

## Οι μεταβολές στους δείκτες οστικού μεταβολισμού σε διαβητικούς ασθενείς μετά χορήγηση πιογλιταζόνης για 16 εβδομάδες

Μ.Π. Γιαβροπούλου<sup>1</sup>  
Ε. Βαφειάδου<sup>1</sup>  
Κ. Κώτσα<sup>1</sup>  
Ο. Αναστασίου<sup>1</sup>  
Κ. Καζάκος<sup>2</sup>  
Γ. Κοκκαράκη<sup>3</sup>  
Α. Κουκουβίτης<sup>4</sup>  
Χ. Αγγουριδάκη<sup>5</sup>  
Ι.Γ. Γιώβος<sup>1</sup>

### Περίληψη

Η χορήγηση ροσιγλιταζόνης ελαττώνει τους δείκτες της οστικής παραγωγής και την οστική πυκνότητα. Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η εκτίμηση της δράσης της πιογλιταζόνης στους δείκτες οστικού μεταβολισμού σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο για τη θεραπεία του διαβήτη τους. *Ασθενείς και Μέθοδοι.* Στη μελέτη συμμετείχαν 40 διαβητικοί ασθενείς (20 άντρες και 20 γυναίκες). Οι ασθενείς μετά από τυχαιοποίηση χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 20 ατόμων. Στην πρώτη ομάδα οι ασθενείς έλαβαν πιογλιταζόνη 15 mg/ημέρα μαζί με σουλφονουλουρία και/ή μετφορμίνη και στη δεύτερη ομάδα οι ασθενείς έλαβαν μόνο σουλφονουλουρία και/ή μετφορμίνη. Εκτιμήθηκε η επίδραση της πιογλιταζόνης στους δείκτες οστικού μεταβολισμού P1NP, Osteocalcin, Ctx και NTx μετά διάστημα 16 εβδομάδων. *Αποτελέσματα.* Στατιστικώς σημαντικές μεταβολές παρατηρήθηκαν στους δείκτες P1NP και NTx μετά τη χορήγηση πιογλιταζόνης. Στην ομάδα ελέγχου οι δείκτες οστικού μεταβολισμού δεν παρουσίασαν καμία μεταβολή. *Συμπεράσματα.* Η μικρής διάρκειας θεραπεία με πιογλιταζόνη αυξάνει την απώλεια οστού μέσω διαφορετικών οδών που φαίνεται να εξαρτώνται εν μέρει από τη μοριακή δομή του παράγοντα.

### Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια υπήρξε εντατική έρευνα σχετικά με τις αναφερόμενες βλαπτικές επιδράσεις των θειαζολιδινεδιονών στον οστικό μεταβολισμό των διαβητικών ασθενών. Η χρήση των θειαζολιδινεδιονών στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος στα άνω και κάτω άκρα, ιδιαίτερα σε διαβητικές γυναίκες<sup>1-7</sup>. Σε μοριακό επίπεδο έχει αποδειχθεί ότι οι θειαζολιδινεδιόνες ενεργοποιούν την ενδοκυττάρια σηματοδότηση των PPAR-γ μεταγραφικών παραγόντων και κατευθύνουν με αυτόν τον τρόπο τα μεσεγγυματικά πολυδύναμα κύτταρα του μυελού των οστών προς λιποκύτταρα εις βάρος της παραγωγής οστεοβλαστών<sup>8,9</sup>. Μελέτες που έγιναν σε ανθρώπους με διαφορετικά μόρια θειαζολιδινεδιονών εμφάνισαν ποικίλα αποτελέσματα. Η χορήγηση ροσιγλιταζόνης ελάττωσε τους δείκτες της οστικής παραγωγής και την οστική πυκνότητα,

- <sup>1</sup> Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Α' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκη
- <sup>2</sup> Α.Τ.Ε.Ι.Θ.
- <sup>3</sup> Βιολόγος, διδάκτωρ ΑΠΘ
- <sup>4</sup> Ιατρικό Τμήμα Δημοκρίτειου Παν. Θράκης
- <sup>5</sup> Μικροβιολογικό τμήμα Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ

