

## 22 Osteoporóza a diabetes mellitus

Peter Jackuliak, Juraj Payer

### 22.1 Úvod

V posledných rokoch sa závažným problémom u diabetes mellitus (DM) 1. typu aj 2. typu stala fragilita kostí a riziko osteoporózy a osteoporotických fraktúr. U pacientov s DM 1. typu (DM1T) je 2- až 6-násobne vyššie riziko osteoporotickej fraktúry než u nediabetickej populácie. Podľa jednej recentnej analýzy, skoro polovica pacientov s DM1T mala aspoň 1 fraktúru po diagnostikovaní DM. Výskyt bol vyšší pri dlhšom trvaní DM, diagnóze DM pred 20. rokom života a rodinnej anamnéze

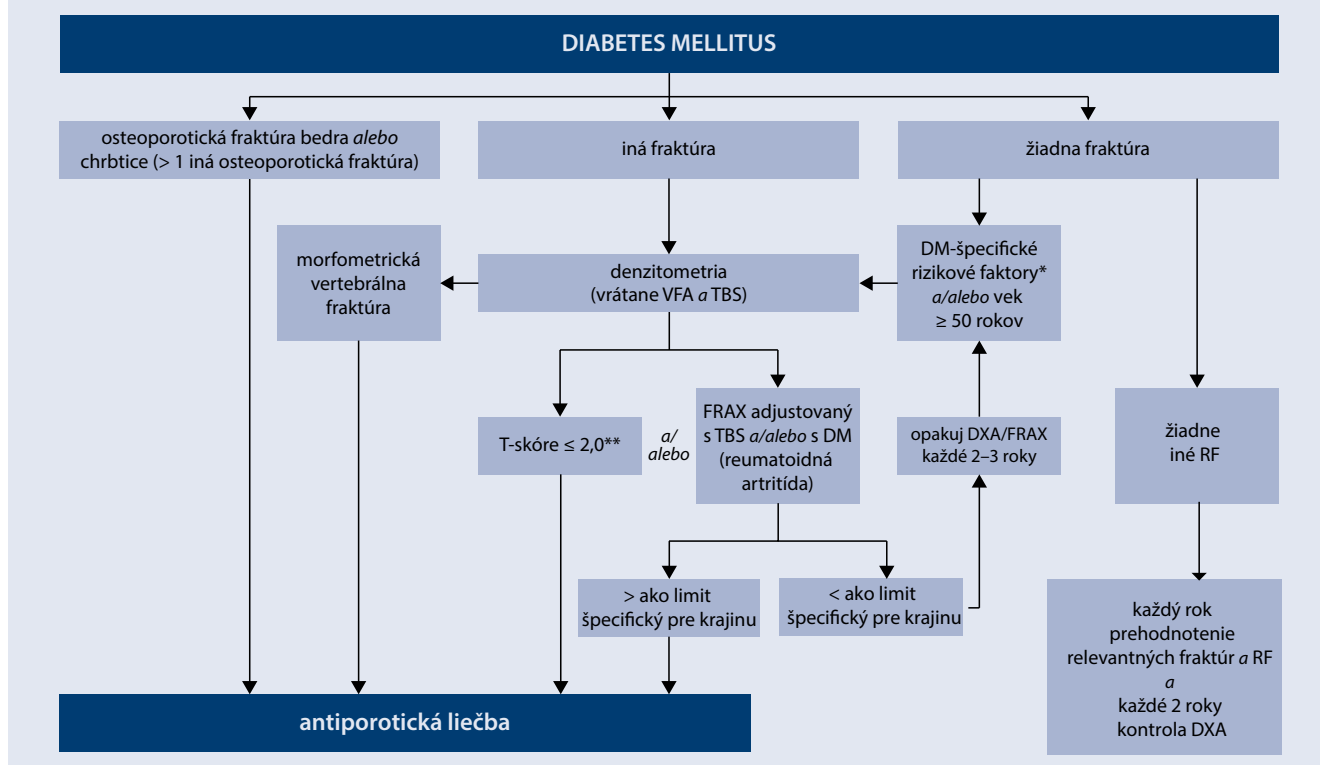
osteoporózy. Pacienti s DM 2. typu (DM2T) majú 1,2- až 3-násobne vyššie riziko fraktúry v porovnaní s nediabeticou populáciou, čiastočne ide o fraktúry bedra, ale hlavne o zlomeniny horných končatín a členka. Väčšie riziko fraktúr je hlavne u pacientov s BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> v porovnaní s obéznymi jedincami, u pacientov s trvaním DM2T viac ako 10 rokov, nízkou fyzickou aktivitou, vyšším vekom a u pacientov na liečbe inzulínom. Dôležitým rizikovým faktorom je zvýšené riziko pádov.

