

GLUKOZAMIN KEZELÉS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Az étrend, a testedzés, és a glukózamin-szulfát szerepe a térdízületi osteoarthritis megelőzésében: a PROOF (PRevention of knee Osteoarthritis in Overweight Females) tanulmány további eredményei

Runhaar J., Derroisy R., van Middelkoop M. és mtsai. *Sem. Arthr. Rheum.* 2016.45.542-548.

Az osteoarthritis (OA) a leggyakoribb ízületi betegség, egyben az időskori rokkantság egyik fő oka. Becslések szerint az OA előfordulási gyakorisága 2040-ig kétszeresére nőhet. Különösen aggasztó ez az össznépesség 5-24%-át érintő térdízületi OA esetében. Rendkívül fontos ezért, hogy ne csupán új és hatásosabb gyógymódokat fejlesszenek, hanem a betegség megelőzésére alkalmas stratégiák után is kutassanak.

A PROOF (PRevention of knee Osteoarthritis in Overweight Females) tanulmány megállapítása szerint, térdízületi OA kockázatának kitett nőket megfelelő diétával és edzésprogrammal (DEP), vagy szájon át adott glukózamin-szulfáttal kezelve csökken a klinikai és/vagy radiológiai tünetek alapján kórismézett betegség előfordulási gyakorisága. Ebben a tanulmányban frissített, *post hoc* elemzéssel és pontosabb módszerek alkalmazásával újraértékeltek az eredményeket.

Beteganyag és módszerek

Összesen 407 túlsúlyos ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$), 50-60 éves korú, térdízületi OA-ben nem szenvedő nőt soroltak random válogatással a következő csoportokba: (1) placebo kezelés DEP nélkül (kontroll, $n=102$); (2) DEP + placebo ($n=101$), (3) glukózamin-szulfát DEP nélkül ($n=102$); (4) DEP + glukózamin-szulfát ($n=102$). A betegek állapotát 2,5 éven át kísérték figyelemmel. A vizsgálat kezdetekor és befejezésekor röntgenfelvételt készítettek a félig behajlított helyzetű térdízületről. A DEP egyénre szabott, alacsony zsír- és/vagy energiatartalmú étrendből, továbbá egyszerűen kivitelezhető testgyakorlásból állt. A glukozamint szájon át, kristályos glukózamin-szulfátként, 1500 mg/nap dózisban alkalmazták kettősvak vizsgálati feltételek között, placebo kontrollal. Újonnan kialakult térdízületi OA-t a betegség radiológiai progressziója esetén kórismézték.

Tudományos közlemények és a felügyeleti hatóságok, előírják, hogy a térdízületi OA szerkezeti súlyosbodását az ízületi rés mediális tibiofemorális rekeszben mért rés-szűkület alapján kell megállapítani. Ily módon kiküszöbölhetjük a laterális tibiofemorális rekeszben mért rés-szűkület eredendően nagyobb ingadozásából eredő torzulásokat. Ezen felül, az OA képalkotó vizsgálatára vonatkozó, új ajánlások automatizált eljárásokat javasolnak a

manuális módszerek helyett, a mérés pontosságának és érzékenységének javítása céljából. Ebben a tanulmányban a szerzők is ezt alkalmazták.

Eredmények

A vizsgálat 2,5 éve alatt a kontroll alanyok 11,8%-ánál alakult ki térdízületi OA. A glukózamin-szulfát – DEP-pel kombinálva, vagy anélkül – csökkentette ezt az előfordulási gyakoriságot, az önmagában alkalmazott DEP azonban nem. Lehetővé vált a glukózamin-szulfáttal kezelt ($n=204$) vs. nem kezelt ($n=203$), illetve a DEP-ben részt vevő ($n=203$) vs. részt nem vevő ($n=204$) betegek összehasonlító elemzése. A glukózamin-szulfát szignifikánsan csökkentette a térdízületi OA kialakulásának esélyhányadosát (OR). A csökkenés az ízületi rés beszűkülésének manuális elemzése szerint $OR=0,41$ (95% CI: 0,20-0,85, $p=0,2$), a félautomata eljárás szerint $OR=0,42$ (95% CI: 0,20-0,92, $p=0,03$). Ezzel szemben, DEP alkalmazásakor nem csökkent a kockázat

Megbeszélés

A szájon át adott – megfelelő étrenddel és edzésprogrammal (DEP) együtt, vagy anélkül alkalmazott – glukózamin-szulfát 2,5 év alatt csökkentette – az ízület szerkezeti károsodásának súlyosbodása alapján megállapított – térdízületi OA előfordulási gyakoriságát túlsúlyos vagy elhízott, a vizsgálat kezdetekor térdízületi OA-ban nem szenvedő és térdpanaszok miatt kezelésben nem részesülő nőbetegeken. Ezzel szemben, az egyénre szabott DEP-nek nem volt számottevő hatása a térdízületi OA előfordulási gyakoriságára. Ezek a megállapítások a PROOF (PRevention of knee Osteoarthritis in Overweight Females) tanulmány további adatain és *post hoc* elemzésén alapulnak.

A digitális felvételek *post hoc* újraértékelése vak feltételek között részben automatizált eljárással a precizitást jelentősen növelte. Az újonnan kialakuló térdízületi OA kockázatának szignifikáns mértékű, 58-59%-os csökkenését mérték glukózamin-szulfáttal, DEP kombinálásával, vagy anélkül) kezelt nőbetegek esetében.

