



Dijabetes melitus – faktor rizika od nastanka osteoporoze

Diabetes mellitus – a risk factor for the development of osteoporosis

Miljanka Vuksanović, Snežana Đurica, Branka Žerajić

Kliničko-bolnički centar "Zvezdara", Interna klinika, Centar za bolesti štitaste žlezde i hormonski uzrokovanu osteoporozu, Beograd

Ključne reči:

osteoporoza; dijabetes melitus, tip 1; dijabetes melitus, tip 2; faktori rizika.

Key words:

osteoporosis; diabetes mellitus, type 1; diabetes mellitus, type 2; risk factors.

Uvod

Osteoporoza je veoma rasprostranjena bolest koštanog sistema. Odlikuje je gubitak koštane mase po jedinici zapremine i poremećaj mikroarhitekture koštanog tkiva, što povećava rizik od pojave koštanih fraktura i od posledica koje one nose. Skelet, kao i sva ostala tkiva, tokom života podleže promenama, takozvanom procesu remodelovanja. Remodelovanje predstavlja dinamski proces u kome postoji ravnoteža između reapsorpcije (koja se odvija uz pomoć osteoklasta) i formiranja kosti (koja se odvija pod dejstvom osteoblasta). Remodelovanje kosti je pod kontrolom sistemski oslobođenih proresorptivnih faktora i lokalno stvorenih faktora rasta, citokina i prostaglandina. Najznačajniji su interleukini (IL-1, IL-6, IL-11), faktor nekroze tumora alfa (TNF- α), aktivator receptora za nuklearni faktor kappa B ligand (RANKL), faktor stimulacije granulocitno-makrofagne kolonije (GM-CSF) i faktor rasta-1 sličan insulinu (IGF-1)¹. Reapsorpcija se odvija tokom 3–20 dana, a za formiranje kosti potreban je duži period od 60 do 160 dana².

Genetski faktori predstavljaju važne determinante za postizanje maksimuma koštane mase, kao i za gubitak koštane mase tokom godina, sa oko 60–70% uticaja. Ispitivani su mnogi genski lokusi koji nose rizik osteoporoze, kao npr. polimorfizam kolagena tip 1 alfa I (COL1A1), estrogenskog receptora (ER), vitamin D receptora (VDR), TNF- α , osteoprotegerina (OPG). Vitamin D deluje preko svojih receptora na apsorpciju kalcijuma, diferencijaciju koštanih ćelija i mineralizaciju. Estrogen, preko svojih receptora (ER- α i ER- β), utiče na rast skeleta, njegovo sazrevanje i na gubitak koštane mase u menopauzi. Tip 1 kolagen predstavlja glavnu komponentu kosti te mutacijom ovog gena nastaje bolest poznata kao osteogenezis imperfekta. Transformiši faktor rasta-beta (TGF- β) reguliše osteoblast-osteoklast spojnicu. Faktor IL-6

reguliše rast osteoklasta i njihovu diferencijaciju i medijator je efekta polnih hormona na kost¹.

Starenjem, kao i u različitim kliničkim oboljenjima remeti se proces remodelovanja kosti; stvaranje kosti je mnogo manje izraženo od reapsorpcije kosti, što dovodi do negativnog bilansa jona kalcijuma. Kalcijum iz kosti mobilizuje se i ekskretuje urinom, u plazmi se povećava koncentracija jona kalcijuma što dovodi do smanjenja nivoa parathormona (PTH) i 1,25-hidroksi vitamina D, a to rezultuje smanjenjem apsorpcije jona kalcijuma iz creva. Kalcitropni hormoni (PTH, 1,25-dihidroksi vitamin D) zajedno deluju na porast remodelovanja kosti³.

Poremećaji u sekreciji i oslobađanju nekih hormona utiču na nastanak i ispoljavanje osteoporoze. Endokrina aktivnost organizma, uticaj hemodinamskih, vaskularnih, biohemijskih, a naročito enzimskih činilaca menja se sa godinama. Kvalitet ćelijskih membrana, konformacija lipoproteina u njoj, koji su pod uticajem rastućih količina nastalih slobodnih radikala, zatim nestabilnost regulacijskih gena, izmenjeno ćelijsko prenošenje signala glavni su modulatori endokrinih poremećaja³. Hormonska disfunkcija (endokrinopatije) u osnovi uzrokuje sekundarnu osteoporozu. Nju odlikuje prethodno poznat uzrok nastanka i ispoljavanja endogenog ili egzogenog povećanja koncentracije kortikosteroida u serumu, nastanak primarnog, sekundarnog ili tercijarnog hiperparatireoidizma, deficit kalcitonina, smanjenje lučenja hormona rasta, tireoidna disfunkcija i dijabetes melitus.