**Tab. 22.1 | Vplyv DM a prediabetes na kosť**

|                                   | DM1T                  | DM2T                  | prediabetes                      |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|
| riziko fraktúr                    | ↑↑                    | ↑                     | ?                                |
| BMD                               | ↓                     | ↔ alebo ↑             | ↔ alebo ↑                        |
| kostný obrat                      | ↓                     | ↓↓                    | ↓?                               |
| adipozita kostnej drene           | ↔                     | ↑↑                    | ?                                |
| kostná matrix – AGEs              | ↑                     | ↑                     | ?                                |
| mikroarchitektúra/geometria kosti | ↑ kortikálna porozita | ↑ kortikálna porozita | ↓ trabekulárna a kortikálna kosť |

↑ – zvýšenie ↓ – zníženie ↔ – bez zmeny (oproti kontrole) ? – neznáme zmeny AGEs – koncové produkty (neenzymatickej) glykácie/Advanced Glycation End-products BMD – hustota kostného minerálu/Bone Mineral Density

### Schéma 22.1 | Algoritmus manažmentu osteoporózy u pacienta s diabetes mellitus



\*DM-špecifické rizikové faktory: trvanie DM > 5 rokov; liečba DM inzulínom, glitazónmi, inhibítormi SGLT2; neuspokojivá glykemická kompenzácia s HbA<sub>1c</sub> > 7 % DCCT; mikrovaskulárne komplikácie, t. j. periférna a autonómna neuropatia, retinopatia, nefropatia

\*\*V SR platí indikačné kritérium iniciácie liečby T-skóre ≤ -2,5

DM – diabetes mellitus DXA – denzitometria FRAX – Fracture Risk Assessment Tool RF – rizikové faktory TBS – trabekulárne kostné skóre/Trabecular Bone Score VFA – Vertebral Fracture Assessment

## 22.2 Patogenéza osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus

Patogenéza kostných zmien u diabetikov je komplexná (tab. 22.1, s. 209). Diabetes ovplyvňuje kostný metabolizmus viacerými mechanizmami. Diabetici majú zníženie počtu a alterované funkcie osteoblastov. Taktiež je prítomná porucha diferenciácie osteoblastov – kmeňové bunky (MSC – Mesenchymal Stem Cells) sa diferencujú na adipocyty, čo vedie k adipozite kostnej drene, v ktorej adipocyty produkujú zápalové cytokíny a chemokíny. V dôsledku toho sa akumulujú proinflamačné makrofágy M1 v kostnej dreni. Porucha osteocytov vedie k zvýšenej expresii sklerostínu, inhibítora osteoblastov a RANKL. Je tiež zvýšený FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23), čo podmieňuje aj tvorbu aktívneho D-hormónu. Zníženie počtu EPC (Endothelial Progenitor Cells) vedie k zníženej permeabilite ciev, čo podmieňuje mikrohypoxiu kosti. Zvýšenie AGEs (Advanced Glycation End-products) v dôsledku metabolickej (de)kompenzácie tiež negatívne alteruje kostnú matrix, čo vyúsťuje ku väčšej kortikálnej porozite.

Osteoporotické fraktúry sú akceptované v medzinárodných odporúčaniach ako komorbidity DM, a teda pri komplexnom manažmente diabetika musíme myslieť aj na prevenciu a liečbu osteoporózy. Na druhej strane najmä starší pacienti s DM2T majú zvýšené riziko zlomenín (bedra, proximálneho humeru a členku) aj v dôsledku komorbidít a diabetických komplikácií.

