

PREGLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

Zdravstveni centar "Veljko Vlahović", Vrbas¹
Klinički centar "Novi Sad", Novi Sad
Institut za interne bolesti²

Pregledni članak

Review article

UDK 616.71-007.233:616.379-008.64

PRIMARNA OSTEOPATIJA U ŠEĆERNOJ BOLESTI

DIABETIC OSTEOPATHY

Jana ILIĆ¹ i Branka KOVAČEV²

Sažetak - Cilj rada je da se ukaže na dileme vezane za postojanje i za patogenezu eventualne primarne dijabetesne osteopatije kao entiteta, a na osnovu danas raspoložive savremene literature. Postoje kliničke studije koje su pokazale da kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 dolazi do umerenog smanjenja koštane mase za razliku od drugih studija koje nisu dobile takve rezultate. Kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 rizik od osteopatije je još manje definisan. U većini studija nije bilo uticaja dužine trajanja bolesti i stepena glikoregulacije na pojavu osteopatije. Smanjeno formiranje kosti je osnovni mehanizam koji dovodi do smanjenja koštane mase. Biohemijski markeri nisu pokazali jasnu vezu sa merenjem gustine kosti. Insulin i insulinu slični faktori rasta utiču na metabolizam kosti. U podacima iz literature postoje kontroverze o pojavi fraktura kosti kod bolesnika sa dijabetesom. U Zdravstvenom centru "Veljko Vlahović" u Vrbasu analizirano je prisustvo fraktura u grupi bolesnika sa dijabetesom kao povod da se ukaže na ovu problematiku.

Ključne reči: Osteoporoza + etiologija; Diabetes mellitus; Metaboličke bolesti kostiju; Patološka demineralizacija kostiju; Spontani prelomi

Osteoporoza predstavlja sistemsko oboljenje skeleta čija je karakteristika smanjenje koštane mase i istovremeno smanjenje kvaliteta kosti prouzrokovano promenama u mikroarhitektonici koštanog tkiva [1]. Dakle, radi se o poremećaju i kvantiteta i kvaliteta koštanog tkiva što ima za posledicu sklonost ka frakturama. Šećerna bolest je metaboličko oboljenje karakteristično po hroničnoj hiperglikemiji i poremećaju svih oblika metabolizma materija, koji su uslovljeni nedovoljnošću insulina potrebama organizma, kao posledice značajnih endogenih (genetskih) i egzogenih faktora [2]. Metabolička bolest kosti kod bolesnika sa šećernom bolešću prepoznata je još davno kod pojedinih bolesnika. Albright i Reifenstein su 1948. god. prvi opisali pojavu osteopenije u šećernoj bolesti [3]. Od tada do danas objavljen je u literaturi veliki broj podataka koji se odnose na promene na kostima u šećernoj bolesti. Pri analizi problema koštanih promena u šećernoj bolesti, treba imati na umu da se radi o dva entiteta. Jedno je osteopatija nastala kao posledica tzv. kasnih dijabetesnih komplikacija (sekundarna dijabetesna osteopatija), a drugo, osteopatija koja je posledica same šećerne bolesti kao takve, nezavisno od komplikacija (primarna dijabetesna osteopatija) [4].

Promene na kostima u šećernoj bolesti mogu biti lokalizovane i generalizovane. Lokalizovane promene su dijabetesna osteortropatija i lokalizovana hiperostoza, a generalizovane promene su osteomalacija, osteofibroza i osteopenija. Dok su lokalizovane koštane promene, naročito na kostima stopala, klinički relevantan deo dijabetesom izazvanih komplikacija kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1 i tipa 2, verovatno uzrokovan mešavinom angiopatskih i

neuropatskih promena, još uvek je nejasno da li specifična generalizovana bolest kostiju, često zvana dijabetesna osteopatija ili dijabetesna osteopenija zaista postoji i kakva je klinička relevantnost ovog poremećaja [5]. Podaci u literaturi koji se bave povezanošću šećerne bolesti i generalizovane osteopatije su dosta kontroverzni. Stručna neslaganja su prisutna ne samo o pojavi generalizovane osteopatije u šećernoj bolesti, već i o direktnoj vezi metaboličke kontrole dijabetesa i metabolizma kostiju, uticaja dužine trajanja bolesti na koštane promene i mogućeg uticaja pola. Sa jedne strane, u većini studija nije dobijena povezanost između promena u koštanoj masi i šećerne bolesti, a sa druge strane postoje studije koje stavljaju težište na povezanost ove dve pojave.

