

# GLUKOZAMIN-KEZELÉS KÉRDÉSEI

## Osteoarthritiszes betegekben a glukozamin megváltoztatja a porcszövet anyagcseréjének testedzésre adott válaszreakcióját

Petersen S., Saxne, T., Heinegard, D. és mtsai. *Osteoarthritis & Cartilage* 2010. 18. 34-40.

Az osteoarthritisz (OA) az ízületi porcot és a belhártyát, a subchondrális csontállományt, továbbá az ízület környéki inakat és izmokat egyaránt károsítja. A térdízületi OA számos bizonyított rizikófaktora ismert, többek között az életkor, a megnövekedett testtömeg-index (BMI), a térd korábbi sérülése vagy műtétje, továbbá örökletes tényezők. Az is felmerül, hogy a m. quadriceps izomerejének csökkenése a térdízületi OA-nek kockázati tényezője és következménye is egyben. A testedzés enyhíti térdízületi OA-s betegek fájdalmát és javítja funkcióképességüket.

A porc fehérjeje (COMP – cartilage oligomeric matrix protein) a porcmátrix fontos összetevője. Ennek a glikoproteinek a porcszöveti II-es típusú kollagénrostok összeépítésében van szerepe, továbbá más mátrix fehérjével együttműködve stabilizálja is a kollagénrost-hálózatot. Térdízületi OA-ben szenvedő betegek szérumban magasabb a COMP szintje. A COMP akut fizikai megterheléskor is változik: hirtelen megerőltetés hatására mind egészséges felnőttekben, mind térdízületi OA-ben megemelkedik szérumban szintje.

A 2-es típusú kollagén c-telopeptid (CTX-II) vizelet koncentrációjáról feltételezik, hogy az a kollagén lebontás markere, aminek a szintje osteoarthritiszes betegekben magasabb. Egészséges sportolókon elvégzett vizsgálat megállapítása szerint egyes sporttevékenységek (például futás) hatására szignifikánsan nő a vizeletben ürülő CTX-II mennyisége.

Az OA kezelésére gyakran alkalmaznak nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-okat), vagy glukozamint. Ezek a gyógyszerek enyhíthetik a fájdalmat, azonban az osteoarthritiszes betegek porcszövetére és ízületi belhártyájára kifejtett hatásaik vitatottak.

A szerzők azt kívánták kideríteni, hogy vajon 12 hetes izomerő fejlesztő edzés és glukozamin, vagy ibuprofen (NSAID) kombinálásával végzett kezelés befolyásolja-e a szérumban COMP és a vizelet CTX-II szintjeit.

### Beteganyag és módszer

12 hetes, kettősvak, placebo-kontrollos, randomizált vizsgálatot végeztek. 36, idős, röntgenvizsgálattal kórosított, kétoldali, térdízületi OA-ben szenvedő beteget soroltak random válogatással mindkét alsó végtag izomzatát (legfőképpen a m. quadriceps) erősítő edzésen kívül glukozaminnal (n=12), vagy ibuprofennel (n=12),

vagy placebóval (n=12) kezelt csoportokba. Az edzésprogram elkezdése előtt és befejezése után megmérték az izomzat erejét továbbá vér- és vizeletmintákban mérték a COMP szérumszintjét és a CTX-II vizeletkoncentrációját.

### Eredmények

A 12 hetes erőfejlesztő edzés után mindhárom csoportban nőtt az izomzat ereje ( $p < 0,001$ ). A szérumban COMP szint azonban csak a glukozaminnal kezelt csoportban csökkent az edzésprogram befejezése után ( $p = 0,012$ ), a másik két csoportban nem változott. A glukozamin hatására a placebóhoz és az ibuprofenhez képest statisztikailag szignifikáns mértékben – 13%-kal ( $p = 0,0378$ ), illetve 17%-kal ( $p = 0,0122$ ) – csökkent a COMP szintje. A vizelet CTX-II koncentrációja a három vizsgált csoport egyikében sem változott számottevően.

### Megbeszélés

Ez a vizsgálat bebizonyította, hogy meghatározott időtartamú (12 hetes) izomerő fejlesztő edzés hatására hasonló mértékben (kb. 50%-kal) nő az izomzat ereje – függetlenül attól, hogy a betegek NSAID-ot (ibuprofen), glukozamint, vagy placebót szedtek. Úgy tűnt, hogy az edzés önmagában nem idéz elő változásokat a porcpusztulás markereinek vérszintjeiben. Az egyes gyógyszerek hatásainak elemzése kimutatta, hogy a glukozamin a placebóhoz és az ibuprofenhez képest szignifikáns mértékben csökkentette a COMP szintet.

In vitro bizonyítékok alapján, az élettani glukozamin koncentráció a mátrix metalloproteinázok fehérjebontó aktivitásának csökkenését és aggregált fokozott szintézist válthatja ki. Ráadásul, egyes állatkísérletek kimutatták, hogy a glukozamin képes serkenteni a porcszövet regenerálódását. Ennélfogva lehetséges, hogy a megfigyelt, kóros COMP szintek a porcszövet rendellenes anyagcseréjét tükrözik és hosszabb idő alatt ez befolyásolhatja az ízületek morfológiáját és a betegség klinikai tüneteit.