κυρίως στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>10,11</sup>. Μία μελέτη με την τρογλιταζόνη έδειξε ελάττωση των δεικτών οστικής κατασκευής και απορρόφησης, ενώ σε μια άλλη δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην οστική πυκνότητα των ασθενών ή στους δείκτες του οστικού μεταβολισμού<sup>12</sup>. Σχετικά με την επίδραση πιογλιταζόνης, που χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, στον οστικό μεταβολισμό υπάρχουν πολύ λιγότερες αναφορές στη βιβλιογραφία. Μια πρόσφατη ανάλυση μη δημοσιευμένων κλινικών διπλών τυφλών και τυχαιοποιημένων μελετών στις οποίες συμπεριλαμβάνονταν ομάδα ελέγχου, από τη βάση δεδομένων της κατασκευάστριας εταιρείας της πιογλιταζόνης, έδειξε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος στα άτομα που έλαβαν πιογλιταζόνη για τη θεραπεία του διαβήτη τους<sup>13</sup>. Επιπλέον σε αναδρομικές μελέτες παρατήρησης από ασθενείς που ελάμβαναν θειαζολιδινεδιόνης και στις οποίες συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς που έπαιρναν πιογλιταζόνη έδειξαν αυξημένη οστική απώλεια, χωρίς ωστόσο να διαπιστώνεται αυξημένος κίνδυνος οστικού κατάγματος στην ομάδα των ανδρών<sup>2,4</sup>.

Το γεγονός ότι η πιογλιταζόνη ασκεί και μερική PPAR-α δράση και διαφέρει από τη ροσιγλιταζόνη αναφορικά με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές<sup>14</sup> εγείρει το ερώτημα για το αν η πιογλιταζόνη επιδρά στον οστικό μεταβολισμό με διαφορετικούς μηχανισμούς απ' ό,τι η ροσιγλιταζόνη. Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η εκτίμηση της δράσης της πιογλιταζόνης στους δείκτες οστικής απορρόφησης και οστικής κατασκευής σε διαβητικούς άντρες και διαβητικές γυναίκες που λαμβάνουν το φάρμακο για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2.

#### **Πίνακας 1.** Νοσήματα που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό

1. Θυρεοειδοπάθειες
2. Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
3. Ακρομεγαλία
4. Νόσος Cushing
5. Υπερπρολακτιναίμια
6. Υπογοναδισμός
7. Νευρογενής ανορεξία
8. Φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου
9. Ηπατική ανεπάρκεια
10. Νεφρική ανεπάρκεια
11. Κακοήθειες
12. Βαρεία καρδιακή ανεπάρκεια

#### **Ασθενείς και Μέθοδοι**

Στη μελέτη συμμετείχαν 40 διαβητικοί ασθενείς (20 άντρες και 20 γυναίκες) ηλικίας  $55 \pm 4$  έτη, BMI  $28 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup> και διάρκειας διαβήτη  $7 \pm 2.5$  έτη. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν τουλάχιστον για 5 χρόνια μετεμμηνοπαυσιακές. Οι ασθενείς μετά από τυχαιοποίηση χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 20 ατόμων. Στην πρώτη ομάδα οι ασθενείς έλαβαν πιογλιταζόνη 15 mg/ημέρα μαζί με σουλφονουλουρία και/ή μετφορμίνη και στη δεύτερη ομάδα οι ασθενείς έλαβαν μόνο σουλφονουλουρία και/ή μετφορμίνη. Ο αρχικός έλεγχος περιλάμβανε πλήρες ατομικό και κληρονομικό ιστορικό, κλινική εξέταση και πλήρη αιματολογικό (γενική αίματος), ορμονολογικό (TSH, FSH, LH, E2, PTH, κορτιζόλη) και βιοχημικό (ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, φωσφόρος, ηπατικές δοκιμασίες, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια) έλεγχο. Στα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη περιλαμβάνονταν νοσήματα και λήψη φαρμακευτικών ουσιών που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό (Πίν. 1, 2), καθώς και κλινικές καταστάσεις που αποτελούν αντένδειξη για τη χορήγηση θειαζολιδινεδιόνων (ηπατική ανεπάρκεια, βαριά νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια). Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογική οστική πυκνότητα (BMD) στη σπονδυλική στήλη (T-score =  $-0.2 \pm 0.2$ ) και στα ισχία άμφω (T-score =  $-0.1 \pm 0.3$ ) όπως αυτή εκτιμήθηκε με τη μέθοδο της απορροφησιμετρίας διπλής δέσμης φωτονίων (Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DEXA). Οι συμμετέχοντες ήταν υπό διαιτητική παρακολούθηση για τη διατήρηση του αρχικού τους βάρους και δεν έλαβαν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της μελέτης. Εκτιμήθηκε η επίδραση της