Labaratorijska procena bolesnika sa osteoporozom obuhvata rutinske laboratorijske testove i biohemijske markere koštane reapsorpcije kojima se može proceniti promena i gubitak kosti, efekat terapije i proceniti rizik od frakture. Biohemijski markeri koštane promene mogu se meriti u krvi (serum/plazma) i u urinu. Marker reapsorpcije su: deoksipiridinolin – meri se u urinu, amino- i karboksi-terminalni unakrs-

no povezani teleopeptid tip 1 kolagen (NTX i CTX) – u urinu i serumu. Nivo osteokalcina, koštano specifična alkalna fosfataza, aminoterminalni propeptid tip 1 kolagen (PINP) najčešće su mereni markeri formiranja kosti iz seruma.

Dijabetes melitus i osteoporoza

Veza između dijabetesa i osteoporoze veoma je kompleksna. Još od kada je Albright prvi promovisao koncept dijabetesne osteopatije, mnoge studije su ispitivale nivo gustine kosti i rizik od nastanka osteoporoze kod dijabetes melitusa tip 1 (T1DM) i dijabetes melitusa tip 2 (T2DM)^{4,5}. Nije iznenađujuće što ne postoji jedinstven entitet dijabetesne osteopatije, pre svega zbog: različite etiopatogeneze T1DM i T2DM, različitih mehanizama nastanka osteoporoze i različitih kliničkih manifestacija. Dijabetes utiče na kost multiplim mehanizmima, od kojih neki imaju kontradiktorne efekte. Oni uključuju promene u nivou insulina i IGF-1, hiperkalciuriju povezanu sa glikozurijom, smanjenom renalnom funkcijom, gojaznošću, lošom glikoregulacijom i visokim vrednostima glikoziliranog hemoglobina (HbA1c), što vodi pojavi angiopatije, neuropatije i inflamacijskog sindroma^{4,6,7}.

Patogeneza dijabetesne osteopatije

Smanjenje formiranja kosti predstavlja osnovni mehanizam koji vodi smanjenju koštane mase. Dijabetes je hronična bolest kod koje na remodelovanje kosti i smanjenje koštane gustine utiču: metabolička kontrola, dužina trajanja bolesti, pol, rasa, genetska predispozicija, pojava mikrovaskularnih komplikacija (slika 1).

leptin)^{6,8,9}. Promene u nivou insulina (hiperinsulinemija) mogu potpomoći formiranju kosti. Nizak nivo insulina, kod T1DM i sa napredovanjem T2DM, može uzrokovati smanjenje BMD.

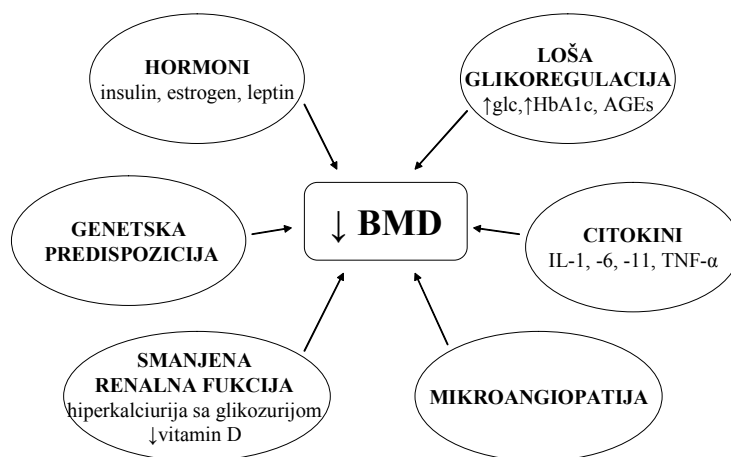
Loša glikoregulacija (stanja hiperglikemije) dovodi do stvaranja i akumulacije zavisnih produkata glikozilacije proteina (AGEs) u kolagenu. To utiče na menjanje mikroarhitekture kosti, smanjuje se njena snaga, a povećava fragilnost. Produžena loša glikoregulacija uslovljava pojavu metaboličke acidoze kod bolesnika sa šećernom bolesti što može da uzrokuje poremećaj metabolizma kalcijuma. Hiperkalciurija sa glikozurijom može uzrokovati stanja hipokalcemije, ubranu reapsorpciju kosti i nastanak osteoporoze. Kod dugogodišnjih dijabetičara koji imaju hroničnu burežnu insuficijenciju (HBI) kao komplikaciju i koji su na hroničnom programu hemodijalize, smanjena je mineralna gustina kortikalne kosti što je dobijeno merenjima na proksimalnim delovima radijusa i karlice čak i pri normalnim vrednostima serumskog PTH¹⁰.

