

Změny kostního metabolismu u diabetiků

Vladimír Palička^{1,2}, Jana Lesná^{1,2}, Ladislava Pavlíková^{1,2}

¹ Osteologické centrum FN Hradec Králové, vedoucí prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

² Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové, přednostka MUDr. Ladislava Pavlíková

Souhrn

Zásah porušené regulace metabolismu glukózy do metabolismu kostní tkáně je mnohostranný a velmi komplikovaný. Ve většině případů nacházíme u diabetiků zvýšené riziko zlomenin. Důvody, které k tomuto stavu vedou, jsou mnohočetné. U diabetiků nebývá hlavní příčinou pokles kostní minerální hustoty, spíše jde o snížení kvality kostní tkáně a změnu její struktury. Významnou roli hraje nepochybně inzulin a inzulinová rezistence, uplatňuje se ale i zvýšená glykace proteinů, včetně zvýšené glykace kolagenu v kostech, změna produkce a hladiny sklerostinu, zásah do diferenciace pluripotentních kmenových buněk a zvrát jejich diferenciace směrem k adipocytům a mnohé další faktory. Nemalý podíl na zvýšeném riziku fraktur mohou mít i některá antidiabetika, především perorální. Vzhledem ke stoupající incidenci obou chorob, diabetu i osteoporózy, bude nezbytné podrobněji zkoumat i jejich vzájemné vazby a ovlivnění.

Klíčová slova: antidiabetika – diabetes mellitus – inzulinová rezistence – metabolismus kostí – osteoporóza

Changes of bone metabolism in diabetics

Summary

The effect of impaired regulation of the glucose metabolism on the bone tissue metabolism is many-sided and very complicated. In most cases we observe an increased risk of fracture in people with diabetes. The reasons causing this condition are varied. Its main cause in diabetic patients is typically not the decrease in bone mineral density, it is rather deterioration of bone tissue and its structure. An important role of insulin and insulin resistance is beyond dispute, with numerous other factors at work, such as increased glycation of proteins, including increased glycation of collagen in bones, change in sclerostin production and levels, intervention in the pluripotent stem cells differentiation and reversal of their differentiation toward adipocytes and many more. Some antidiabetics, mainly oral, may also significantly contribute to the increased risk of fracture. Given the increasing incidence of both diseases, diabetes and osteoporosis, it will be also necessary to examine in greater detail their mutual relations and effects.

Key words: antidiabetics – bone metabolism – diabetes mellitus – insulin resistance – osteoporosis

Úvod

Jak diabetes mellitus, tak osteoporóza patří k tzv. civilizačním chorobám. Obě jsou považovány za jedny z nejčastějších – diabetes postihuje až 10 % populace, osteoporóza 7–8 % populace a incidence (a následně i prevalence) obou chorob výrazně narůstá. Obě mají vazbu na věk: osteoporóza je považována za typickou chorobu staršího věku, diabetes mellitus 2. typu (DM2T) má zřetelnou věkovou vazbu. Zdá se logické, že obě choroby musí poměrně často postihovat tytéž osoby – už jen ze statistických důvodů.

Častější společný výskyt ale není pouze koincidence či dokonce náhodnou koincidence. Metabolické procesy mají velmi složité vazby a nejenak je tomu i s postižením metabolismu kostní tkáně u diabetiků. Diabetes poškozuje mnohé orgány a tkáně, typické jsou makroangiopatie, mikroangiopatie, následná ateroskleróza, retinopatie, nefropatie a neuropatie. Většina studií, které

sledovaly vazbu mezi diabetem a poruchami metabolismu kostní tkáně, však dospěly k překvapivým zjištěním: většina diabetiků, ať již s DM1T či s DM2T, má normální kostní minerální hustotu, chybí tedy základní diagnostický ukazatel, který definuje osteopenii či osteoporózu. V rozporu s normální kostní minerální hustotou (bone mineral density – BMD) však mají diabetici, zvláště pak nemocní s DM2T, vyšší výskyt fraktur, které svým charakterem odpovídají osteoporotickým zlomeninám. Jde obvykle o fraktury proximálního femoru nebo kompresivní fraktury obratlů. To, že vazba mezi BMD a výskytem osteoporotických fraktur není příliš těsná, je známe už dlouho a nejen u diabetiků – většina tzv. osteoporotických zlomenin se objevuje u osob s osteopenií, tedy před poklesem BMD do definičního pásma osteoporózy. Riziko zlomenin však v žádném případě není spojeno pouze s poklesem množství kostního minerálu; zásadní roli hraje také mikroarchitektura a kvalita kosti,