#### **Πίνακας 2.** Φάρμακα που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό

1. Οιστρογόνα
2. Καλσιτονίνη
3. Διφωσφονικά
4. Ραλοξιφαίνη
5. Αναβολικά στεροειδή
6. Θυροξίνη
7. Λίθιο
8. Κορτικοστεροειδή
9. Ανοσοκατασταλτικά (π.χ., κυκλοσπορίνη)
10. Ηπαρίνη
11. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

πιογλιταζόνης στους δείκτες οστικής κατασκευής (PINP, Osteocalcin) και δείκτες οστικής απορρόφησης (Ctx, NTx) μετά διάστημα 16 εβδομάδων.

Ελήφθησαν δείγματα αίματος προ της ένταξης στη μελέτη και 16 εβδομάδες μετά, πρωινές ώρες μετά ολονύκτια νηστεία σε σωληνάκια με EDTA (6,75 mM, τελική συγκέντρωση) και αναστολέα πρωτεασών απροτινίνη (600~750 KIU απροτινίνης για κάθε ml δείγματος). Στη συνέχεια τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν και απομονώθηκε ορός και πλάσμα που διατηρήθηκαν στους -70 °C μέχρι τον προσδιορισμό των δεικτών. Όλα τα δείγματα μετρήθηκαν εις διπλούν.

### Προσδιορισμός των δεικτών οστικής κατασκευής

Για τον προσδιορισμό του N-αμινοτελικού προπεπτιδίου του τύπου I κολλαγόνου (PINP) χρησιμοποιήθηκε η ραδιοανοσολογική μέθοδος RIA (UniQ PINP® Radioimmunoassay kit) της εταιρείας Orion Diagnostica. Ο συντελεστής διασποράς μεταξύ των μετρήσεων (inter-assay variation) καθώς και σε μετρήσεις εντός των μετρήσεων (intra-assay variation) κυμαινόταν μεταξύ 6.1-6.5% και 1.67-2.2% αντίστοιχα. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 1 μIU/ml σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%.

Ο προσδιορισμός της οστεοκαλσίνης (1-49) του ορού έγινε με τη ραδιοανοσολογική μέθοδο IRMA (N-tacti® Osteo SP) της εταιρείας DiaSorin (Minnesota, USA). Ο συντελεστής διασποράς μεταξύ των μετρήσεων (inter-assay variation) καθώς και σε μετρήσεις εντός των μετρήσεων (intra-assay variation) κυμαινόταν μεταξύ 6.1-6.5% και 1.67-2.2% αντίστοιχα. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 1 μIU/ml σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%.

### Προσδιορισμός των δεικτών οστικής απορρόφησης

Ο προσδιορισμός του C-καρβοξυτελικού τελοπεπτιδίου του τύπου 1 κολλαγόνου (CTX) στον ορό έγινε με τη μέθοδο ELISA της εταιρείας Cobas-Roche Diagnostics (West Sussex, England). Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 0,01 ng/ml σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%.