Insulinu sličan faktor rasta-1 ima anabolički efekat na kost, ali je njegova koncentracija niska kod dijabetesa¹¹.

Poznato je da su kod dijabetesa povišene vrednosti proinflamacijskih citokina (IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α) koji ubrzavaju koštani obrt i gubitak kosti^{8,12}.

Mikrovaskularne komplikacije dijabetesa i smanjen protok krvi kroz kost, mogu doprineti gubitku kosti i njenoj fragilnosti.

Dijabetesna osteopenija takođe nastaje poremećajem regulacije metabolizma kalcijuma/PTH/vitamina D. Prisutna je hipokalcemija zbog smanjenog unosa, loše intestinalne apsorpcije kalcijuma i niske koncentracije serumskog 1,25-dihidroksi vitamina D. Nizak nivo vitamina D povezuje se sa povećanom koštanom reasorpcijom¹³.



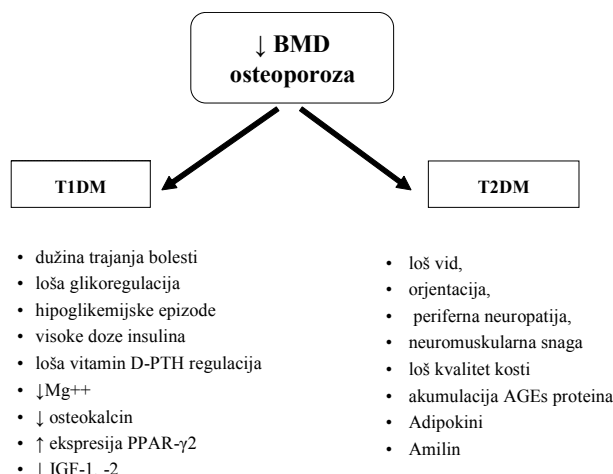
Sl. 1 – Najčešći patogenetski činioci za pojavu osteoporoze kod bolesnika sa dijabetes melitusom
 BMD – mineralna gustina kosti (*bone mineral density*); glc – glikemija; HbA1c – glikozilirani hemoglobin; AGEs – završni produkt glikozilacije proteina; IL-1, IL-6, IL-11 – interleukin-1, interleukin-6, interleukin-11; TNF- α – faktor nekroze tumora.

Gojaznost, koja je prateća pojava kod T2DM, povezuje se sa povećanjem mineralne gustine kosti (*bone mineral density* – BMD) usled delovanja hormona (insulin, estrogen,

Hipomagnezemija kod bolesnika sa T2DM, takođe, može uticati na koštani metabolizam. Nizak nivo serumskog magnezijuma može pogoršati ne samo paratiroidnu funkciju

nego i mineralni sastav kosti¹⁴. Faktori rizika od gubitka koštane mase kod T1DM i T2DM dijabetesa, prikazane su na slici 2.

vodi do gubitka kosti i povećane masne infiltracije kostne srži. Studija na miševima sa T1DM ukazala je na smanjenje nivoa osteokalcina, a na porast ekspresije PPAR γ 2, sa posledičnim



Sl. 2 – Faktori rizika za gubitak koštane mase kod dijabetes melitusa tipa 1 (T1DM) i dijabetes melitusom tipa 2 (T2DM)
 BMD – mineralna gustina kosti (*bone mineral density*); PTH – paratiroidni hormon; Mg++ – magnezijum; PPAR γ 2 – peroksisom proliferirajući-aktivirajući receptori γ 2; IGF – faktor rasta sličan insulinu; AGEs – završni produkt glikozilacije proteina.

Osteoporoza kod dijabetes melitusa tip 1

Dijabetes melitus tipa 1 povezuje se sa umerenim gubitkom koštane mase. Kemink i sar.¹² ističu da 67% muškaraca i 57% žena ima osteopeniju vrata butne kosti i /ili lumbalnih pršljenova ($T \text{ score} \leq -1 \text{ SD}$), dok 14–20% ima osteoporozu ($T \text{ score} \leq -2,5 \text{ SD}$) i to su većinom muškarci. Kao razlozi za nastanak osteoporoze kod T1DM navode se: rana pojava bolesti i nepostizanje koštanog maksimuma, dužina trajanja bolesti, preduga loša glikoregulacija i visoke terapijske doze insulina¹⁵. Loša vitamin D-PTH regulacija i hipomagnezija predstavljaju još neke od razloga nastanka dijabetesne osteopatije kod ovog tipa dijabetesa¹⁶.