Patogeneza osteopatije u šećernoj bolesti

Sa povećanim razumevanjem patogeneze šećerne bolesti, naročito različitih mehanizama koji dovode do tipa 1 i tipa 2, postaje očigledno da poremećaji u metabolizmu kostiju nisu rezultat uniformne patogeneze putanje koja rezultira jednim karakterističnim fenotipom, već da je to poremećaj više faktora koji može dati različite kliničke slike [5]. Na osnovu histoloških studija kostiju kod ljudi i eksperimentalnih studija kod životinja smanjenje formiranja kostiju je osnovni mehanizam koji dovodi do redukcije koštane mase kod bolesnika sa šećernom bolešću. U okviru patogeneze osteopatije u šećernoj bolesti mogu se posmatrati metaboličke promene i promene na nivou hormona. Promene u metabolizmu kalcijuma i vitamina D kod šećerne

Skraćenice

DXA	- dvostruka X apsorpciometrija
BMD	- <i>bone mineral density</i>
IGF-1	- insulinu sličan faktor rasta 1
IGF-2	- insulinu sličan faktor rasta 2
IGFB-3	- insulinu sličan protein faktor rasta 3
HbA1c	- hemoglobin A1c
TM	- telesna masa
BM	- <i>body mass</i>
TV	- telesna visina
BH	- <i>body height</i>
BMI	- <i>body mass index</i>

bolesti verovatno su posledica osmotske diureze zbog glikozurije i promena u renalnoj hemodinamici. Transport aktivnog kalcijuma je značajno redukovan što dovodi do smanjene intestinalne resorpcije kalcijuma. Poremećena resorpcija kalcijuma može biti pojačana promenama u metabolizmu vitamina D, uključujući smanjenu sintezu vezivnog proteina i vitamina u jetri, smanjenu renalnu 25-OH-vitamin D-1 alfa-hidroksilaza aktivnost koja delimično dovodi do smanjenja ukupnog serumskog nivoa 1,25-(OH)₂ vitamina-D i smanjenje koncentracija vitamin D receptora što rezultira perifernom vitamin D rezistencijom [5]. Pored promena u metabolizmu kalcijuma i regulišućih hormona sam insulin i insulinu slični faktori rasta (IGF 1 i IGF 2) imaju uticaj na metabolizam kosti. Receptori za insulin i za IGF 1 nalaze se na osteoblastnim ćelijama i obe supstancije imaju stimulatívni efekat. Otuda smanjeno formiranje kostiju, što je tipično za dijabetesnu osteopatiju, može biti delom uzrokovano deficitom insulina i insulinu sličnih faktora rasta. Nizak *turnover* metabolizma kosti preovladava zbog niskog formiranja kostiju što karakteriše smanjen broj osteoblasta, smanjeno formiranje osteoida i smanjena stopa apozicije minerala [6], dok izgleda da se resorpcija kostiju značajno ne menja. Međutim, efekat insulina i insulinu sličnih faktora rasta na metabolizam kostiju regulisan je unutar kompleksnog sistema koji uključuje stimulatívne i inhibitorne IGF vezivne proteine (IGFBP) i proteine koji su u vezi IGFBP [7]. Pored insulina i napred navedenih faktora rasta verovatno i drugi faktori rasta, citokini i hormoni mogu da utiču na pojavu osteopatije. Kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 kliničke studije sugerišu protektívni efekat metaboličke regulacije osnovne bolesti. Isto tako postoje pretpostavke da gojaznost i hiperinsulinizam imaju zaštitni uticaj na koštanu masu. Ducay P. sa saradnicima [8] u svom radu pokazuje da je leptin uključen u regulaciju funkcije osteoblasta i koštane mase.