Ο προσδιορισμός του N-αμινοτελικού τελοπεπτιδίου του τύπου 1 κολλαγόνου (NTx-Osteomark) στον ορό έγινε με τη μέθοδο ELISA της εταιρείας Wampole Laboratories (New Jersey, USA). Ο συντελεστής διασποράς μεταξύ των μετρήσεων (inter-assay variation) καθώς και σε μετρήσεις εντός των μετρήσεων (intra-assay variation) κυμαίνεται μεταξύ 4-5% και 5-19% αντίστοιχα. Το κατώτερο όριο της μεθόδου είναι 20 nM BCE (Bone Colla-

gen Equivalents) σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%.

Ο προσδιορισμός της παραθορμόνης (i-PTH) έγινε με τη μέθοδο IRMA (DSL-8000) της εταιρείας Diagnostic System Laboratories (Texas, USA). Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 10 pg/ml σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%. Ο συντελεστής διασποράς μεταξύ των μετρήσεων (inter-assay variation) καθώς και σε μετρήσεις εντός των μετρήσεων (intra-assay variation) κυμαινόταν μεταξύ 2.6-3.1% και 1.9-3.1% αντίστοιχα. Η ειδικότητα των αντισωμάτων που χρησιμοποιεί η μέθοδος δεν επιτρέπει διασταυρούμενη αντίδραση με τα μόρια PTH (1-34), PTH (44-68) και PTH (53-84).

### Στατιστική Ανάλυση

Ο έλεγχος κανονικότητας των τιμών για τους δείκτες οστικού μεταβολισμού έγινε με τη μέθοδο Shapiro-Wilk's test. Λόγω μη κανονικής κατανομής των τιμών, για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά τη χορήγηση θεραπείας σε κάθε μία ομάδα αλλά και στις δύο ομάδες μεταξύ τους χρησιμοποιήθηκε η απαραμετρική μέθοδος Mann Whitney test. Στατιστικώς σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές με  $p < 0.05$ . Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 14 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

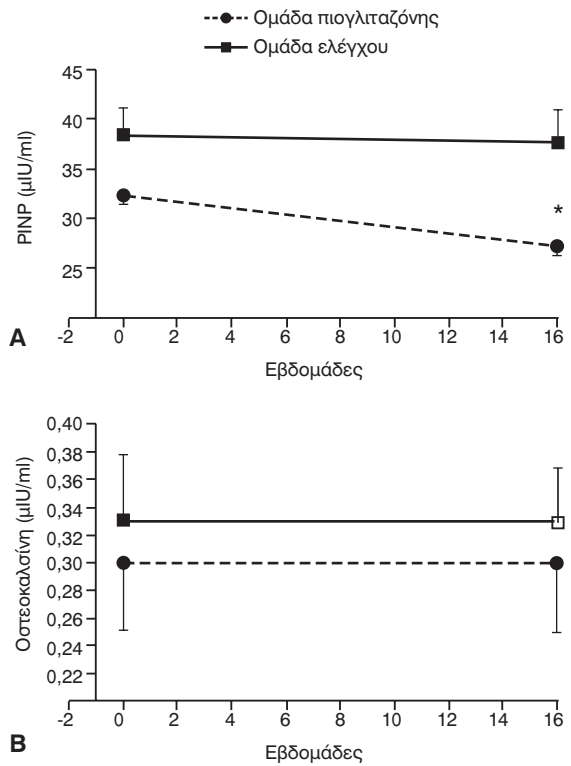
### Αποτελέσματα

Στατιστικώς σημαντική ελάττωση παρατηρήθηκε στον δείκτη οστικής κατασκευής PINP (-9%,  $p = 0,049$ ) μετά τη χορήγηση πιογλιταζόνης, ενώ ο δείκτης οστικής απορρόφησης NTx αυξήθηκε στατιστικώς σημαντικά ( $p = 0,005$ ) στην ίδια ομάδα (26% vs 8%) (Εικ. 1). Στην ομάδα ελέγχου οι δείκτες οστικού μεταβολισμού δεν παρουσίασαν καμία μεταβολή. Επίσης μη στατιστικώς σημαντική διαφορά παρουσίασαν οι δείκτες οστεοκαλσίνη και CTx στην ομάδα που ελάμβανε πιογλιταζόνη.

