

Legújabb adatok a glukózamin hatásmechanizmusáról

A glukózamin módosítja, az ibuprofen nem befolyásolja a porcşövet anyagcseréjének testedzés hatására bekövetkező változásait osteoarthritiszes betegekben
Petersen S., Saxna T., Heinegard D és mtsai.
Osteoarthritis & Cartilage 2010. 18. 34-40

A szerzők 12 hét időtartamú, kettősvak, placebo-kontrollos, randomizált vizsgálatot végeztek térdízületi osteoarthritisben (OA) szenvedő betegekben. A porcşöveti anyagcsere markerek – szérumban COMP (cartilage oligomer matrix protein) és a vizelet CTX-II (2-es típusú kollagén c-telopeptidje) – szintjeinek izomerő-fejlesztő edzés és egyidejű glukózamin, ibuprofen, vagy placebo kezelés hatására bekövetkező változásait tanulmányozták

36 idős, röntgenvizsgálattal kórismézett, kétoldali, tibiofemorális, térdízületi OA-ben szenvedő beteget random válogatással soroltunk be a 12 hetes, mindkét alsó végtag izomzatának (mindenekelőtt a m. quadriceps) erejét fejlesztő edzés ideje alatt glukózammal (n=12), ibuprofennel (n=12), vagy placebóval (n=12) kezelt csoportokba. Az edzésprogram előtt és az után vér- és vizeletmintákat vettünk. A szérumban COMP és a vizelet CTX-II szintjeit mérték.

A 12 hetes erőfejlesztő edzés után mind a három csoportban nőtt az izomzat ereje (p<0,001). Az edzés időszaka után a glukózammal kezelt csoportban csökkent (p=0,012), a másik két csoportban nem változott a szérumban COMP szintje. A glukózamin COMP szintet csökkentő hatása statisztikailag szignifikáns mértékben múlta felül az ibuprofenét és a placeboét, az előbbiét 17%-kal (p=0,0122), az utóbbiét 13%-kal (p=0,0378). A vizelet CTX-II szintek a három csoport egyikében sem változtak számottevően.

Következtetések. A 12 hetes, glukózamin-kezeléssel kiegészített edzés során szignifikánsan csökkent a szérumban COMP szint. Ez amellel szól, hogy a glukózamin térdízületi OA-ben szenvedő betegek kezelésekor kiható az osteoarthritiszes ízület porcállományának időszakos terhelésére adott válaszreakciójára.

A glukózamin és az N-acetil-glukózamin emberi ízületi porcsejtekben kifejtett anyagcseréhatásai
Shikhman, A., Brióson D., Valbracht, J., Lotz M.
Osteoarthritis & Cartilage 2009. 17. 1022-1028

Ez a vizsgálat emberi ízületi porcsejtekben tanulmányozta a glukózamin (GlcN) és az N-acetil-glukózamin (GlcNAc) facilitált transzportját és anyagcseréhatásait.

Ízületi porcsejteket izoláltak emberi térdízületi porcşókból. A glukóz, a GlcN és a GlcNAc facilitált transzportját tríciummal jelzett a 2-deoxiglukóz, GlcN, és GlcNAc felvétele alapján ítélték meg. A glukóztranszporter (GLUT) molekula expresszióját és a szulfatált glukózaminoglikán (SGAG) termelést követték nyomon.

A hialuronán mennyiségi meghatározását hialuronán-kötő fehérje felhasználásával végezték.

A porcsejtek aktívan felveszik és metabolizálják a glukózamint, az N-acetil glukózamint azonban nem – ez sejttípus-specifikus jelenség. A facilitált glukóztranszporthoz hasonlóan, a citokinek és a növekedési faktorok porcsejtekben meggyorsítják a GlcN transzportot. A GlcN nem-kompetitívan gátolja a nyugalmi glukóztranszportot, ami – részben – az ATP-raktárak GlcN közvetítésével megvalósuló kiürítésétől függ. IL-1 β -val serkentett porcsejtekben a GlcN gátolja a GLUT1 és a GLUT6 membrán-transzlokációját, a GLUT3 expressziót azonban nem befolyásolja. A GlcN-nal ellentétben, a GlcNAc meggyorsítja a facilitált glukóztranszportot. E három aminocukor glukóztranszportra kifejtett, ellentétes hatásaival párhuzamosan, a GlcN gátolja a hialuronán és a SGAG, míg a GlcNAc serkenti a hialuronán szintézisét. A hialuronán GlcNAc hatására felgyorsult szintézise a hialuronán-szintáz-2 enzim expressziójának fokozódásával jár.