Osteopatija kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1

Mnogo pre nego što je otkrivena tehnika merenja mineralne gustine kosti, osteopenija je opisana kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 na bazi procene skeleta X zracima [3]. Uvođenje tehnika za

merenje gustine kosti omogućilo je da se mnogo objektivnije traži prisustvo generalizovane osteopenije kod bolesnika sa šećernom bolešću. Kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 metabolički poremećaj je prisutan jedan duži period života i često bolest počinje pre nego što se dostigne pik koštane mase; otuda su redukovana koštana masa i povećan rizik od osteoporoze sasvim izvesni. [5] Osnovni mehanizam mineralnog gubitka u kostima kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 nije poznat. U većini studija nije primećena povezanost između gubitka koštane mase i glikoregulacije. Isto tako dobijeni su različiti rezultati u odnosu na trajanje šećerne bolesti i pojave koštanih promena. U ranijim studijama kada su primenjivane tada dostupne metode merenja gustine koštane mase putem radiogrametrije kortikalne širine [9] i proste i dvostruke foton apsorpciometrije [10] dobijen je umeren pad mineralne gustine kortikalne kosti kod bolesnika sa šećernom bolešću u poređenju sa kontrolnom grupom. Munoz-Torres [11] sa saradnicima je merio gustinu femura bolesnicima pomoću DXA i dobio je redukciju koštane mase. U studiji koja je obrađivala decu i adolescente sa šećernom bolešću dobijena je redukcija koštane mase [12]. Međutim, ima i radova koji nisu dobili takve rezultate. Tuominen sa saradnicima [13] u svom radu nije dobio smanjenje koštane mase kod bolesnika sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu. U pojedinim radovima primećen je povećan gubitak koštane mase u prvim godinama trajanja šećerne bolesti koji uzrokuju imunološke promene koje dovode i do destrukcije ćelija pankreasa i sledstvenog dijabetesa [5]. Kod dece i adolescenata sa šećernom bolešću tipa 1 primećeno je da se pored osteopenije javlja usporeno sazrevanje kostiju [14]. Primenom biohemijskih markera metabolizma kosti došlo je do boljeg uvida u promene koštane mase kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Olmos sa saradnicima [15] je pokazao smanjenje vrednosti osteokalcina kao markera formiranja kosti kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Liu sa saradnicima [16] u svojoj studiji je obuhvatio 39 tinejdžerki od 13 do 19 godina i 33 žene od 20 do 37 godina života sa šećernom bolešću tipa 1 i 97 žena nedijabetičara koje su činile kontrolnu grupu. Meren je BMD pomoću DXA, posmatrana je dužina trajanja bolesti, HbA1c i biohemijski marker osteokalcin, IGF-1, IGFB-3 i urinarni N-telopeptid. Žene starije od 20 godina su imale signifikantno niži BMD koji nije zavisio od dužine trajanja bolesti i regulacije glikemije. Biohemijski markeri su bili slični između grupe dijabetičara i kontrolne grupe.

Osteopatija kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

Kontroverznost u podacima iz literature koji su proučavali pojavu osteopenije kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 je veća nego kod šećerne

bolesti tipa 1. Postoje podaci koji su pokazali da bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 imaju približno istu gustinu kosti [13,17] ili čak veću u poređenju sa kontrolnom grupom [18]. U većini studija nije nađena povezanost dužine trajanja bolesti i osteopenije. Isto tako primećeno je kod bolesnika koji su lečeni oralnim hipoglikemicima veće smanjenje koštane mase nego kod bolesnika lečenim insulinom terapijom. To se donekle može objasniti anaboličkim efektima insulina na kost [5]. Merenjem biohemijskih markera Isaia i saradnici [17] došli su do sledećih rezultata: nisu nađene promene vrednosti osteokalcina, poprečne veze piridinolina su bile smanjene, a hidroksiprolin povećan. Akin O. i saradnici [19] su ispitivali 57 žena u postmenopauzi sa šećernom bolešću tipa 2 pri čemu je meren BMD i biohemijski parametri alkalna fosfataza, osteokalcin i N-telopeptid/kreatinin. Došli su do sledećih rezultata: BMD je kod bolesnica sa dijabetesom bio viši nego kod kontrolne grupe. Alkalna fosfataza je pokazivala sličan nivo u obe grupe, dok su osteokalcin i N-telopeptid/kreatinin pokazivali signifikantno niže vrednosti kod bolesnica sa dijabetesom.

