolytických enzymů zajistí odbourání proteinových struktur. Po fázi zvratu jsou aktivovány pluripotentní mezenchymální prekurzory, které diferencují v osteoblasty. Tato diferenciace je regulo-

vána četnými působky typu Hedgehog cytokinů, kostního morfogenetického proteinu, TGF- β a rodinou sekrečních glykoproteinů Wnt. Aktivované osteoblasty nasedají na odbouranou kost, secernují proteinovou matici (kollagen, osteokalcin a další proteiny) za vzniku osteoidu, který je následně mineralizován. Vzniklá novotvořená kost tedy nahradila starší, opotřebovanou kostní tkáň, přičemž současně došlo k reparaci drobných poškození kosti. Pokud jsou oba procesy v rovnováze, kostní tkáň neubývá ani nepřibývá, proces je ve fyziologické rovnováze.

Změny kostního metabolismu u diabetiků

Postižení kostní tkáně u diabetiků může vést k několika rozličným změnám typu osteoporózy, osteomalacie, vzácněji k osteopetróze či osteodystrofií; známé

je i lokalizované poškození kosti. Příčiny vzniku osteoporózy u diabetických pacientů jsou a mohou být mnohočetné. Některé z nich jsou obecného charakteru, se kterými se setkáme i u nediatetické populace. Soustředíme-li se na osteoporózu, pak nepřekvapuje, že mnohdy jde o kombinaci osteoporózy postmenopauzální a osteoporózy, kterou můžeme dávat do souvislosti s poruchou metabolismu kosti u diabetiků. Obecný vliv diabetu na kostní tkáň je mnohočetný a v některých směrech protichůdný – kost je ovlivňována mnoha faktory, které diabetes mellitus provázají. Nepochybný vliv tak má obezita, změna koncentrace inzulinu i IGF-I (včetně tkáňových koncentrací), porucha renálních funkcí, hyperkalciurie, která může provázet glykózii, chronické zánětlivé procesy i produkty pokročilé glykace kolagenu kostní tkáně. Tato glykace však může mít hlubší dopad než „jen“ pouhé poškození kolagenu a jeho funkce. Skutečností je, že AGE-modifikovaný kolagen je hůře degradován proteolytickými enzymy, především je více odolný vůči působení matrix-metaloproteináz. Hromadění AGE-modifikovaného kolagenu vede k poklesu pevnosti kosti a zvýšené fragilitě. AGE navíc ovlivňuje metabolismus kostních buněk, a to jak osteoblastů, tak i osteoklastů, a zpomaluje hojení fraktur [7]. AGE snižuje diferenciaci osteoklastů, především zábranou diferenciaci osteoklastických progenitorů na preosteoklasty. Obecně je však nutno konstatovat, že nálezy změn kostního metabolismu u diabetiků jsou nehomogenní, shoda panuje pouze v tom, že jak 1. typ, tak 2. typ diabetu je provázen zvýšeným rizikem fraktur. Největší riziko mají ženy s diabetem (DM) 1. typu. Hlavním poškozujícím mechanismem je pokles kostní formace a snížený kostní obrát. Inzulin i amylin mají anabolický efekt na kost a jejich pokles u DM 1. typu poškozuje kostní novotvorbu především poklesem IGF-I [2]. Důvodem fraktur jsou mnohdy i choroby a stavy doprovázející diabetické onemocnění – porucha

vizu, mikroangiopatie, poruchy motoriky pro neuropatie a další. U diabetiků 1. typu může hrát roli i nedostatečný vývoj kostry v období dospívání, opožděná puberta, porucha kvality výživy, hypovitaminóza D a častá autoimunitní onemocnění.

Hlavní pozornost je v současné době věnována vzniku a diferenciaci osteoblastů. Osteoblasty vznikají z pluripotentní mezenchymální buňky, která má schopnost diferencovat v osteoblast, ale také v chondrocyt, myocyt a především adipocyt. Mechanismus diferenciaci a jeho směřování do různých typů buněk je ovlivněno mnoha faktory. Diferenciaci v osteoblast je regulována především osterixem a Runx2, stimuluje diferenciaci v adipocyty jen regulována růstovými faktory C/EBP, které následně aktivují expresi PPAR- γ . U všech stárnoucích organismů dochází k postupné infiltraci kostí dřevě tukovými buňkami. Proces diferenciaci mezenchymálních kmenových buněk je regulován parciálním tlakem kyslíku a dobrým prokrvením kostní dřevě a jeho porucha podporuje diferenciaci v adipocyty. S věkem klesá rovněž exprese Runx2 a stoupá exprese PPAR- γ . Zdá se, že mezenchymální kmenové buňky jsou defaultně nastaveny k diferenciaci v adipocyty. S průběhem věku klesá aktivita stimulačních faktorů, které vedou v diferenciaci mezenchymálních buněk v osteoblasty a začíná převažovat diferenciaci v adipocyty [1].