Következtetések. A GlcN és a GlcNAc felvételében, majd ezt követően a glukóztranszportra, GLUT expresszióra, SGAG és hialuronán szintézisre kifejtett hatásaiban mutatkozó különbségek azt jelzik, hogy ez a két aminocukor különböző molekuláris mechanizmussal fejti ki egymástól eltérő biológiai aktivitását a porcsejtekben.

Glukóz származékok porcdegenerációra kifejtett hatásainak összehasonlítása

Phitak T., Pothacharoen, P., Kongtawelert, P.
BMC Musculoskeletal Disorders 2010.11. 162.

A glukózamin (GlcN) jól ismert és osteoarthritis kezelésére gyakran számításba vett vegyület; jelenleg különféle származékait – többek között a hidroklorid (GlcN-HCl), vagy szulfát (GlcN-S) sóit – alkalmazzák. A szerzők ebben a cikkben a glukóz, (Glc), a glükuronsav (GlcA), a glukózamin-hidroklorid (GlcN-HCl), és a glukózamin-szulfát (GlcN-S) porcdegenerációra kifejtett hatásait hasonlították össze.

Sertés porc explantátumokat 3 napon keresztül inkubáltak rekombináns humán IL-1 β -val és a tesztelt vegyületekkel. A tenyészközegbe szecernált HA, s-GAG, és MMP-2 mennyiségét mérték. Hasonló vizsgálatokat végeztek emberi ízületi chondrocyták (HAC) egy sejtréteg vastagságú tenyészetén is: a sejteket 24 órán keresztül inkubálták IL-1 β -val és az egyes reagensekkel. Ez után harvesztáltak a sejteket, majd mérték a génextpressziót.

IL-1 β -val kezelt explantátumokban a négy tesztelt vegyület közül a GlcN-S porcvédő aktivitása volt a legnagyobb, amint azt a porcşövetből felszabadult HA,

s-GAG, és MMP-2 gátlása bizonyítja. Megállapították, hogy a GlcN-HCl és a GlcN-S egyaránt csökkentették az MMP-3 és -13 gének expresszióját. Az IL-1 β által kiváltott MMP-13 génexpressziót a GlcN-S csökkentette a legnagyobb mértékben, míg az MMP-3 expresszió csökkenése GlcN-HCl alkalmazása esetén volt maximális. A Glc és a GlcA megszüntették az IL-1 β AGG és SOX9 expresszióra kifejtett hatását, a többi vegyületnek azonban nem volt hatása.

Következtetések. Ez a vizsgálat kimutatta, hogy a glukozamin származékok képesek megváltoztatni az IL-1 β által indukált HAC-k anabolikus és katabolikus folyamatait. A GlcN-S és a GlcN-HCl csökkentette az MMP-3 és -13 expresszióját, míg a Glc és a GlcA fokozták a csökkent AGG- és SOX9-expressziót. A porcvédő hatás sertés porc explantátumokon elvégzett vizsgálata alapján a glukozamin (GlcN) hatása bizonyult a legerősebbnek.

A glukozamin-szulfát patkányban mérsékli a kísérletes osteoarthritis

Wen Z.-H., Tang C.-C., Chang Y.C és mtsai.