A DEP egyáltalán nem befolyásolta az újonnan kialakult térdízületi OA gyakoriságát. Ennek az a lehetséges

magyarázata, hogy a DEP testsúlycsökkentő hatása – amely a gyógymód alkalmazásának legfőbb indoka volt – valamelyest kisebb volt a vártnál. A DEP alkalmazása terén az alanyok terápiás fegyelme elmaradt a várttól: a nők csupán 28%-ában volt elfogadható és mindössze 15%-uknak sikerült elérni a célul kitűzött, 5 kg, vagy 5%-os testsúlycsökkenést. A DEP és a kontroll csoportok között csak a tanulmány első 12 hónapjában mutatkozott szignifikáns különbség. A 2,5 éves megfigyelés során, a testsúlycsökkenés még a DEP előírásait fegyelmezetten betartó nők esetében sem érte el a 2 kg-ot, márpedig ez nem feltétlenül elegendő a szignifikáns preventív hatás-hoz. Új ajánlások szerint legalább 10%-os testsúlycsökkenést kell elérni ahhoz, hogy a tünetek számottevően mérséklődjenek, továbbá javuljon az ízületi porc minősége, és a vastagsága is nőjön a mediális tibiofemorális rekeszben. Lehetséges, hogy a DEP csekély testsúlycsökkentő hatása tendenciaszinten elősegíti a térdízületi OA megelőzését, arra azonban nem volt elegendő, hogy kombinált alkalmazás esetén tovább növelje a glukóزامin-szulfát monoterápiával elért jó eredményt. Ezért további tanulmányokkal szükséges igazolni, hogy a diétának és a testedzésnek van-e egyáltalán szerepe a szerkezeti károsodással járó térdízületi OA megelőzésében.

A glukóزامin-szulfát és a DEP kombinált alkalmazása nem fokozta a glukóزامin terápiás alkalmazásakor megfigyelt, preventív hatást. Mindazonáltal, az idejekorán megkezdett bázisterápia (pl. glukóزامin-szulfát) diétával és testedzéssel történő kiegészítését nem szabad elnevezni. A megfelelő testsúlyt csökkentő étrend és testedzés minden tekintetben előnyös – egészségben és betegségben egyaránt.

Biomarker vizsgálatok eredménye szerint a glukóزامin szignifikáns, additív hatással volt a porcszövet anyagcseréjére és ennek köszönhetően az izomerőt is nagyobb mértékben növelte.

A PROOF tanulmány során szabadalmi oltalommal védett, vénköteles, kristályos glukóزامin-szulfát készítményt alkalmaztak, napi 1500 mg dózisban. A jelenleg érvényes iránymutatások szerint egyedül ez ajánlott térdízületi OA kezelésére. Ez az egyetlen glukóزامin forma, amely a térdízületi OA tüneteire kifejtett hatást értékeli, magas színvonalú klinikai tanulmányok során is hatásosnak bizonyult. Ezt szem előtt tartva valószínűtlen, hogy a PROOF tanulmány eredményei vonatkoztathatók lennének más glukóزامin készítményekre – többek között glukóزامin és kondroitin-szulfát kombinációra.

A napi 1500 mg dózisban adott kristályos glukóزامin-

szulfát a szerkezetmódosító szerekkel azonos hatásúnak bizonyult térdízületi OA-ben, legfőképpen annak enyhe formájában. Ebből kiindulva megalapozottan tételezhető fel, hogy ez a vegyület prevencióra is beválhat.

Ebben a vizsgálatban a mediális tibiofemorális rekeszben mért résszűkület radiológiai progressziója esetén állapítottunk meg újonnan kialakult OA-t. A szűkület mérésére két különböző módszert alkalmaztak, nevezetesen a standard, manuális módszert, valamint a jelenlegi iránymutatásokban ajánlott, félig automatizált eljárást. A kétféle módszer eredményei módfelett hasonlóak voltak. Ily módon az OA prevencióját értékelő vizsgálatokban bármelyikük megfelel – ha kijelöltek meghatározott résszűkület küszöbértéket újonnan kialakult OA kórismézéséhez.

A laterális tibiofemorális rekeszben mért szűkület értékeket nem elemezték. A jelenlegi iránymutatások szerint ugyanis térdízületi OA a mediális tibiofemorális rekeszben a leggyakoribb és a későbbi teljes térdízület-pótlás szempontjából ennek az állapota a legfontosabb. A laterális rekesz jelentősége azonban a prevenció tanulságok vonatkozásában további vizsgálatra szorul, a későbbiekben fejlettebb képalkotó eljárásokat is értékelni szükséges. Különöse értékes lehet az ízületi porc mágnesrezonanciás képalkotással mért vastagságának értékelése.

Következtetések

A szájon át adott, kristályos glukóزامin-szulfáttal 2,5 éven át – egyénre szabott étrenddel és edzésprogrammal kiegészítve, vagy anélkül – végzett kezelés a túlsúlyos, vagy elhízott, középkorú, térdízületi OA szempontjából veszélyeztetett nőkben meggátolja a szerkezeti hanyatlás, a mediális térdízületi rekeszben mért résszűkület alapján kórismézett térdízületi OA kialakulását. További vizsgálatokkal szükséges tisztázni, hogy a kezelés abbahagyása után a terápiás hatás milyen mértékben bizonyul tartósnak hosszú távon, előnyös lehet-e a terápiás időszakok meghosszabbítása, és végső soron mindennek köszönhetően csökken-e a kimutatott, klinikai tüneteket okozó térdízületi OA incidenciája. Ezzel szemben, a diétának és a testedzésnek önmagában nem volt számottevő hatása, alighanem azért, mert mindkettő csupán csekély mértékű testsúlycsökkenést ért el. Az OA prevenciójának tanulmányozásában további, nagyobb testsúlycsökkentésre törekvő étrendi és testedzési programokat alkalmazó tanulmányok szükségesek, glukóزامin-szulfát kezeléssel kiegészítve.

Forgács Sándor dr.