Thiazolidindiony (TZD) jsou anti-diabetické léky, které zvyšují senzitivitu na inzulin aktivací PPAR- γ . Tento žádaný antidiabetický efekt se ovšem může negativně projevit nežádoucím vlivem na diferenciaci mezenchymálních kmenových buněk. Podrobný popis efektu a mechanismu účinku PPAR- γ je stále studován. Dostatečná osteoblastická diferenciaci je udržována přinejmenším 2 signalizačními cestami: jedna z nich se týká zásahu do nukleárního faktoru κB , který může blokovat vazbu DNA s PPAR- γ , druhou je ovlivnění sekrečního glykoproteinu Wnt a aktivací jeho non-kanonické

cesty s následnou depresí PPAR- γ [6]. Jestliže je ovšem aktivita PPAR- γ stimulována podáním TZD, převládne diferenciaci mezenchymálních kmenových buněk v adipocyty s poklesem vzniku a aktivity osteoblastů, a tedy následným negativním efektem na kostní tkáň. Novější studie deklarují navíc i vliv stimulace PPAR- γ na osteoklasty. Jedním z cílových genů PPAR- γ je *c-fos*, klíčový regulátor makofágové/monocytové linie, tedy linie, která dává vliv osteoklastům [9].

V klinických studiích byl negativní vliv některých TZD na metabolismus kostní tkáně a následné zvýšení rizika fraktur prokázán [5], především pro rosiglitazon a pioglitazon. Dlouhodobé podávání rosiglitazonu vede ke změnám kostí, které někteří autoři označují jako „stárnoucí kost“ [3]. Ne všechny TZD však mají takový negativní efekt na kostní metabolismus – např. netoglitazon má mnohem slabší antiosteoblastický efekt, což se projevuje i menším negativním vlivem na kostní metabolismus. Efekt na adipogenezi a osteoblastogenezi je u tohoto preparátu separován [4].

Léčba osteoporózy u diabetiků

V léčbě osteoporózy u pacientů, kteří mají současně diabetes, není velkých diferencí oproti léčbě ostatních osteoporotických pacientů. Velmi vhodné je dbát na hormonální rovnováhu s event. hormonální suplementací. Dominující lékovou skupinou zůstávají bisfosfonáty, u postmenopauzálních žen jsou vhodné i selektivní modulátory estrogenních receptorů nebo osteoanabolické léky typu stroncium ranelátu. U těžkých stavů s výrazným poklesem kostní minerální denzity a frakturami v anamnéze či selháním dosavadní antikatabolické (antiresorpční) léčby je vhodné použití derivátů parathormonu, které mají dosud nejsilnější známý efekt na léčbu osteoporózy.

Velmi důležitým faktorem je zajištění dostatečné saturace organismu vitamínem D. Ten je nejen nezbytnou součástí léčby osteoporózy a jedním z předpokladů plného účinku antiresorpční

léčby, ale ovlivňuje i imunitní reakce, sekreci inzulínu či hematopoézu. Kalcitriol snižuje tvorbu a produkci parathormonu, zvyšuje mineralizaci kostí, zvyšuje intestinální vstřebávání vápníku a fosfátů. Zvyšuje diferenciaci buněk imunitního systému, upravuje hematopoézu a inhibuje klonální proliferaci maligních buněk [8].

Podpořeno VZ MZ MZO 001799906.

Literatura

1. Duque G. Bone and fat connection in aging bone. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 429–434.
2. Hamdy NAT. Osteoporosis: Other Secondary Causes. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 7th ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research 2009: 276–279.
3. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR et al. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology* 2007; 148: 2669–2680.
4. Lazarenko OP, Rzonca SO, Suva LJ et al. Netoglitazone is a PPAR-gamma ligand with selective effects on bone and fat. *Bone* 2006; 38: 74–84.
5. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168: 820–825.
6. Takada I, Kato S. A New PPAR- γ Function in Bone. *IBMS BoneKEy* 2008; 5: 258–261.
7. Valcourt U, Merle B, Gineyts E et al. Non-enzymatic glycation of bone collagen modifies osteoclastic activity and differentiation. *J Biol Chem* 2007; 282: 5691–5703.
8. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 371: 1–12.
9. Wan Y, Chong LW, Evans RM. PPAR- γ regulates osteoclastogenesis in mice. *Nat Med* 2007; 13: 1496–1503.

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

www.lfhk.cuni.cz

e-mail: palicka@lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 15. 3. 2009

www.urologickelisty.cz