A CTX-II szintek alakulásában nem figyeltek meg számottevő változásokat a három csoport egyikében sem. Figyelemre méltó azonban, hogy a glukozamint szedő, kezelés előtt magas CTX-II szintű betegek esetében az edzés befejezése után valamelyest csökkent a CTX-II

szint. Ez összhangban áll a korábbi megállapításokkal, melyek szerint a glukózamin kezelés felgyorsult porcszöveti anyagcsere esetén nagyobb értékben csökkenti az OA-s betegek CTX-II szérumszintjét, mint lassúbb porcanyagcsere esetén

A porcszövet a vérkeringésben kimutatott COMP jelentős forrása. A COMP szint csökkenése azt jelzi, hogy a terhelt ízületekben csökkent a porcállomány lebomlása. Tükrözheti azonban a COMP extra-artikuláris lebomlásának változásait is, hiszen a COMP nem csupán porcszövetben, hanem inakban, ízületi szalagokban, csigolyaközi porckorongokban, stb. is megtalálható. de koncentrációja ezekben a szövetekben rendkívül alacsony a porcszövetéhez képest. Ennélfogva, extra-

articuláris szövetek COMP koncentrációjának esetleges, kismértékű változása elenyésző mértékben befolyásolja a szisztémás vérkeringésben mért COMP szintet.

### Következtetések

A glukózamin idős, osteoarthritiszes betegekben módosította az erőfejlesztő edzés hatását abban a tekintetben, hogy a szérum COMP szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a 12 hetes edzés során, miközben a betegek glukózamint is szedtek. Ez azt bizonyítja, hogy a glukózamin térdízületi OA-ben szenvedő betegekben befolyásolja az osteoarthritiszes porcok az ízületek fizikai terhelésére adott válaszreakcióját.

## A glukózamin hatásának értékelése az osteoarthritis kísérletes modelljében

Kiyohito Naito K., Watari T., Furuhashi A. és mtsai. *Life Sci.* 2010. 86. 538-543

Az osteoarthritis (OA) patogenezise összetett, multifaktoriális kórfolyamat, mely porc bontással és -építéssel, továbbá egyéb szövetek (például ízületi belhártya, subchondrális csontállomány, inak) változásaival jár. A glukózamin kötőszövetben és porcban természetesen előforduló amino-monoszacharid, mely az említett szövetek szilárdságához, hajlékonyságához és rugalmasságához járul hozzá. A glukózamint több mint két évtizede széles körben alkalmazzák OA kezelésére. Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a szer számottevően módosítja a betegség tüneteit. Kimutatták, hogy a glukózamin térdízületi OA-ben mérsékli az ízületi rés beszűkülésének radiológiai progresszióját. A vizsgálatok azt is felvetették, hogy a glukózamin a tünetek enyhítésén kívül az ízület szerkezetét módosító hatásokat is kifejt. *In vitro* vizsgálatok felfedték, hogy a glukózamin képes gátolni a glukózaminoglikánok (proteoglikánok) lebomlását, továbbá serkenteni a szintézisüket és ezáltal porcvédő hatásúaknak bizonyul.

Az OA számos modelljét fejlesztették ki. Ezek közül a lig. cruciatum anterius (ACLT) átmetszésével előidézett modelljét széles körben alkalmazzák a betegség progressziója során megfigyelt szövettani és biokémiai változások elemzésére. Az ACLT instabillá teszi az ízületet, porc-degenerációt, a subchondrális csontállomány sclerosisát és osteophyta-képződést idéz elő – mindez hasonló a humán OA-ben kimutatott kóros elváltozásokhoz.

A szerzők a glukózamin ízületi porcra OA-ben, *in vivo* kifejtett hatásának tanulmányozása céljából szérum biomarkereket – többek között a II-es típusú kollagén bomlástermékeket (CTX-II) és II-es típusú kollagén szintézis (CPII), továbbá kórszöveti mutatók változásait értékelték az OA állatkísérletes (patkány) modelljében.

### Módszerek

Patkányban műtéti úton, a térdízület lig. cruciatum anterius (ACLT) átmetszésével idézték elő OA-t. Az állatokot három csoportba sorolták: álműtött csoport (Sham), glukózamin-hidrokloriddal nem kezelt csoport (-GlcN) és ACLT után 1000 mg/kg/nap dózisban szájon át, 56 napon keresztül adott kezelt csoport (+GlcN).

### Eredmények

A glukózamin kezelés hatása az ízületi porc makroszkópos morfológiájára. Álműtött patkányokban nem észleltek makroszkópos változásokat. Ezzel szemben, az ACLT egyértelműen előidézett erózió elváltozást az ízületi porc felszínén. A glukózamin kezelés nagymértékben gátolta a degeneratív elváltozások kialakulását. Ráadásul, a kvantitatív elemzés szerint az erodált felszín kiterjedése szignifikánsan kisebb volt a +GlcN csoportban.

