

Anna Korzon-Burakowska<sup>1</sup>, Sławomir Burakowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Chorób Serca Akademii Medycznej w Gdańsku

# Oś osteoprotegeryna/RANKL/RANK — rola w powikłaniach cukrzycy oraz w chorobie wieńcowej

The role of osteoprotegerin/RANKL/RANK axis in diabetes complications  
and coronary heart disease

## STRESZCZENIE

Osteoprotegeryna (OPG) i RANKL są cytokinami z rodziny TNF regulującymi osteoklastogenezę; mogą również odgrywać rolę w regulacji procesu kalcyfikacji naczyń. Zaburzenia osi osteoprotegeryna/RANKL/RANK opisano w wielu schorzeniach. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach wskazują na istnienie istotnej zależności między podwyższonym stężeniem osteoprotegeryny a występowaniem choroby wieńcowej i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Podwyższone stężenie osteoprotegeryny obserwowano u chorych na cukrzycę, a także u pacjentów z cukrzycą i mikroangiopatią. Artropatia Charcota charakteryzuje się osteopenią oraz nasiloną kalcyfikacją naczyń. Powstała hipoteza dotycząca roli układu OPG/RANKL — jako cytokin zaangażowanych w patogenezie obu procesów — w mechanizmie powstawania artropatii Charcota.

**Słowa kluczowe:** osteoprotegeryna, kalcyfikacja naczyń, choroba wieńcowa, cukrzyca, artropatia Charcota

Adres do korespondencji: dr med. Anna Korzon  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM  
ul. Dębinki 7c, 80-211 Gdańsk  
e-mail: akorzon@wp.pl  
Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 5, 161-164  
Copyright © 2007 Via Medica  
Nadesłano: 09.05.2007 Przyjęto do druku: 17.05.2007

## ABSTRACT

Osteoprotegerin and RANKL are cytokines belonging to the TNF family which regulate osteoclastogenesis and may play role in vascular calcification. Abnormalities in osteoprotegerin/RANKL/RANK system have been described in many diseases. Recent clinical studies suggest significant correlation between elevated serum OPG levels and coronary artery disease as well as cardiovascular mortality. Increased OPG levels were also observed in patients with diabetes and in subjects with diabetes and microangiopathy. Charcot arthropathy is characterized by the presence of osteopenia and vascular calcification. OPG and RANKL — as cytokines involved in both processes — may play a significant role in the pathogenesis of this complication

**Key words:** osteoprotegerin, vascular calcification, coronary artery disease, diabetes mellitus, Charcot arthropathy

## Wstęp

Tkanka kostna w ciągu całego życia człowieka podlega niszczeniu i odtwarzaniu — tak zwanemu remodelingowi. Proces ten prowadzi do odnowienia szkieletu, utrzymując stałość jego struktury. Niszczenie i odnawianie tkanki kostnej to procesy skoordynowane, wzajemnie się limitujące i ściśle kontrolowane przez liczne cytokiny oraz hormony. W remodeling są zaangażowane dwa typy komórek: komórki kościotwórcze — osteoblasty oraz

kościogubne — osteoklasty. Osteoblasty odgrywają istotną rolę w aktywacji osteoklastów. W warunkach fizjologicznych działanie obu typów komórek pozostaje w równowadze. W wielu schorzeniach obserwuje się nasilenie procesu resorpcji lub tworzenia kości.

Badania naukowe z ostatnich lat przyniosły odkrycia, które przyczyniły się do dalszego pogłębienia wiedzy na temat funkcji osteoklastów, remodelingu tkanki kostnej, a także mechanizmu niektórych procesów chorobowych. W ciągu ostatniego dziesięciolecia opublikowano liczne doniesienia na temat układu cytokin (osteoprotegeryna/RANKL/RANK) biorących istotny udział w resorpcji i tworzeniu tkanki kostnej.