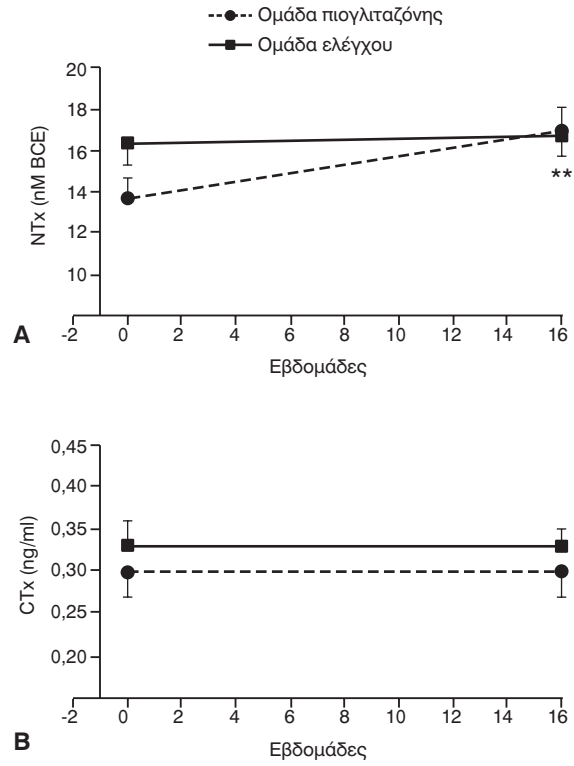
Τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού, του φωσφόρου και της παραθορμόνης παρέμειναν σταθερά και εντός φυσιολογικών ορίων σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Επίσης δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή του βάρους των ασθενών σε καμία από τις δύο ομάδες.

### Συζήτηση

Στη μελέτη μας η βραχύβια θεραπεία με πιογλιταζόνη σε άντρες και γυναίκες διαβητικούς ασθενείς είχε δυσμενείς επιπτώσεις στον οστικό μεταβολισμό, αυξάνοντας έναν δείκτη οστικής απορρόφησης και ελαττώνοντας έναν δείκτη οστικής



**Εικ. 1.** Μεταβολές στα επίπεδα των δεικτών οστικής παραγωγής α) οστεοκαλσίνης και β) του N-αμινοτελικού προπεπτιδίου του τύπου 1 κολλαγόνου (P1NP) πριν την έναρξη θεραπείας και μετά 16 εβδομάδες. \*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .



**Εικ. 2.** Μεταβολές στα επίπεδα των δεικτών οστικής απορρόφησης α) του C-καρβοξυτελικού τελοπεπτιδίου του τύπου 1 κολλαγόνου (CTx) και του N-αμινοτελικού τελοπεπτιδίου του τύπου 1 κολλαγόνου (NTx) πριν την έναρξη θεραπείας και μετά 16 εβδομάδες. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

παραγωγής εξίσου και στα δύο φύλα. Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης συμφωνούν εν μέρει με τα αποτελέσματα άλλων μελετών με θειαζολιδινεδιόνες και κυρίως με τη ροσιγλιταζόνη. Σε μια πρόσφατη κλινική μελέτη η χορήγηση 8 mg ροσιγλιταζόνης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για 14 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση του δείκτη οστικής κατασκευής P1NP<sup>11</sup>. Στη μελέτη μας παράλληλα με τη σημαντική ελάττωση του ενός από τους δείκτες της οστικής κατασκευής, του N-αμινοτελικού προπεπτιδίου του κολλαγόνου (P1NP), παρατηρήθηκε και αύξηση ενός δείκτη της οστικής απορρόφησης, του N-αμινοτελικού τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου (NTx), μετά από θεραπεία 16 εβδομάδων με πιογλιταζόνη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η δόση των 15 mg που χορηγήθηκε στη μελέτη είναι η κατώτερη δόση με θεραπευτική δράση, ενώ στην κλινική πράξη συνήθως συνταγογραφείται 30 ή 45 mg πιογλιταζόνης ημερησίως. Ως εκ τούτου φαίνεται ότι η αρνητική επίδραση της πιογλιταζόνης στον σκελετό εμφανίζεται νωρίς μετά την έναρξη θεραπείας