Histologija kosti kod T1DM pokazala je nizak koštani obrt zbog smanjene osteoblastne aktivnosti uz smanjenu ili normalnu osteoklastnu aktivnost⁶.

Smatra se da nizak nivo IGF-1 u T1DM nastaje usled insulinskog deficita i neadekvatne insulinizacije, dok je kod T2DM relativno očuvana funkcija beta-ćelija pankreasa. Insulin inhibiše produkciju IGF-vezujućih proteina (IGFBP-3), koji modulišu efekat IGF-1, ali stimuliše njegovu sintezu. Dužina trajanja dijabetesa negativno koreliše sa nivoom IGF-1 i IGFBP-3¹¹. Nizak nivo IGF-1 može doprineti smanjenom koštanom formiranju, što vodi padu BMD tokom vremena.

Poznato je da je nivo osteokalcina odgovoran za sazrevanje osteoblasta. Nizak nivo u serumu bolesnika, prisutan je kod oba tipa dijabetesa i utiče na povećanje koštane reapsorpcije^{11,17}. Funkcija osteoblasta značajno je smanjena i povezana je sa defektom sazrevanja. Serumski nivo ranih osteoblastnih markera, peptida prokolagena, ostaje normalan u svim tipovima dijabetesa, dok je nivo markera osteoblastne maturacije, osteokalcina, smanjen¹⁸. Prisutna je i prekomerna ekspresija peroksisom proliferirajućeg-aktivirajućeg receptora γ 2 (PPAR γ 2) koji indukuje adipogenezu u pluripotentnim ćelijama i do-

smanjenjem sazrevanja osteoblasta, porastom broja adipocita u kosti i gubitkom trabekularne kosti¹⁷. Mada porast PPAR γ 2 signala predstavlja uslov za pojavu gubitka koštane gustine kod T1DM bitno je i prisustvo PPAR γ 2 liganda koji omogućava vezivanje i aktivaciju ovih receptora. Poznato je da masne kiseline mogu aktivisati PPAR γ 2 i potpomoći diferencijaciju ćelije slične osteoblastima u ćelije slične adipocitima. To promoviše hipotezu da povišen nivo triglicerida kod bolesnika sa dijabetesom predstavlja signal za PPAR γ 2 ekspresiju i posledični gubitak BMD.

Pojavi osteopenije kod T1DM doprinosi i loša vitamin D-PTH kontrola¹⁶. Visok nivo PTH (sekundarni hiperparatiroidizam) koji se nalazi u ranom stadijumu smanjene renalne funkcije, karakterističan je za T1DM. Normalan nivo serumskog kreatinina, čak u ranim stadijumima dijabetesne nefropatije sa mikroalbuminurijom doprinosi gubitku kosti, remeteći nivo komponenti IGF sistema¹⁴.

U *Fremantle Diabetes Study* (FDS), Rakić i sar.¹⁶ ističu da muškarci sa T1DM, nakon podešavanja prema godinama i indeksu telesne mase (ITM), imaju značajno niži BMD na nivou vrata butne kosti, ali ne i na nivou kičme i podlaktice u odnosu na muškarce sa T2DM. Muškarci sa T1DM imali su veći nivo osteokalcina, PTH i ukupnog testosterona, nego muškarci sa T2DM¹⁶.

Žene sa T1DM imale su sličan BMD na nivou kičme i podlaktice, ali značajnije niži BMD na nivou vrata butne kosti u odnosu na žene sa T2DM. Kada su menopauza i hormonska supstitucionna terapija (HST) bili uključeni, jedina razlika u BMD, između ove dve grupe žena, zabeležena je na nivou kuka. Žene sa T1DM imale su veći nivo estradiola, ali niži nivo gonadotropina (FSH, LH) u odnosu na žene sa T2DM¹⁶. Žene u postmenopauzi koje imaju dijabetes, ili su ga dobile tokom menopauze, imaju povećan rizik prelom kuka nego žene koje nisu obbolele od dijabetesa¹⁹.