## 22.3 Diagnostika osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus

V rámci diagnostiky osteoporózy u pacientov s DM sú dnes už vypracované algoritmy (schéma 22.1, s. 209), ktoré sú zosumarizovaním súčasných poznatkov o tzv. diapo-

roze. V rámci diagnostiky osteoporózy, najmä diabetikov s DM2T je dôležité okrem hodnotenia kvantity kostnej hmoty hodnotiť aj jej kvalitu, najmä využitím nových modalít ako je TBS (trabekulárne kostné skóre). Pri hodnotení len BMD sa diskutuje o znížení prahu T-skóre na -2,0 SD ako hodnoty, kedy je treba iniciovať antiporotickú terapiu. Pri využití nástroja FRAX je riziko hlavne u DM2T podhodnotené, a preto sa odporúča označiť za rizikový faktor „reumatoidná artritída“, pretože riziko pri DM2T a pri reumatoidnej artritíde je porovnateľné.

## 22.4 Liečba osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus

Pri liečbe diabetika z osteologického hľadiska je nutné brať do úvahy dva základné pohľady – akú antiporotickú liečbu treba zvoliť a ako liečiť samotný diabetes mellitus. O efekte antiporotík u diabetikov sa vie len málo. Väčšina údajov pochádza len z reálnej klinickej praxe. V klinických štúdiách je málo prác, ktoré cielene porovnávali efekt antiporotík u diabetikov. Väčšinou sa jedná len o post-hoc-analýzy hlavných štúdií pre daný liek. Prehľad používaných antiabetík a údajov o ich efekte u pacientov s DM uvádza tab. 22.2.

Základom manažmentu diabetických komplikácií, a teda aj kostných diabetických komplikácií je **dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie**. Mnohé účinné anti-diabetiká môžu ale ovplyvňovať kostný metabolizmus, a to pozitívne, ale aj negatívne. Za posledné roky narastá počet údajov o vplyve antidiabetík na kostnú hustotu a riziko fraktúr (tab. 22.3). Problémom klinickej praxe na hodnotenie efektu antidiabetík na kosť je fakt, že veľká väčšina pacientov má kombinovanú antidiabetickú liečbu. Avšak pri manažmente diabetika z osteologického hľadiska by sa mal brať do úvahy aj efekt antidiabetík na

Tab. 22.2 | Liečba osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus

| účinná látka         | dávka                    | forma aplikácie | efekt na fraktúry           | hodnotený efekt u DM |
|----------------------|--------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------|
| alendronát           | 70 mg 1-krát týždenne    | per os          | non-vertebrálne/vertebrálne | klinické štúdie      |
| risedronát           | 35 mg 1-krát týždenne    | per os          | non-vertebrálne/vertebrálne | klinická prax        |
| ibandronát*          | 150 mg 1-krát mesačne    | per os          | vertebrálne                 | klinická prax        |
| raloxifén*           | 60 mg denne              | per os          | vertebrálne                 | klinické štúdie      |
| stroncium ranelát*   | 2 g denne                | per os          | non-vertebrálne/vertebrálne | klinická prax        |
| ibandronát*          | 3 mg každé 3 mesiace     | intravenózne    | vertebrálne                 | klinická prax        |
| kyselina zoledronová | 5 mg 1-krát ročne        | intravenózne    | non-vertebrálne/vertebrálne | klinická prax        |
| denosumab            | 60 mg každých 6 mesiacov | subkutánne      | non-vertebrálne/vertebrálne | klinická prax        |
| teriparatid          | 20 µg denne              | subkutánne      | vertebrálne                 | klinické štúdie      |

\*len u postmenopauzálnych žien

Tab. 22.3 | Efekt antidiabetík na kostný metabolizmus

| antidiabetikum           | markery kostného obratu |                | BMD  | riziko fraktúr |
|--------------------------|-------------------------|----------------|------|----------------|
|                          | osteofornačné           | osteoresorpčné |      |                |
| inzulín                  | ??                      | ??             | ↑    | ↓/↔            |
| sulfonylureové preparáty | ↑/↔                     | ↓/↔            | ??   | ↔              |
| metformín                | ↓/↔                     | ↓/↔            | ↑/↔  | ↓/↔            |
| tiazolidindióny          | ↓↓/↔                    | ↑↑/↔           | ↓↓/↔ | ↑↑             |