A glukózamin kezelés hatása az ízületi porc kórszöveti elváltozásaira. Az ACLT kórszöveti elváltozásokat idézett elő. A glukózamin kezelés gátolta a mediális tibia-plató felszínének egyenetlenné válását, az ízfelszín csökkenését és a porc csökkent toluidinkék-festődését.

Biomarkerek értékelése. A műtét után a szérum CTX-II szint a -GlcN csoportban magasabb volt, mint a Sham csoportban. Fontos, hogy a GlcN kezelés szignifikáns mértékben csökkentette a CTX-II szint emelkedését. Ráadásul, a műtét után a szérum CPII szintek jelentősen magasabbak voltak a +GlcN csoportban, mint a Sham vagy -GlcN csoportokban.

### Megbeszélés

Több klinikai vizsgálat is kimutatta a glukózamin statisztikailag szignifikáns, tüneteket módosító hatását OA-ban.

Az in vitro biokémiai és farmakológiai vizsgálatok felvették, hogy a glukózin porcvédő hatást is kifejt a proteoglikánok lebomlásának gátlása és szintézisük serkentése révén. Mivel a glukózin in vitro gátolja a lobsejtek aktiválódását, várhatóan gyulladásgátló hatást is kifejt. Kimutatták, hogy a glukózin humán rheumatoid arthritisben és patkányban előidézett adjuváns arthritisben egyaránt preventív hatású.

A II-es típusú kollagén az ízületi porc jelentős alkotórésze, a teljes kollagén tartalom 90-95%-át teszi ki és fibrilláris szerkezetet képez, ami a porc szakítószilárdságát adja. A II-es típusú kollagén összetevőit tartják az OA legfontosabb biomarkereinek. Az OA fontos jellemzője az ízületi II-es típusú kollagén lebomlása és szintézise.

A szerzők bizonyították, hogy ALCT után jelentősen megemelkedett a CTX-II szint az álműtött csoportéhoz képest. A glukózin kezelés gátolta a CTX-II szint műtét utáni emelkedését, sőt azt a Sham csoportnak megfelelő szintre csökkentette. A CTX-II szintek tekintetében nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. Ezek a megfigyelések azt bizonyítják, hogy a glukózin kezelés gátolja a II-es típusú kollagén lebomlását az OA progressziója során. A II-es típusú kollagén szintézis-markereként meghatározott CPII szérum szintje szignifikánsan magasabb volt a +GlcN csoportban és ez amellől szól, hogy a glukózin kezelés fokozza a II-es típusú kollagén szintézisét a porcszövet-

ben. A glukózin kezelés a kórszöveti elváltozások alapján ítélve megszüntette a proteoglikánok ACLT okozta fogyatkozását az ízületi porcból. A glukózin a kísérletes OA modellben tehát porcvédő hatást fejt ki azáltal, hogy a porcszövetben normalizálja a proteoglikán-anyagcserét és gátolja a II-es típusú kollagén lebomlását, és talán fokozza a II-es típusú kollagén szintézisét.

Ezzel szemben, a CTX-I (I-es típusú csontokollagén bomlástermékek) szintjei nem változtak számottevően ACLT után – sem glukózin kezelés esetén, sem annak hiányában.

### Összefoglalás és következtetések

Az ACLT makroszkópos, erózió elváltozásokat idézett elő az ízületi porcfelszíneken és szövettani károsodást is okozott. A kísérletes OA patkány modelljén elvégzett vizsgálat alapján a glukózin OA-ben érvényesülő porcvédő hatása terápiás értékű, ami egyrészt a porcból lévő proteoglikánok megkímélésére, másrészt a porcszöveti II-es típusú kollagén lebomlásának gátlására és szintézisének fokozására vezethető vissza. A glukózin kezelés jelentősen visszaszorította a makro- és mikro-szkópos elváltozásokat. A glukózin tehát porcvédő hatást fejt ki az ízületi porcból található II-es típusú kollagén lebomlásának gátlása és szintézisének fokozása révén.

*Forgács Sándor dr.*

Ruggel  
Industriestrasse 105 A  
FL 9491 Liechtenstein



Registered Hr. Nr. H. 1074/58  
Fax: +423 377 11 95  
Tel.: +423 377 11 94

- ❖ *Tudományos továbbképzések szervezése*
- ❖ *Tudományos kutatási tevékenység támogatása, szervezése és ellenőrzése*
- ❖ *Nemzetközi orvosi kapcsolatok szervezése*
- ❖ *Orvosi szakértők szervezése, konzultációik, utazásaik megszervezése*
- ❖ *Állat- és humán kísérletek szervezése és ellenőrzése*
- ❖ *Szakirodalom-kutatás, tudományos anyaggyűjtés*
- ❖ *Kutatáshoz szükséges laboratórium és laboratóriumi berendezések bérlése*
- ❖ *Referátumok készítése, lektorálás*