Frakture kosti kod bolesnika sa šećernom bolešću

Pojava osteoporoze ili osteopenije povezana je sa povećanim rizikom od fraktura kod svih bolesnika a time i kod bolesnika sa dijabetesom. Razvoj fraktura nastaje kao rezultat više faktora kako od strane koštanog sistema tako i van njega. Tipične su frakture pršljenjskih tela, proksimalnog dela femura i distalnog dela radijusa. Incidencija fraktura kuka eksponencijalno raste sa starenjem kod osoba oba pola u svim regionima sveta, kod žena je dva puta češća nego u muškaraca. Rizik od fraktura kuka u toku života nakon 50. godine procenjuje se na 17% kod žena i 6% kod muškaraca. Frakture pršljenjskih tela se manje verifikuju te se nema prava epidemiološka slika u literaturi. Smanjena koštana masa praćena je smanjenjem kvaliteta kosti uzrokovanim prisustvom šećerne bolesti. Međutim, ovi bolesnici

su često oštećenog vida, sa komplikacijama na perifernom nervnom sistemu i perifernom arterijskom sistemu koji mogu da dovedu do nesigurnijeg hoda, a time i do povećanog rizika od pada. U podacima iz literature pojava fraktura kosti najčešće je posmatrana kod oba tipa šećerne bolesti zajedno. Kontradiktornost podataka o osteoporoznim frakturama ostaje kao što je bilo navedeno u prethodnom delu teksta. Melichior sa saradnicima [20] je u svojoj studiji koja je obuhvatila bolesnike sa oba tipa šećerne bolesti prikazao da nije bilo povećane stope frakture kuka i distalne podlaktice među ženama u odnosu na opštu populaciju. Međutim, nedavna studija Forsena sa saradnicima [21] je pokazala da je stopa frakture kuka znatno povećana kod žena sa šećernom bolešću tipa 1, starosti od 50 do 74 godine u poređenju sa nedijabetičarima, dok povećan rizik od frakture kod muškaraca nije bio statistički značajan. Žene sa šećernom bolešću tipa 1 i trajanjem bolesti dužim od pet godina imale su blago uvećan rizik od fraktura kosti u odnosu na žene sa trajanjem šećerne bolesti do pet godina. Ovi kontradiktorni literaturni podaci zahtevaju dalja ispitivanja u pravcu longitudinalnih studija i odgovora da li bolesnici sa šećernom bolešću imaju povećan rizik od frakture.

Prikaz pojave fraktura kosti kod bolesnika sa dijabetesom u Zdravstvenom centru "Veljko Vlahović" u Vrbasu

U Zdravstvenom centru "Veljko Vlahović" u Vrbasu posmatran je uzorak od 100 bolesnika sa dijabetesom od kojih su 62 (62%) bile žene i 38 (38%) muškarci. Po tipu šećerne bolesti podeljeni su u tri grupe. Prvu grupu su činili bolesnici sa šećernom bolešću tipa 1, drugu grupu bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i treću grupu bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 sekundarno insulinozavisnom. U prvoj grupi je bilo 9 (9%) bolesnika, u drugoj 34 (34%) bolesnika i trećoj 57 (57%) bolesnika. Bolesnici su bili prosečne životne dobi 59,1 godina, prosečne telesne mase (TM) 80,6 kg, prosečne telesne visine (TV) 164,8 cm i prosečnog