vlastnosti a kvalita organické složky kostní tkáně, geometrie kostí, aktivita kostních buněk a produkce a hladiny mezibuněčných působků z rodiny interleukinů a cytokinů, mezibuněčné a nitroibuněčné signalizace a interakce a transdukce signálů včetně genové aktivity. Proto jsou prozatím nálezy nejednotné a někdy i protichůdné. Velká populační studie ve Skotsku neprokázala vyšší riziko zlomenin kostí u diabetických mužů a jen malé u žen s DM2T, ale extrémně zvýšené u mužů i žen s DM1T [6]. Ve většině prací je však popisováno zvýšené riziko zlomenin kostí a poruchy kostního metabolismu u nemocných s DM2T.

Příčiny poruchy metabolismu kostní tkáně u diabetiků

Ke vzniku poruchy metabolismu kostní tkáně, která může způsobit osteoporózu a zvýšenou fragilitu kostí, mohou u diabetiků vést jak příčiny obecné, tak specifické, svázané s metabolickými procesy u DM.

Obecné příčiny

Důvodem poklesu BMD a zvýšené fragility kostí je v obecném pohledu nerovnováha mezi osteoanabolickými ději a resorpční aktivitou. Pomineme-li dětský věk, ve kterém dominuje kostní novotvorba, růst a budování kostní tkáně, tak v dospělosti slouží trvalá kostní přestavba především k udržení potřebné pevnosti, pružnosti a odolnosti proti zlomeninám. Remodelační cyklus kostní tkáně, který je trvalým a charakteristickým znakem kostního metabolismu, umožňuje reagovat na měnící se potřeby organismu, adaptovat kostní tkáň na měnící se zátěž, pomáhá odstraňovat drobné mikrofraktury a další poškození a udržuje kostní tkáň v dobré kondici. Kostní buňky, které jsou rozhodujícími aktivátory kostní novotvorby a kostní resorpce, osteoblasty a osteoklasty, vznikají při každém remodelačním cyklu z kmenových buněk. V případě osteoblastů jsou to multipotentní mezenchymální kmenové buňky, v případě osteoklastů pak kmenové buňky monocyto/makrofágové linie. Mezenchymální kmenové buňky mohou diferencovat do několika buněčných linií – mimo osteoblastické také do adipocytů, chondroblastů a myoblastů. S postupem věku se stimulační děje přesouvají z linií buněk pohybového aparátu směrem k buňkám tukové tkáně. Tento děj pochopitelně probíhá s věkem také u diabetiků. Zásadní hormonální a metabolickou změnu v organismu představuje menopauza s poklesem produkce 17- β -estradiolu a následným zvýšením produkce RANKL v osteoblastech, což při současně relativně nižší produkci osteoprotegerinu vyvolá nadměrnou stimulaci diferenciaci, dozrávání a aktivity osteoklastů, a tedy zvýšenou kostní resorpci. Všechny tyto změny (a mnohé další) se pochopitelně týkají i kostního metabolismu u diabetiků.

Specifické změny, spojené s diabetem

Metabolické a orgánové změny postihující nemocné s DM mohou mít vazbu ke kostnímu metabolismu „zpro-

středkovanou“ postižením jiného orgánu, nebo přímo ovlivňují kostní tkáň. Diabetici, zvláště s DM2T, bývají často obézní a obezita má nepochybnou vazbu k riziku vzniku osteoporózy, ale i k riziku fraktur. Obezita bývá mnohdy považována za určitý ochranný faktor před frakturami, na druhé straně zvýšené množství tukové tkáně váže větší množství vitamínu D a sérová hladina tohoto působku bývá u obézních osob nižší. Dichotomizmus v diferenciaci multipotentní mezenchymální kmenové buňky již byl zmíněn, vliv některých léků na tuto diferenciaci je ale nepochybný a může mít pro vznik poruch kostního metabolismu u diabetiků výrazný vliv.