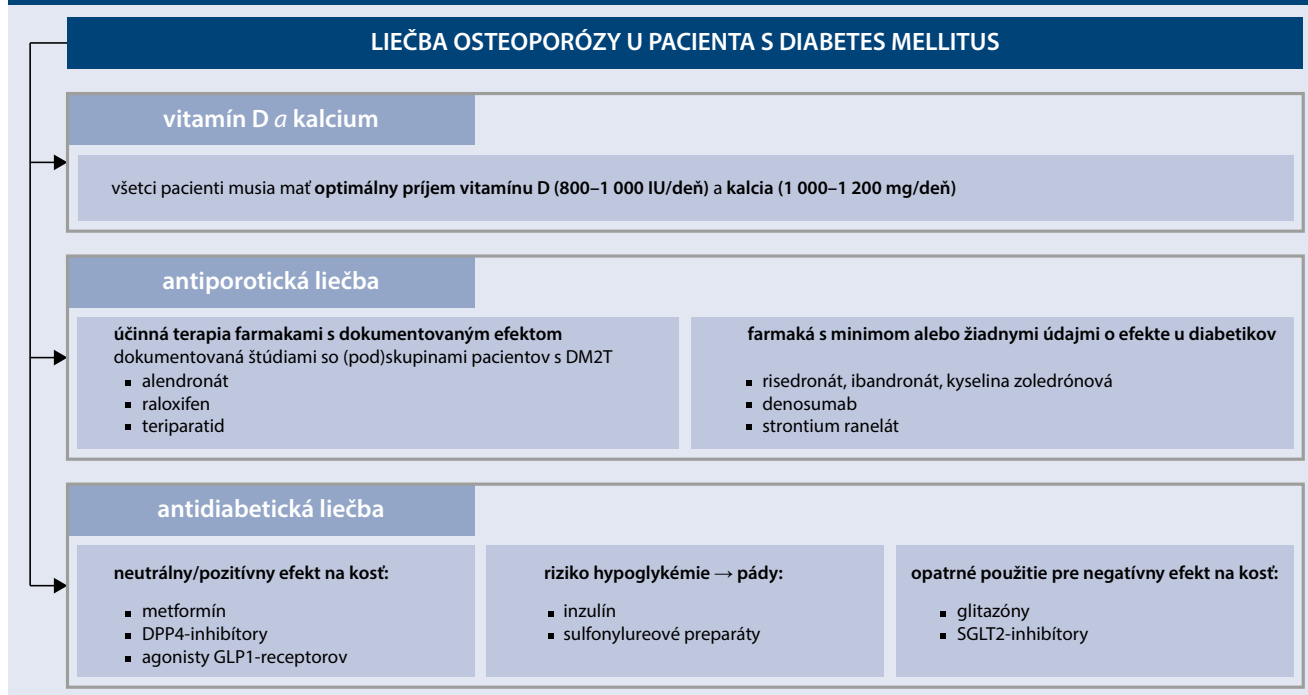
?? – neznámy efekt ↑ – zvýšenie ↓ – zníženie ↔ – neutrálny vplyv (nevedie k zmene)

kostný metabolizmus. Yavropoulou et al v retrospektívnej analýze potvrdili, že práve antidiabetiká majú signifikantný vplyv na výskyt osteoporotických fraktúr ( $F = 4,260$ ;  $p = 0,042$ ), ako aj vplyv na 10-ročné riziko vzniku osteoporotickej fraktúry hodnotenej pomocou FRAX.