Tabela 1. Neke kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika
Table 1. Some clinical characteristics of examined patients

		n (%)
Tip šećerne bolesti /Type of diabetic disease	Tip 1/Type 1	9 (9)
	Tip 2/Type 2	34 (34)
	Tip 2 sekundarno insulinozavisan/Type 2 secondary insulin-dependent	57 (57)
Pol /Sex	Ženski/Female	62 (62)
	Muški/Male	38 (38)
Frakture kosti /Bone fractures	Da/Yes	12 (12)
	Ne/No	88 (88)
		x±SD
Životno doba (godine)/Age (years)		59.14±9.58
Telesna masa /Body mass (kg)		80.60±12.95
Telesna visina/Body height (cm)		164.83±10
BMI/BMI (kg/m ²)		29.71±4.49

Tabela 2. Neke kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika u odnosu na postojanje frakture kosti**Table 2.** Some clinical characteristics of examined patients in relation to bone fractures

		Sa frakturom kosti <i>With bone fracture (n=12)</i>	Bez frakture kosti <i>No bone fracture (n=88)</i>
Tip šećerne bolesti <i>Type of diabetic disease n (%)</i>	Tip 1/Type 1	0 (0)	9 (10,3)
	Tip 1/Type 1	2 (16,7)	32 (36,8)
	Tip 2 sekundarno insulinozavisan <i>Type 2 secondary insulin-dependent</i>	10 (83,3)	47 (52,9)
Pol /Sex n (%)	Ženski/Female	11 (91,6)	51 (58)
	Muški/Male	1 (8,4)	37 (42)
Životno doba (godine)/Age (years)	X±SD	63,42±6,75	54,86±12,41
Telesna masa/Body mass (kg)	X±SD	80,33±11,40	81,03±14,15
Telesna visina/Body height (cm)	X±SD	162,25±9,55	167,41±10,51
BMI /BMI (kg/m ²)	X±SD	30,50±3,83	28,92±5,15

Body Mass Indexa (BMI) 29,7 kg/m². Žene su bile podeljene u dve gupe: prvu grupu su činile žene koje su u generativnom periodu života 14 (22,5%), a drugu koje nisu 48 (77,5%) (Tabela 1).

Frakturu kosti imalo je 12 (12%) bolesnika i 88 (88%) bolesnika nije imalo frakturu kosti. U odnosu na tip šećerne bolesti bolesnici sa šećernom bolešću tipa 1 nisu imali frakturu, 2 bolesnika (16,7%) sa šećernom bolešću tipa 2 je imalo frakturu i 10 bolesnika (83,3%) sa šećernom bolešću tipa 2 sekundarno insulinozavisnom. U odnosu na pol, 11 žena (91,6%) i 1 muškarac (8,3%) su imali frakturu kosti. Ako se posmatraju žene, 1 žena (9%) je bila u generativnom periodu života koja je imala frakturu kosti i 10 žena (90,9%) koje nisu bile u generativnom periodu. Prosečno životno doba bolesnika koji

insulinozavisnom. Frakturu noge imalo je 2 bolesnika (100%) sa šećernom bolešću tipa 2 sekundarno insulinozavisnom.

U odnosu na pol, frakturu ruke je imalo 9 žena (90%) i 1 muškarac (10%), frakturu noge su imale 2 žene (100%) i nijedan muškarac. Frakturu ruke imala je 1 žena u generativnom dobu (11,1%) i 8 žena koje nisu u generativnom dobu (88,8%). Frakturu noge imale su 2 žene koje nisu u generativnom dobu. Bolesnici sa frakturom ruke su bili prosečne životne dobi 62,1 godina, prosečna TM iznosila je 83 kg, prosečna TV 162,90 cm, prosečni BMI 31,30 kg/m². Kod bolesnika sa frakturom noge prosečno životno doba je bilo 64,33 godina, prosečna TM iznosila je 81,33 kg, prosečna TV 164,33 cm i prosečni BMI 29,67 kg/m² (Tabela 3).