ακόμα και με πολύ μικρές δόσεις. Η επιλογή της χαμηλότερης δυνατής δόσης στη μελέτη έγινε για την αποφυγή της αύξησης του βάρους στους ασθενείς, που θα μπορούσε να επηρεάσει τον οστικό μεταβολισμό μέσω άσκησης μηχανικής πίεσης. Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση ήταν το γεγονός ότι υπήρξε αλλαγή του μεταβολισμού του N-αμινοτελικού τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου ανεξάρτητα από το C-καρβοξυτελικό τελοπεπτιδίο. Παρότι οι μετρήσεις για όλους τους δείκτες έγιναν εις διπλούν και τα δείγματα διατηρήθηκαν στους -70 βαθμούς κελσίου μέχρι τον προσδιορισμό των δεικτών, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα το αποτέλεσμα να οφείλεται στη μέθοδο μέτρησης.

Σε μοριακό επίπεδο οι θειαζολιδινεδιόνες δεσμεύονται με διαφορετική συγγένεια και ειδικότητα με τους μεταγραφικούς παράγοντες PPAR-α και PPAR-γ. Η πιογλιταζόνη έχει παρόμοια συγγένεια με τη ροσιγλιταζόνη για τον PPAR-γ μεταγραφικό παράγοντα αλλά ασκεί ισχυρότερη PPAR-α αγωνιστική δράση<sup>15</sup>. Ο μεταγραφικός παράγοντας PPAR-α εκφράζεται κατά κύριο λόγο

στο ήπαρ, αλλά επίσης ανευρίσκεται στον σκελετικό και στον καρδιακό μυϊκό ιστό. Η ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων PPAR-α και PPAR-δ προάγει την ωρίμανση των οστεοβλαστών και αυξάνει τη δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης και την ελασβέσωση της θεμέλιας ουσίας του σκελετού σε προ-οστεοβλαστικές κυτταρικές σειρές<sup>16</sup>. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι η φαινοφιμπράτη, υπολιπιδαιμικό φάρμακο που είναι αγωνιστής του PPAR-α μεταγραφικού παράγοντα, αναστέλλει την ενδοκυττάρια σηματοδότηση του NF-Kb παράγοντα και κατά συνέπεια την οστεοκλαστική διαφοροποίηση από τους πρόδρομους οστεοκλάστες<sup>17</sup>.

Η πιογλιταζόνη έχει βρεθεί επίσης ότι είναι εκλεκτικός αγωνιστής της ισομορφής PPAR-γ1 του μεταγραφικού παράγοντα PPAR-γ. Η PPAR-γ1 ισομορφή και όχι η PPAR-γ2 ισομορφή εκφράζεται κατά την οστεοβλαστική διαφοροποίηση της οστεοβλαστικής κυτταρικής σειράς MC3T3-E1 και μετά από την επίδραση οστεογενετικών παραγόντων<sup>16</sup>. Σε αντίθεση, η PPAR-γ2 ισομορφή, που ενεργοποιείται κυρίως από τη ροσιγλιταζόνη, αναστέλλει την οστεοβλαστογένεση και προάγει την λιπογένεση στα προγονικά μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού των οστών<sup>19-21</sup>. Από τις μελέτες αυτές αποδεικνύεται ότι οι δράσεις του μεταγραφικού παράγοντα PPAR-γ ασκούνται μέσω διαφορετικών ρυθμιστικών μονοπατιών και έτσι διαφορετικοί συνδέτες μπορούν να τροποποιήσουν ανάλογα τη λειτουργία του<sup>21</sup>.