**Metformín** má dokázané, že zvyšuje proliferáciu a diferenciáciu osteoblastov a potencuje tvorbu kolagénu typu 1. Na druhej strane, inhibuje diferenciáciu adipocytov. Liečba metformínom dokáže in vitro znížiť vystimulovanú osteoformáciu v dôsledku AGEs. Analýza Rochester kohorty potvrdila, že metformín dokáže znížiť riziko fraktúr u pacientov s DM2T (HR 0,7). Výsledky štúdií vplyvu metformínu na kostný metabolizmus sú stále nejednoznačné, avšak sumárne môžeme tvrdiť, že zlepšuje kostnú hustotu a negatívne neovplyvňuje riziko fraktúr. Zároveň pri jeho komplexnom pôsobení pozitívne ovplyvňuje iné diabetické komplikácie, a tým prispieva aj k redukcii iných rizikových faktorov vzniku osteoporotických fraktúr. Metha et al na kongrese ADA 2014 prezentovali ale prvé údaje o tom, že liečba **sulfonylureovými preparátmi** zvyšuje riziko fraktúr. Retrospektívne analyzovali údaje z registra MORE (Medical Outcomes for Effectiveness and Economics), pričom výskyt fraktúr bol u 6,8 % všetkých pacientov užívajúcich metformín, u 10,9 % pacientov užívajúcich glitazóny a u 9,7 % pacientov užívajúcich sulfonylureové preparáty. V porovnaní s metformínom mali glitazóny (HR 1,40;  $p < 0,0001$ ), ale aj sulfonylureové preparáty (HR 1,09;  $p = 0,0054$ ) zvýšené riziko fraktúr. **Glitazóny (tiazolidíndióny)** zvyšujú adipozitu kosti, znižujú aromatázovú aktivitu, potencujú diferenciáciu osteoklastov, čo všetko vedie k zvýšenému odbúraniu kostnej hmoty. Metaanalýza dlhodobého efektu glitazónov na kosť potvrdila zníženie kostnej hustoty u žien (ale nie u mužov)

ako u rosiglitazónu, ako aj u pioglitazónu. Štúdie preukázali, že GLP1-RA, ale aj iné inkretíny (GIP a GLP2) môžu mať pozitívny efekt – antiresorpčný a osteoanabolický. Mechanizmus zahŕňa rôzne metabolické cesty – Wnt/beta-katenín, OPG/RANKL (Osteoprotegerin/Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand) či pôsobenie sklerostínu. Metaanalýza 28 štúdií o efekte **inhibítora DPP4** na kosť preukázala 40 % redukcii fraktúr u pacientov liečených inhibítormi DPP4 v porovnaní s placebom či inými antidiabetikami. Z klinického pohľadu používanie GLP1-RA a inhibítora DPP4 má benefičný vplyv na kostnú hustotu a minimálne neutrálny vplyv na riziko fraktúr. **Inhibícia sodíkovo-glukózového kotransportéra 2** zasahuje aj do kalcium-fosfátového metabolizmu. Prvé štúdie s dapagliflozínom nepreukázali zmeny hladín sérového kalcia či vitamínu D, avšak mierny vzostup hladín magnézia, fosfátov a parathormónu. Dapagliflozín nemal žiadny vplyv na zmeny markerov kostného obratu u postmenopauzálnych žien. Avšak nedávno publikované práce preukázali zvýšený výskyt fraktúr pri užívaní dapagliflozínu a kanagliflozínu. Americká lieková agentúra FDA (Food and Drug Administration) vydala v novembri 2015 varovanie ohľadne zvýšeného rizika fraktúr pri liečbe kanagliflozínom. Liečba inzulínom u nedostatočne glykemicky kompenzovaných pacientov s DM1T viedla aj k zlepšeniu kostnej hustoty a markerov kostného obratu. V priebehu posledných rokov bol dokázaný vplyv inzulínu a IGF1 v procese diferenciácie osteoblastov. Inzulín ale zasahuje aj do mnohých iných metabolických cyklov, ktoré súvisia s kostným metabolizmom, napr. Wnt/ $\beta$ -catenin signalizácia či metabolizmus BMP2. Avšak niektoré štúdie potvrdili zvýšený výskyt vertebrálnych fraktúr u pacientov s DM2T liečených inzulínom. Treba si ale uvedomiť, že pacienti

Schéma 22.2 | Algoritmus liečby diabetika s osteoporózou



s DM2T liečení inzulínom sú väčšinou pacienti s dlhším trvaním DM alebo diabetickými komplikáciami. Inzulínoterapia je asociovaná aj s vyšším výskytom hypoglykemických epizód, ktoré zvyšujú riziko pádov, a tým prispievajú k zvýšenému riziku fraktúr. **Na druhej strane, zlepšenie glykemickej kompenzácie dosiahnutej in-**

**zulínoterapiou viedlo zlepšeniu diabetických komplikácií a k redukcii pádov.**

Osteoporóza a osteoporotické fraktúry sú závažným problémom diabetikov. V rámci komplexného manažmentu diabetes mellitus treba cielene po rizikových pacientoch pátrať, včas ich identifikovať a následne správne manažovať (schéma 22.2, s. 211).