Osteoarthritis & Cartilage 2010. 18. 1192-1202

A szerzők a szájon át adott glukozamin-szulfát osteoarthritis (OA) kialakulására kifejtett hatásait és a patkányok nociceptív viselkedésének egyidejű változásait tanulmányozták

Patkányokban az elülső keresztszalag átmetszésével (ACLT) idéztek elő OA-t a jobb oldali mellső végtag térdízületében; az ellenoldali ízületet nem kezelték. Az OA+glukozamin csoportot 5 héttel az ACLT után, 250 mg/kg/nap dózisban, 2 grammos ostyában, szájon át adott glukozamin-szulfáttal kezelték 10 napon keresztül. A kontroll csoport állatai csak ostyát kaptak, hatóanyag nélkül. A glukozamin monoterápiás csoport korábban kezeletlen, kizárólag glukozamin-szulfát terápiában részesülő állatokból állt. Az OA kialakulása során a nociceptív viselkedést (mechanikai allodynia, a testsúly átterhelése a hátsó végtagokra) az ACLT előtt, majd 3, 6, 9, 12, 15, és 18 héttel az után elemezték. Ezt követően makroszkópos és szövettani vizsgálatokat végeztek az ízületi porcon és belhártyán. Az ízületi porcsejtekben immunhisztokémiai vizsgálatokkal tanulmányozták a glukozamin hatását a mitogénnel aktivált proteinkinázok (MAPK) expressziójára.

Glukozaminnal kezelt, OA-s patkányokban szignifikánsan kisebb mértékű volt a porcszövet degenerációja, mint a placebóval kezeltben. A glukozamin kezelés a synovitis is mérsékelte. A mechanikai allodynia és a testsúly-átterhelés vizsgálata az OA + glukozamin csoportban számottevő javulást mutatott ki. Ráadásul, a glukozamin OA-s porcban

visszaszorította a p38 és a c-Jun N-terminális kináz (JNK) aktivitását, ugyanakkor fokozta az extracelluláris szignálregulált kináz 1/2 (ERK) expresszióját.

Következtetések. Az eredmények azt bizonyítják, hogy a perorális glukozamin-szulfát kezelés az OA patkány modelljében 1) lassítja az osteoarthritis kialakulását; 2) egyidejűleg csökkenti a nocicepciót; és 3) modulálja a chondrocyták anyagcseréjét – feltehetően a sejtszintű p38 és JNK expresszió gátlása és az ERK expresszió fokozása révén.

A szájon át adott glukozamin modulálja a máj, valamint a mezenterialis nyirokcsomókból származó limfociták válaszreakcióját,

ízületi károsodás és regenerációjának modelljében

Panicker S., Borgia, J., Fhied C. és mtsai.

Osteoarthritis & Cartilage 2009. 17. 1014-1021

A szerzők azt kívánták felmérni, hogy az osteoarthritiszes tünetek enyhítése céljából, szájon át gyakran alkalmazott glukozamin (GlcN) modulálja-e szövetkárosodás által kiváltott gyulladással és immunreakciókat a GlcN-felszívódás helyétől proximális szövetekben, nevezetesen a májban, és a bél nyirokelvezető rendszerének nyirokcsomóiban.

Intra-articulárisan adott papainnal idéztek elő ízületi károsodást egerek térdízületében. Szövettani eljárásokkal bizonyították 100 mg/kg/nap GlcN hatását a kísérleti állatokban (n=5). Meghatározták a vérben keringő citokineket, majd patelláris porc esszével értékelték ennek a citokinprofilnak és a proteoglikán-bioszintézisnek az összefüggését. A máj citokin-termelésben betöltött szerepét valószínűleg PCR-val támasztották alá. Vizsgálták a mezenterialis nyirokcsomók (MLN) limfocitáinak aktiválódását.

A térdízületi proteoglikánok 2 nappal a papain befecskendezése után nagymértékben lebomlottak. A papain beadása után 14 nappal a porc proteoglikán tartalma szignifikánsan nagyobb volt GlcN-nal kezelt ízületekben. A papain befecskendezése után glukozaminnal kezelt egerekben korábban tetőztek és hamarabb csökkentek a gyulladáskeltő citokinek szérumszintjei. Ez a tendencia összhangban állt az említett faktorok májban zajló expressziójával. A GlcN nem változtatta meg az MLN limfocita-populációk százalékarányát, azonban meggyorsította aktiválódásukat.

Következtetések. A szájon át adott glukozamin (GlcN) megváltoztatja a máj és a MLN limfociták élettani működéseit, az utóbbiak viszont közvetett mechanizmusok révén módosíthatják a károsodott ízület biológiai sajátosságait.

Forgács Sándor dr.