Tabela 3. Neke kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika u odnosu na tip frakture kosti**Table 3.** Some clinical characteristics of examined patients in relation to bone fractures

		Fraktura ruke/Arm fracture (n=10)	Fraktura noge/Leg fracture (n=2)
Tip šećerne bolesti <i>Type of diabetic disease n (%)</i>	Tip 1/Type 1	0 (0)	0 (0)
	Tip 2/Type 2	2 (20)	0 (0)
	Tip 2 sekundarno insulinozavisan <i>Type 2 secondary insulin-dependent</i>	8 (80)	2 (100)
Pol/Sex n(%)	Ženski/Female	9 (90)	2 (100)
	Muški/Male	1 (10)	0 (0)
Životno doba (godine)/Age (years)	X±SD	62,10±6,49	64,33±10,26
Telesna masa /Body mass (kg)	X±SD	83,00±10,30	81,33±25,32
Telesna visina/Body height (cm)	X±SD	162,90±9,30	164,33±13,61
BMI /BMI (kg/m ²)	X±SD	31,30±3,62	29,67±5,69

su imali frakturu kosti je 63,42 godine, prosečna TM je 80,33 kg, prosečna TV 162,25 cm, i prosečni BMI 30,50 kg/m². Prosečno životno doba bolesnika bez frakture kosti bila je 54,8 godina, prosečna TM iznosila je 81,03 kg, prosečna TV 167,41cm i prosečni BMI 28,92 kg/m² (Tabela 2).

Ako se posmatra tip frakture kosti, frakturu ruke je imalo 10 bolesnika (83,3%), a frakturu noge 2 bolesnika (16,7%). Frakturu ruke nije imao nijedan bolesnik sa šećernom bolešću tipa 1, 2 bolesnika (20%) sa šećernom bolešću tipa 2 i 8 bolesnika (80%) sa šećernom bolešću tipa 2 sekundarno

Zaključak

Prikazani podaci iz literature sasvim sigurno ukazuju na veliki značaj promena na kostima tipa osteopenije i osteoporoze kod obolelih od šećerne bolesti. Međutim, na osnovu dosadašnjih saznanja u ovoj oblasti jasno je da i dalje postoje brojne dileme kako u pogledu patogenetskih mehanizama koji bi doveli do primarne dijabetesne osteopatije, tako i suštinske i direktne povezanosti između redukcije koštane mase, sa jedne strane, i same šećerne bolesti sa druge strane. Postojanju ovih dilema sasvim

sigurno doprinosi heterogenost samog dijabetesa kao i činjenica da se šećerna bolest može pojaviti u prisustvu brojnih kombinacija kliničkih faktora rizika za pojavu osteoporoze. Naša jednostavna analiza načinjena kao prva takve vrste u Zdravstvenom centru "Veljko Vlahović" u Vrbasu imala je za cilj samo da ukaže na problematiku primarne dijabetesne osteopatije bez pretenzija da bude osnov za izvođenje nekih značajnijih zaključaka. Ipak, treba reći da je u opserviranoj grupi dijabetesnih bolesnika

registrovan značajan procenat onih koji su imali neku frakturu (12%), da su u većini bile žene u postmenopauznom periodu života, starijeg životnog doba sa sekundarno insulinozavisnim dijabetesom i sa frakturom ruke kao tipom frakture. Dalja ispitivanja obuhvatiće znatno veći broj obolelih od dijabetesa kod kojih će se primeniti osteodenzitometrija i određivanje parametara metaboličke aktivnosti kosti (osteokalcin i *crosslaps*).