Diferenciace mezenchymální kmenové buňky je regulována mnoha růstovými a transkripčními faktory. Diferenciace v osteoblast je stimulována především osteoxinem a Runx2, stimulaci diferenciaci v adipocyt vyvolávají růstové faktory typu C/EBP, které následně aktivují expresi PPAR γ . Proces diferenciaci mezenchymálních kmenových buněk je navíc regulován prokrvením kostní dřeně a přísunem kyslíku a mikroangiopatie tedy mohou vést ke zvratu diferenciaci v adipocyt. Podle některých autorů [3] je tento diferenciální proces defaultně nastaven směrem k adipocytům a pokles osteoblasticky směřujících aktivačních faktorů s věkem vede k převaze diferenciaci v adipocyt. Do diferenciálního procesu ovšem zasahují i zevní vlivy, v případě diabetu též některé léky. Tiazolidindiony (TZD) zvyšují senzitivitu buněk k inzulinu aktivací PPAR γ . Tento pozitivní vliv na kompenzaci diabetu může nepříznivě zasáhnout do diferenciaci mezenchymálních kmenových buněk a poklesu tvorby a aktivace osteoblastů [9]. Novější studie dokazují i přímý stimulační vliv PPAR γ na osteoklasty, s aktivací genů skupiny c-fos [16]. Ne všechny TZD mají stejný vliv. Největší negativní efekt byl popsán u rosiglitazonu, novější TZD již mají negativní účinek na kostní metabolismus daleko menší [11]. Vztah přitom není zdaleka tak jednoduchý, jak se původně zdálo. Adipogenní nebo osteogenní diferenciaci kmenových buněk je ovlivňována mnoha signálními a transdukčními cestami. Mezi nejvýznamnější podle současných poznatků patří ovlivnění receptorů pro TGF β (a cesta Smad transkripčních faktorů), Wnt signalizace (zprostředkováná beta-kateninem), inzulinové receptory a G proteinové receptory. Celý systém navíc podléhá cirkadiálním rytům a hormonálním vlivům jak z periferie, tak z CNS [10].

Nejen tiazolidindiony, ale mnohé další léky používané v terapii DM mají vliv na metabolismus kostní tkáně. Glukagon-like peptide 1 (GLP1) je secernován tzv. L buňkami (intestálními epitelálními endokrinními buňkami) po příjmu potravy. Patří do rodiny inkretinů a po vazbě na odpovídající receptor na povrchu B-buněk pankreatu stimuluje sekreci inzulinu. U diabetiků 2. typu je přirozená sekrece GLP1 snížena. V terapii diabetu se proto využívají GLP1 agonisté a inhibitory DPP4 (dipeptidylpeptidázy 4), enzymu, který způsobuje rychlou degradaci nativních inkretinových působků. Zajímavým zjištěním bylo, že po podání některých inhibitorů DPP4 (vildagliptin) pokleslo riziko fraktur u diabetiků ve srovnání s pacienty

neléčenými nebo léčenými metforminem, deriváty sulfonylmočoviny nebo TZD. Kostní markery se přitom nezměnily [2]. Agonisté receptoru pro GLP1 (exenatid, liraglutid) ale incidenci fraktur neovlivnily [8]. Nižší výskyt fraktur bývá popisován někdy i u léčby metforminem, pravděpodobně pro snížení tvorby produktů pokročilé glykace [12].