Osteoprotegeryna (OPG) jest glikoproteiną z rodziny receptorów czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*) produkowaną w wielu narządach organizmu i w odróżnieniu od większości białek tej grupy występuje głównie jako postać wolna, niezwiązana z błoną komórkową [1].

Wraz z receptorem aktywatorem czynnika jądrowego kappa B (RANK) oraz ligandem tego receptora (RANKL) białko to zostało odkryte pod koniec lat 90. XX wieku. Osteoprotegeryna jest produkowana przez kości (osteoblasty), ale także przez wiele innych tkanek i narządów, takich jak: serce i naczynia, nerki, układ limfatyczny, wątroba, jelito [2]. Ekspresję receptora aktywatora czynnika jądrowego kappa B (RANK) obserwuje się w osteoklastach, jak też w ich prekursorach oraz limfocytach T i B, natomiast RANKL występuje głównie w tkance kostnej i limfocytach T [2]. RANK odgrywa ważną rolę, hamując apoptozę osteoklastów [3], natomiast jego ligand RANKL jest podstawową cytokiną zaangażowaną w proces tworzenia i aktywacji osteoklastów. Ekspresję RANKL nasilają: witamina D3, interleukiny 1, 6, 17, TNF-alfa, glikokortykoidy oraz parathormon [4]. Zarówno osteoprotegeryna, jak i RANK oraz RANKL odgrywają zasadniczą rolę w procesie przebudowy kości, którego celami są utrzymanie prawidłowej gęstości masy kostnej oraz naprawa ewentualnych uszkodzeń tkanki kostnej. Połączenie RANKL obecnego na osteoblastach z jego receptorem RANK na prekursorach osteoklastów sprzyja osteoklastogenezie i aktywacji osteoklastów [5]. Tak więc procesy tworzenia kości oraz ich resorpcji są ze sobą powiązane. Osteoprotegeryna jako rozpuszczalny, działający antagoniście receptor dla RANKL powoduje, że RANKL nie łączy się z RANK (mechanizm kompetycyjny) i w konsekwencji dochodzi do zahamowania procesu dojrzewania oraz aktywacji osteoklastów. A zatem obserwuje się efekt ochronny osteoprotegeryny w stosunku do masy kostnej.

U transgenicznych myszy z nadmierną ekspresją osteoprotegeryny stwierdza się osteopetrozę (zwiększenie gęstości tkanki kostnej) i upośledzenie dojrzewania osteoklastów [6]; z kolei u gryzoni pozbawionych osteoprotegeryny wskutek zwiększenia populacji osteoklastów rozwija się nasilona osteoporoza ze skłonnością do złamań kości [7]. Nieprawidłowości w zakresie układu osteoprotegeryna/RANKL/RANK mogą odgrywać rolę w schorzeniach, którym towarzyszy nadmierna resorpcja kości. Opisano rolę zaburzeń w zakresie tego układu w dziedzicznych chorobach układu kostnego, takich jak na przykład choroba Pageta [8], w szpiczaku mnogim [9], przerzutach nowotworów do kości [10], osteoporozie pomenopauzalnej [11] i posteroïdowej [12] oraz w chorobach o podłożu immunologicznym [13]. Tak więc dotychczas ustalono, że oś osteoprotegeryna/RANKL/RANK odgrywa zasadniczą rolę w kontroli układu kostno-szkieletowego, w warunkach zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych. Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań wskazują jednak, że system ten jest także zaangażowany w procesy zachodzące w układzie naczyniowym, a procesy biologiczne przebiegające w kościach i naczyniach mogą być ze sobą ściśle powiązane.

Kalcyfikację obserwuje się często w obrębie blaszek miażdżycowych; przyczynia się ona do zwiększenia sztywności naczyń, a w efekcie do wzmożonej chorobowości z powodu miażdżycy [14]. Oprócz tej najczęściej spotykanej formy kalcyfikacji w wielu jednostkach chorobowych stwierdza się również nadmierne odkładanie wapnia w warstwie wewnętrznej naczyń, niezwiązane bezpośrednio z procesem miażdżycowym. Jak wspomniano wcześniej, osteoprotegeryna odgrywa rolę hamującą w procesie kalcyfikacji, ponieważ u myszy pozbawionych tej cytokiny dochodzi nie tylko do rozwoju osteoporozy, ale także do zwiększonego odkładania wapnia w aorcii i naczyniach nerkowych [7].