Literatura

1. Kovačev B. Uticaj menopauze na pojavu osteoporoze i mesto HST u njenom lečenju. Konsenzus: hormonska supstitucijska terapija u menopauzi. Beograd: Srpsko lekarsko društvo. Ginekološko-akušerska sekcija; 1996:24-32.
2. Slijepčević D, Vujović S, Nestorović Z. Humana klinička endokrinologija. Beograd; 2002:587-759.
3. Albright F, Reienstein EC. Bone development in diabetic children: a roentgen study. Am J Med Sci 1948;174:313-9.
4. Kovačev B. Promene na kostima u šećernoj bolesti (magistarski rad). Novi Sad: Medicinski fakultet; 1983.
5. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001;109(Suppl 2):S493-514.
6. Verhaeghe J, Herck E, Visser WJ, Suiker AMH, Thomasset M, Einhorn TA, et al. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes: decreased bone turnover and osteoporosis. Diabetes 1990;39:477-82.
7. Baxter RC, Binoux MA, Clemmons DR, Conover CA, Drop SL, Holly JMP, et al. Recommendations for nomenclature of the insulin-like growth factor binding protein superfamily. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3213.
8. Ducay P, Ameling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell 2000;100:197-207.
9. Leon M, Larrodera L, Liedo G, Hawkins F. Study of bone loss in diabetes mellitus type 1 Diabetes Res Clin Pract 1989;6:237-42.
10. Weber G, Beccaria L, de Angelis M, Mora S, Galli L, Cazzuffi MA, et al. Bone mass in young patients with type 1 diabetes. Bone Miner 1990;8:23-30.
11. Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez, Lopez-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Calcif Tissue Int 1996;58:316-9.
12. Heap J, Murray M, Miller S, Jalili T, Moyer-Mileur L. Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr 2004;144(1):56-62.
13. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema J. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22:1196-200.
14. Roe TF, Mora S, Costin G, Kaufman F, Carlson ME, Gilsanz V. Vertebral bone density in insulin-dependent diabetic children. Metabolism 1991;40:967-71.
15. Olmos JM, Perez-Castrillon JL, Garcia MT, Garrido JC, Amado J, Gonzalez-Macias J. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type 1 diabetes mellitus. Bone Miner 1994;26:1-8.
16. Liu FY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM. Quattrin does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? (abstract) Diabetes Care 2003;26(8):2365-9.
17. Isaia GC, Ardissoni P, Di Stefano M, Ferrari D, Martina V, Porta M, et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol 1999;36:35-8.
18. Christiansen JO, Svedsen OL. Bone mineral in preand postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Osteoporosis Int 1999;10:307-11.
19. Akin O, Gol K, Akturk M, Erkava S. Evaluation of bone turnover in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus using biochemical markers and bone mineral density measurements. (abstract) Gynecol Endocrinol 2003;17(1):19-29.
20. Melichior TM, Sorensen H, Torp-Pedersen C. Hip and distal arm fracture rates in peri- and postmenopausal insulin-treated diabetic females. J Intern Med 1994;236:203-8.
21. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture results from the Nord-Trøndelag health survey. Diabetologia 1999;42:920-5.

Summary

Introduction

The aim of this study was to point out some dilemmas about the existence and pathogenesis of primary diabetic osteopathy as a separate entity, based on currently available studies. Expert disagreements are present not only about the occurrence of generalized osteopathy with diabetic disease, but also about direct relationship between metabolic diabetes control and bone metabolism and influence of disease duration and sex on bone changes

Pathogenesis of diabetic osteopathy

Decreased bone formation is the basic mechanism leading to decreased bone mass. Biochemical markers showed no clear connection with bone density measurement. Insulin and insulin-like growth factor (IGF) affect bone metabolism.

Osteopathy in patients with diabetic disease-type I

Some clinical studies have shown that patients with diabetic disease-type I have a mild decrease in bone mass, while others have not presented such results.

Osteopathy in patients with diabetic disease-type 2

In patients with diabetic disease-type 2 the risk for osteopathy is even less defined. Patients treated with oral hypoglycemics present with higher decrease of bone mass than patients treated with insulin therapy. This could partly be explained by anabolic effects of insulin on bones.

Bone fractures in patients with diabetic disease

Literature data are contradictory concerning the occurrence of bone fractures in diabetic patients. A survey of bone fracture occurrence in diabetic patients was performed in "Veljko Vlahović Medical Center" in Vrbas and it included a group of 100 patients with diabetic disease. The results show that 12 patients had some fractures: mostly females in postmenopause, aged and with secondary insulin-dependent diabetes and most frequently arm fractures. Considering contradictory literature data, further longitudinal studies are necessary.

Key words: Osteoporosis + etiology; Diabetes Mellitus; Bone Diseases; Metabolic; Bone Demineralization; Pathologic; Fractures; Spontaneous

Rad je primljen 11. III 2004.

Prihvaćen za štampu 21. IV 2004.

BIBL.ID.0025-8105:(2005):LVIII:3-4:147-152.