Osteoanabolické děje realizované aktivitou osteoblastů, ale částečně zřejmě i osteoresorpční děje (realizované aktivitou osteoklastů) výrazně ovlivňuje a reguluje sklerostin, glykoprotein secernovaný osteocyty. Je výrazným antagonistou signální cesty Wnt/ β -katenin, která aktivuje diferenciaci a anabolickou činnost osteoblastů a zvýšená produkce a hladina sklerostinu tlumí diferenciaci i aktivitu osteoblastů a výrazně zvyšuje riziko zlomenin, zvláště pak kompresivních fraktur obratlů. Nově vyvíjené léčebné přípravky typu monoklonálních protilátek proti sklerostinu se zdají být velmi nadějnou léčbou osteoporózy. Japonští badatelé našli ve studii se 146 postmenopauzálními ženami a 175 muži staršími 50 let s DM2T vyšší hladiny sklerostinu u mužů než u žen, ale u obou pohlaví prokázali korelaci mezi zvýšenou hladinou sklerostinu v krevním séru a rizikem vertebrálních fraktur. Vzhledem k současně zvýšené hodnotě BMD předpokládají, že jde spíše o sníženou kvalitu kostní tkáně než o pokles hustoty kostního minerálu [17]. I ostatní popisují vyšší hodnoty sklerostinu u DM2T, zvláště u mužů, při současně vyšších hodnotách BMD a menších nálezích kalcifikovaných aterosklerotických plátů v karotidách [13]. Oblast je nepochybně perspektivní pro další bádání.

Zvýšená inzulinová rezistence, typická především pro DM2T, s následnou hyperinzulinemií, má rovněž vliv na kostní metabolismus. Inzulin je z hlediska kostní tkáně anabolický agens a hyperinzulinemie bývá spojena s vyšší kostní hmotou a vyšší BMD. Zvýšená hladina inzulinu navíc tlumí SHBP (sex-hormone binding protein), což zvyšuje volné, účinné hladiny sexuálních hormonů chránících kostní hmotu před resorpcí. V souladu s těmito údaji mívají diabetici, zvláště pak diabetici 2. typu, vyšší BMD. Přesto zůstává vysvětlení vztahů mezi inzulinovou rezistencí a kostní hmotou v mnohém nejasné, nález vyšší BMD není všemi studiemi potvrzován a objevily se i studie s opačnou vazbou [14]. Nejnovější práce [15] prokazují, že bez ohledu na množství kostního minerálu a BMD hraje rozhodující roli kvalita kostní tkáně. Se stoupající hladinou inzulinu v séru klesá pevnost a odolnost kostní tkáně proti zátěži. Zvýšení hodnot inzulinové rezistence (měřeno homeostatickým modelem HOMA-IR) na dvojnásobek vede k výraznému poklesu odolnosti kosti proti zátěži v krčku femoru (o 0,34–0,40 SD; $p < 0,001$). Tento pokles je po korekci na ostatní proměnné spojen pouze se vzestupem koncentrace inzulinu, nesouvisí s hladinou glukózy. Autoři soudí, že vazbu lze vysvětlit tím, že osteoblast, který je cílovou buňkou pro inzulin, po vazbě s inzulinem začne atypicky mezibuněčnou signalizací ovlivňovat osteoklasty a kostní resorpci. Knockoutované myši s deficitem receptorů pro inzulin na oste-

oblastech mají sníženou expresi genů zapojených do regulace kostní resorpce a produkují více osteoprotegerinu. Malé zvýšení produkce osteoprotegerinu v této studii překvapivě zvýšilo aktivitu osteoklastů, ale zmenšilo velikost resorpčních jamek [5]. Inzulinová signalizace v osteoblastech navíc podporuje kostní resorpci inhibicí genů rodiny *FoxO1*. Je nepochybné, že zvýšená fragilita kostí u diabetiků, objevující se současně se zvýšenou kostní minerální hustotou, je způsobena – prozatím ne přesně definovaným – poklesem kvality kostní tkáně, včetně změny v molekulách kolagenu a jejich zkřížených vazbách [7] a sníženým metabolickým obratem kostní tkáně a změnami separace mineralizovaných kolageních fibril [4].

Metabolismus kostí je silně ovlivňován dostatkem, resp. případným nedostatkem vitamínu D. Hladinu vitamínu D v séru ovlivňuje výrazně nejen obezita, ale i mnohé další faktory. U diabetiků je však změněna i dostupnost volného vitamínu D pro tkáň. Vitamin D je v séru z více než 99 % navázan na proteiny. Rozhodující část (85–90 %) je vázána poměrně pevnou vazbou na VDBP (Vitamin D Binding Protein), zbytek (10–15 %) daleko volnější vazbou na albumin. Volný vitamin D a frakce, která je volně vázána na albumin, bývají považovány za biologicky dostupný zdroj vitamínu D pro tkáň – aktivní formu vitamínu D. VDBP je přitom v inverzní korelaci s hladinou inzulinu a rezistencí buněk na inzulin [1]. Zvýšená inzulinová rezistence tedy vede k pevnější vazbě vitamínu D na vazebné proteiny a aktivní forma je snížena, a to i při zdánlivě postačující hladině celkového vitamínu D v krevním séru.