Z wielu badań wynika, że zjawisko kalcyfikacji naczyń oraz osteoporozy często występują łącznie [15, 16]. Istnieje podobieństwo między procesem odkładania wapnia w obrębie tkanki kostnej oraz naczyniach krwionośnych. Kalcyfikacja naczyń podlega mechanizmom regulacyjnym zbliżonym do działających w rozwijającej się tkance kostnej [17]. Być może triada cytokin układu osteoprotegeryna/RANKL/RANK stanowi ogniwo łączące oba te procesy. Jak wspomniano wcześniej, u myszy pozbawionych osteoprotegeryny nie tylko rozwija się osteoporoza, ale obserwuje się również nasiloną kalcyfikację warstwy środkowej naczyń, podobnie jak ma to miejsce w cukrzycy [7]. Ekspresję osteoprotegeryny stwier-

dzano w naczyniach wieńcowych [18]. W pracy Uelanda i wsp. [19] wykazano korelację podwyższonych stężeń osteoprotegeryny z mniej korzystnym przebiegiem klinicznym u chorych po zawale serca w okresie obserwacji trwającym ponad 2 lata, a w innym badaniu stwierdzono związek wyższego stężenia tej cytokiny w surowicy krwi z nasileniem choroby wieńcowej u starszych pacjentów płci męskiej i chorych na cukrzycę [20]. Browner i wsp. [21] opisali podwyższone stężenie osteoprotegeryny u starszych kobiet z cukrzycą, a stężenie tej cytokiny korelowało ze śmiertelnością, niezależnie od występowania cukrzycy. Podwyższenie stężenia osteoprotegeryny w surowicy autorzy tłumaczą jako prawdopodobną reakcję na rozwój miażdżycy (mechanizm homeostaticzny) lub też wynik zmniejszonego klirensu tej cytokiny na skutek jej wiązania z RANKL. U chorych na cukrzycę i miażdżycę naczyń obwodowych obserwowano zwiększoną ilość tkanki łącznej oraz wapnia w warstwie środkowej naczyń [22], jak również stwierdzano podwyższone stężenia osteoprotegeryny w naczyniach u chorych na cukrzycę [23].

Abedin i wsp. [24] stwierdzili istnienie niezależnego związku między stężeniem osteoprotegeryny w surowicy a stężeniem wapnia w naczyniach wieńcowych w populacji ogólnej, sugerując, że może ona stanowić nowy biomarker miażdżycy. W innym badaniu potwierdzono korelację stężenia osteoprotegeryny w surowicy z obecnością choroby wieńcowej oraz jej nasileniem [25]. W badaniu Shina i wsp. [26] z kolei obserwowano ścisłą zależność między podwyższonymi stężeniami osteoprotegeryny a dysfunkcją śródbłonna u chorych na cukrzycę typu 2. Jak stwierdzają jednak autorzy, nie można na razie stwierdzić, czy zaburzenia układu osteoprotegeryna/RANKL/RANK odgrywają rolę przyczynową w rozwoju miażdżycy, czy jest to tylko odpowiedź kompensacyjna. W wielu cytowanych badaniach zwraca jednak uwagę fakt potwierdzenia podwyższonego stężenia osteoprotegeryny u chorych na cukrzycę i jej domniemanej roli w rozwoju miażdżycy.