Η *in vivo* χορήγηση χαμηλής δόσης ροσιγλιταζόνης είχε ως αποτέλεσμα ελάττωση του όγκου του σπογγώδους οστού και της οστικής πυκνότητας, απόρροια της αυξημένης απόπτωσης των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων<sup>22</sup>. Αντικρουόμενα ήταν τα αποτελέσματα σε προκλινικές μελέτες με νέα παράγωγα θειαζολιδινεδιονών, τη νετογλιταζόνη (netoglitazone) και την νταργλιταζόνη (darglitazone), στις οποίες αναφέρθηκαν αρνητικές αλλά και μηδαμινές επιδράσεις στον οστικό μεταβολισμό<sup>22,24</sup>.

Τα αποτελέσματα των δράσεων των διαφόρων αγωνιστών του PPAR-γ μεταγραφικού παράγοντα τόσο σε *in vitro* οστικά συστήματα όσο και *in vivo*, σε συνδυασμό με τις διαφορετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα ανάμεσα στη ροσιγλιταζόνη και πιογλιταζόνη που χρησιμοποιούνται κυρίως στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, εγείρουν την πιθανότητα οι θειαζολιδινεδιόνες να διαταράσσουν τον οστικό μετα-

βολισμό μέσω διαφορετικών μηχανισμών.

Ο πρόσφατος αλγόριθμος για τη θεραπευτική προσέγγιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 συστήνει την προσοχή των θεράποντων ιατρών στη χρήση της πιογλιταζόνης σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και οστεοπόρωση<sup>25,26</sup>.

Η παρούσα εργασία αποτελεί την πρώτη μελέτη που σχεδιάστηκε για την εκτίμηση της δράσης της πιογλιταζόνης στους δείκτες του οστικού μεταβολισμού σε άντρες και σε γυναίκες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Αν και σε περιορισμένο αριθμό ατόμων, τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι η αρνητική δράση των θειαζολιδινεδιονών στον ανθρώπινο σκελετό γίνεται πιθανόν μέσω διαφορετικών οδών και εξαρτάται εν μέρει από τη μοριακή δομή του παράγοντα.

Μελλοντικά θεραπευτικά σχήματα που θα διατηρούν όλες τις ωφέλιμες δράσεις αυτής της κατηγορίας φαρμάκων, όπως η αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, αλλά θα στερούνται της αρνητικής επίδρασής τους στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών αποτελούν αντικείμενο μελλοντικής έρευνας.

## Abstract

*Yavropoulou MP, Vafiadou E, Kotsa K, Anastasiou O, Kazakos K., Kokaraki G, Kukuvtitis A, Agouridaki Ch, Yovos IG. The effect of pioglitazone on markers of bone metabolism in type 2 diabetes. Hellen Diabetol Chron 2009; 1: 49-54.*

We evaluated the effects of the PPAR $\gamma$  agonist pioglitazone on markers of bone turnover in patients with T2DM. Subjects and Methods: In a 16 week open label-controlled trial we assigned 40 diabetics (20 men and 20 postmenopausal women) matched for age, body mass index and duration of diabetes, in two treatment groups. Twenty patients received pioglitazone 15 mg/d plus sulfonylurea or metformin and twenty received only sulfonylurea plus/or metformin. Levels of serum PINP, osteocalcin, CTx and NTx were assessed. Results: In the group treated with sulfonylurea plus/or metformin, each of the measured markers was stable during the study. Addition of pioglitazone, NTx increased and P1NP decreased significantly. The changes in levels of osteocalcin, and CTx were not significantly different between the two groups. Conclusions: Short-term treatment with pioglitazone increase bone resorption while negatively affects bone formation. These data suggest that thiazolidinediones enhance bone loss probably through distinct molecular pathways dependent on their molecular structure.