Závěr

Metabolické ovlivnění kostní tkáně u diabetu je mnohostranné a velmi závažné. V současné době se pohybujeme na povrchu znalostí, byť postupně získáváme informace o přenosu signálů, transdukčních dějích v kostních buňkách a jejich ovlivnění u diabetiků. Tato přehledová práce se jen krátce zmínila o nejpodstatnějších a nejvíce zkoumaných vlivech, nemohla však ani zdaleka postihnout a komentovat všechny změny, včetně změn glykačních, změn v porozitě kortikální kosti u diabetiků, změn v dostupnosti a hladinách stopových prvků, či celé oblasti autoimunitních procesů. Velkou perspektivou zůstává i „obrácená otázka“: jak metabolismus kosti ovlivňuje metabolismus glukózy a jak např. porucha karboxylace osteokalcinu, typického kostního proteinu, ovlivňuje inzulinovou rezistenci.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906). Podpořeno programem PRVOUK P37/11.

Literatura

1. Ashraf AP, Huisinckh C, Alavarez JA et al. Insulin Resistance Indices Are Inversely Associated With Vitamin D Binding Protein Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(1): 178–183.
2. Bunck MC, Poelma M, Eckhoff EM et al. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients. *J Diabetes* 2012; 4(2): 181–185.

3. Duque G. Bone and fat connection in aging bone. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(4): 429–434.
4. Farr JN, Drake MT, Amin S et al. In Vivo Assessment of Bone Quality in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. *J Bone Miner Res* 2014; 29(4): 787–795.
5. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* 2010; 142(2): 296–308.
6. Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC et al. Contemporary Risk of Hip Fracture in Type 1 and Type 2 Diabetes: A National Registry Study From Scotland. *J Bone Miner Res* 2014; 29(5): 1054–1060.
7. Jepsen KJ, Schlecht SH. Biomechanical Mechanisms: Resolving the Apparent Conundrum of Why Individuals With Type 2 Diabetes Show Increased Fracture Incidence Despite Having Normal BMD. *J Bone Miner Res* 2014; 29(4): 784–786.
8. Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Diabetes* 2014; 6(3): 260–266.
9. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168(8): 820–825.
10. Nuttall ME, Shah F, Singh V et al. Adipocytes and the Regulation of Bone Remodeling: A Balancing Act. *Calcif Tissue Int* 2014; 94(1): 78–87.
11. Palička V. Léky ovlivňující kostní metabolismus diabetiků. *Vnitř Lék* 2009; 55(4): 368–370.
12. Raška I jr. Diabetes mellitus 2. typu a kost. *Osteol Bull* 2013; 18(4): 133–136.
13. Register TC, Hruska KA, Divers J et al. Sclerostin Is Positively Associated With Bone Mineral Density in Men and Women and Negatively Associated With Carotid Calcified Atherosclerotic Plaque in Men From the African American-Diabetes Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(1): 315–321.
14. Shin D, Kim S, Kim KH et al. Association Between Insulin Resistance and Bone Mass in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(3): 988–995.
15. Srikanthan P, Crandall CJ, Miller-Martinez D et al. Insulin Resistance and Bone Strength: Findings From the Study of Midlife in the United States. *J Bone Miner Res* 2014; 29(4): 796–803.
16. Wan Y, Chong LW, Evans RM. PPAR- γ regulates osteoclastogenesis in mice. *Nat Med* 2007; 13(12): 1496–1503.
17. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated Sclerostin Levels Are Associated With Vertebral Fractures in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(10): 4030–4037.

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

✉ palicka@lfhk.cuni.cz

Osteologické centrum FN Hradec Králové
Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové
ukbd.fnhk.cz

Doručeno do redakce 3. 6. 2014

Přijato po recenzi 27. 7. 2014