Dodatkowo w badaniach grupy Parvinga stwierdzono istnienie związku między stężeniami osteoprotegeryny a wyrównaniem glikemii, wartością skurczowego ciśnienia tętniczego oraz śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 1, potwierdzając hipotezę, zgodnie z którą osteoprotegeryna ma związek z rozwojem powikłań naczyniowych cukrzycy [27]. Knudsen i wsp. [28] obserwowali podwyższone stężenia osteoprotegeryny u chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią i makulopatią cukrzycową, co może świadczyć

o związku zaburzeń układu osteoprotegeryna/RANKL/RANK z występowaniem powikłań z grupy mikroangiopatii.

Obniżenie gęstości kości oraz zwapnienia warstwy środkowej naczyń stwierdza się u pacjentów z neuropatią cukrzycową [29]. Mechanizm powstawania tych zmian nie jest znany, ale może się wiązać ze zwiększeniem przepływu krwi wskutek neuropatii autonomicznej.

U około 2,5% pacjentów z cechami neuropatii cukrzycowej dochodzi do rozwoju artropatii Charcota [30]. Artropatia Charcota, uważana za rzadkie powikłanie cukrzycy, to progresywny, destrukcyjny proces niszczenia tkanki kostnej i stawów, u podłoża którego leżą zaawansowane zmiany neuropatyczne. U pacjentów stwierdza się cechy polineuropatii czuciowo-ruchowej oraz autonomicznej z otwarciem połączeń tętniczo-żylnych i ze wzmożonym przepływem krwi [31]. Ponadto obserwuje się osteopenię oraz nasiloną kalcyfikację naczyń [32]. Patogeneza tego powikłania pozostaje nieznana. Możliwe, że zaburzenia osi osteoprotegeryna/RANKL/RANK mogą mieć znaczenie w rozwoju artropatii Charcota. Stosunek RANKL/OPG odgrywa istotną rolę jako mediator powstawania i aktywacji osteoklastów, a zakłócenia tej proporcji, jak wykazano ostatnio, mogą prowadzić do patologicznych zmian kostnych w przebiegu różnych schorzeń. Tak więc zaburzenia OPG/RANKL mogą być odpowiedzialne za wzrost aktywności osteoklastów oraz osteopenię w artropatii Charcota. W pilotażowym badaniu obejmującym chorych z neuropatią cukrzycową bez artropatii Charcota i z tym powikłaniem stwierdzono istotnie wyższe stężenia osteoprotegeryny u chorych na cukrzycę typu 1 i artropatię Charcota w porównaniu z pacjentami z neuropatią, ale bez tego powikłania [33].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że opisany w ostatnich latach układ cytokin osteoprotegeryna/RANKL/RANK może mieć znaczenie w patogenezie niektórych powikłań cukrzycy. Stwierdzono, że stężenia osteoprotegeryny korelują z nasileniem choroby wieńcowej i są podwyższone zarówno u mężczyzn z cukrzycą, jak i u kobiet chorych na cukrzycę (w porównaniu z kobietami bez cukrzycy), a także że stężenia te wiążą się z ryzykiem sercowo-naczyniowym [20, 21]. Wysunięto hipotezę dotyczącą roli układu OPG/RANKL — jako cytokin zaangażowanych zarówno w proces kalcyfikacji naczyń, jak i osteoporozy — w patogenezie artropatii Charcota. Pełne wyjaśnienie tych mechanizmów może w przyszłości odegrać istotną rolę w zrozumieniu procesów patologicznych prowadzących do rozwoju powikłań cukrzycy.