## Βιβλιογραφία

1. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int* 2008; 19: 129-37.
2. Schwartz AV, Sellmeyer DE. Effect of thiazolidinediones on skeletal health in women with Type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 69-78.
3. Andrews NA. All that glitazones is not gold. *Bonekey osteo- vision* 2007; 4: 94-8.
4. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazoli- dinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3349-54.
5. Schwartz AV, Sellmeyer DE. Diabetes, fracture, and bone fragility. *Curr Osteoporos Rep* 2007; 5: 105-11.
6. Okazaki R, Toriumi M, Fukumoto S, et al. Thiazolidine- diones inhibit osteoclast-like cell formation and bone resorption in vitro *Endocrinology* 1999;140: 5060-5.
7. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3404-10.
8. Gimble JM, Robinson CE, Wu X, et al. Peroxisome prolifera- tor-activated receptor-gamma activation by thiazoli- dinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells. *Mol Pharmacol* 1999; 50: 1087-94.
9. Takada I, Suzawa M, Matsumoto K, et al. Suppression of PPAR transactivation switches cell fate of bone mar- row stem cells from adipocytes into osteoblasts. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1116: 182-95.
10. Berberoglu Z, Gursoy A, Bayraktar N, et al. Rosiglitazone decreases serum bone-specific alkaline phosphatase ac- tivity in postmenopausal diabetic women. *J Clin En- docrinol Metab* 2007; 92: 3523-30.
11. Grey A, Bolland M, Gamble G, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosigli- tazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomi- zed, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1305-10.
12. Murphy CE, Rodgers PT. Effects of thiazolidinediones on bone loss and fracture. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 2014-8.
13. Eli Lilly. Canada Inc.; Health Canada. Increased inci- dence of fractures in female patients who received long-term treatment with ACTOS (pioglitazone hy- drochloride) tablets for type 2 diabetes mellitus [let- ter]. Ottawa: Health Canada; 2007 Apr 18.
14. Petrazzi L, Grassi D, Polidoro L, et al. Cardiovascular risk and cardiometabolic protection: role of glitazones. *J Nephrol* 2008;21: 826-35.
15. Smith U. Thiazolidinedione-induced effects beyond gly- caemic control. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002; 2: S24-S27.
16. Jackson S. Peroxisome proliferator-activated receptor ac- tivators modulate the osteoblastic maturation of MC3T3-E1 preosteoblasts. *FEBS Letters* 2000; 471: 119-124.
17. Okamoto H, Iwamoto T, Kotake S, et al. Inhibition of NF- kappaB signaling by fenofibrate, a peroxisome prolifera- tor-activated receptor-alpha ligand, presents a the- rapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 323-30.
18. Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, et al. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 278: 704-11.
19. Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, et al. Rosiglitazone sti- mulates adipogenesis and decreases osteoblastogene- sis in human mesenchymal stem cells. *J Endocrinol In- vest* 2007; 30: RC26-3.
20. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, et al. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast dif- ferentiation and bone formation. *Endocrinology* 2005; 146: 1226-35.
21. Lecka-Czernik B, Moerman EJ, Grant DF, et al. Diver- gent effects of selective peroxisome proliferator-acti- vated receptor-gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2002; 143: 2376-84.
22. Sorocéanu MA, Miao D, Bai XY, et al. Rosiglitazone im- pacts negatively on bone by promoting osteoblast/oste- ocyte apoptosis. *Endocrinol* 2004; 183: 203-16.
23. Li M, Pan LC, Simmons HA, et al. Surface-specific ef- fects of a PPARgamma agonist, darglitazone, on bone in mice. *Bone* 2006; 39: 796-806.
24. Lazarenko OP, Rzonca SO, Suva LJ, et al. Netoglitazone is a PPAR-gamma ligand with selective effects on bo- ne and fat. *Bone* 2006; 38: 74-84.
25. Hampton T. *JAMA* 2007; 297: 1645.
26. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a con- sensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008; 51: 8-11.

## Λέξεις-κλειδιά:

Πιογλιταζόνη  
Οστικός μεταβολισμός  
PPAR-γ  
PPAR-α

## Key-words:

Pioglitazone  
Bone remodeling  
PPAR-γ  
PPAR-α