## PIŚMIENICTWO

1. Lories R.J., Luyten F.P. Osteoprotegerin and osteoprotegerin-ligand balance: a new paradigm in bone metabolism providing new therapeutic targets. *Clin. Rheumatol.* 2001; 20: 3–9.
2. Schoppet M., Preissner K.T., Hofbauer L.C. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 549–553.
3. Hsu H., Lacey D.L., Dunstan C.R. i wsp. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc. Nat. Acad. Sci USA* 1999; 96: 3540–3545.
4. Roodman G.D. Cell biology of osteoclasts. *Exp. Hematol.* 1999; 27: 1229–1241.
5. Burgess T.L., Qian Y., Kaufman S. i wsp. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J. Cell Biol.* 1999; 145: 527–538.
6. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. i wsp. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–319.
7. Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R. i wsp. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998; 12: 1260–1268.
8. Hughes A.E., Ralston S.H., Marken J. i wsp. Mutations in TNFRSF11A affecting the signal peptide of RANK cause familial expansile osteolysis. *Nat. Genet.* 2000; 24: 45–48.
9. Giuliani N., Bataille R., Mancini C. i wsp. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood* 2001; 98: 3527–3533.
10. Thomas R.J., Guise T.A., Yin J.J. i wsp. Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology* 1999; 140: 4451–4458.
11. Eghball-Fatourehchi G., Khoshla S., Sanyal A. i wsp. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1221–1230.
12. Hofbauer L.C., Gori F., Riggs B.L. i wsp. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140: 4382–4389.
13. Itonaga J., Fujikawa Y., Sabokbar A. i wsp. Rheumatoid arthritis synovial macrophage-osteoclast differentiation is osteoprotegerin-ligand dependent. *J. Pathol.* 2000; 192: 97–104.
14. Wexler L., Brundage B., Crouse J. i wsp. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1996; 94: 1175–1192.
15. Hofbauer L., Schoppet M. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and vascular calcification? *Lancet* 2001; 358: 257–259.
16. Kiel D., Kauppila L., Cupples L. i wsp. Bone loss and progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif. Tissue Int.* 2001; 68: 271–276.
17. Farzaneh-Far A., Proudfoot D., Shanahan C. i wsp. Vascular and valvular calcification: recent advances. *Heart* 2001; 85: 13–17.
18. Hofbauer L.C., Shui C., Riggs B.L. i wsp. Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF kappaB ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 280: 334–339.
19. Ueland T., Jemtland R., Godang K. i wsp. Prognostic value of osteoprotegerin in heart failure after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1970–1976.
20. Schoppet M., Sattler M., Schaefer J. i wsp. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1024–1028.
21. Browner W., Lui L., Cummings S. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures and mortality in elderly women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 631–637.
22. Lehto S., Niskanen L., Suhonen M. i wsp. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular calcification in non insulin dependent diabetes mellitus. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 978–983.
23. Olesen P., Ledet T., Rasmussen L.M. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF-alpha. *Diabetologia* 2005; 48: 561–568.
24. Abedin M., Omland T., Ueland T. i wsp. Relation of osteoprotegerin to coronary calcium and aortic plaque (from the Dallas Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 513–518.
25. Jono S., Ikari Y., Shioi A. i wsp. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 106: 1192–1194.
26. Shin J., Shin Y., Chung C. Elevated serum osteoprotegerin levels are associated with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1664–1666.
27. Rasmussen L.M., Tarnow L., Hansen T.K. i wsp. Plasma osteoprotegerin is associated with glycemic status, systolic blood pressure, kidney function and cardiovascular morbidity in type 1 diabetic patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154: 75–81.
28. Knudsen S.T., Foss C., Poulsen P.L. i wsp. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149: 39–42.
29. Edmonds M.E., Morrison N., Laws J.W. i wsp. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br. Med. J.* 1982; 284: 928–930.
30. Marks R.M. Complications of foot and ankle surgery in patients with diabetes. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 2001; 391: 153–161.
31. Cundy T.F., Edmonds M.E., Watkins P.J. Osteopenia and metatarsal fractures in diabetic neuropathy. *Diabet. Med.* 1985; 2: 461–464.
32. Young M.J., Marshall A., Adams J.E. i wsp. Osteopenia, neurological dysfunction and the development of Charcot neuroarthropathy. *Diabetes Care* 1995; 18: 34–38.
33. Korzon-Burakowska A., Saldana Chaparro R.M., Petrova N.L. i wsp. Increased serum osteoprotegerin in type 1 but not in type 2 patients with Charcot osteoarthropathy. V meeting of DFSG Chalkidiki Greece, 2005.