Povećana koštana resorpcija, a smanjena koštana izgradnja uočena je kod mladih sa T1DM, sa dužim trajanjem i lošom regulacijom bolesti^{16,20}. Studija *The Diabetes Control and Complications Research Group* (DCCT) pokazala je da dobra metabolička kontrola, koja se postiže intenzivnom insulinskom terapijom, odlaže početak i usporava progresiju komplikacija osteoporoze. Campos Pastor i sar.²⁰ u sedmogodišnjoj studiji ispitivali su efekte metaboličke kontrole na mineralnu čvrstinu kosti kod bolesnika sa T1DM. Ova studija pokazala je da poboljšanje metaboličke kontrole kod bolesnika sa osteopenijom uzrokuje prekid destrukcije kako kortikalne, tako i trabekularne kosti. Pad nivoa tartarat-rezistentne kisele fosfataze (TRAP) podrazumeva manju koštanu resorpciju od strane osteoklasta. Prisustvo mikrovaskularnih komplikacija povećava rizik nastanka osteopenije kod T1DM, što je potvrđeno u ovoj studiji, gde su bolesnici sa retinopatijom imali smanjen BMD i visok HbA1c u odnosu na bolesnike bez retinopatije, uprkos intenzivnoj insulinskoj terapiji. Vrednost ITM signifikantno je rasla nakon intenziviranja insulinske terapije i u pozitivnoj je korelaciji sa BMD lumbalne kičme. Dužina trajanja dijabetesa ima negativan uticaj na BMD, te je zaključeno da trajanje bolesti, nutritivni status, metabolička kontrola i prisustvo retinopatije (mikrovaskularnih komplikacija) čine glavne faktore u progresiji dijabetesne osteopenije²⁰.

Kod T2DM veza je nejasna. Zabeleženi su porast, smanjenje, kao i nepromenjena gustina kosti, što se povezalo sa različitim etiologijom, ili se tumačilo kao posledica metodološki različitih ispitivanja. Neposredni dokazi za ovu diskrepancu ogledaju se u kompleksnoj patofiziologiji dijabetesa, kao i uticaju pola, starosti, terapije i trajanja bolesti⁷.

Osteoporoza kod dijabetes melitusa tip 2

Uticaj T2DM na pojavu osteoporoze je kontroverzan. Različiti rezultati merenja gustine kosti dobijeni u studijama, najčešće ukazuju na povećanu BMD, na nepromenjenju ili smanjenu BMD (52% muškaraca i 31% žena ima osteopeniju vrata butne kosti i /ili lumbalnih pršljenova), dok 14–22% osoba sa T2DM ima osteoporozu^{21,22}.

Istraživanja su pokazala da kod T2DM postoji povećan rizik od nastanka fraktura kosti uprkos povećanoj BMD⁶. Studija FDS pokazala je da loša metabolička kontrola dijabetesa (povišen HbA1c i trigliceridi) i prisutne hronične komplikacije imaju uticaja na smanjenje BMD kod T2DM. Neuropatija ima statistički značajan uticaj na BMD i prelom vrata butne kosti¹⁶.

Žene sa T2DM imaju dva do tri puta veću sklonost ka padu od zdravih žena, na šta utiču: loš vid, slabija orijentacija, periferna neuropatija, smanjena neuromuskularna snaga^{23–25}. *In vivo* studija utvrdila je da loš kvalitet kosti podrazumeva smanjenu torzionu snagu, ugaonu deformaciju i apsorpciju tenzionih sila, a da se pri tome značajno ne menja BMD⁶. Objašnjenje za smanjenu snagu kosti leži u akumulaciji zavisnih produkata glikozilacije proteina (AGEs) u koštanoj kolageni. Stanja hronične hiperglikemije dovode do neenzimske glikozilacije kolagena i nastanka AGEs koji se akumuliraju sa godinama i povećavaju koštanu fragilnost. Takođe, AGEs utiču na metabolizam koštanih ćelija, inhibišu fenotipsku ekspresiju

osteoblasta, povećavaju osteoklast-indukovanu reapsorpciju kosti, stimulišu produkciju IL-6 i apoptozu osteoblasta⁷. Postoji značajna korelacija između deponovanja AGE formacija i stepena izraženosti dijabetesnih komplikacija⁶.

Poznato je da telesna masa i ITM visoko korelišu sa koštanom masom i da su pozitivno povezani sa niskim stepenom fraktura kosti⁹. Sve više dokaza sugerise postojanje pozitivne korelacije između masnog tkiva (*fat mass* – FM) i BMD uz posredovanje biohemijskog faktora, adiponektina.

Adiponektin, novi hormon koji sintetišu adipociti, reguliše energetske homeostazu, ima antiinflamacijski i antiaterogeni efekat. Strukturno je sličan TNF- α familiji (RANK-L, OPG) koja učestvuje u procesu osteoklastogeneze. Za razliku od ostalih adipokina (leptin, resistin, TNF- α , IL-6), nivo adiponektina se smanjuje kod gojaznosti i T2DM^{9,26}. Lenchik i sar.⁹ ispitivali su povezanost serumskog adiponektina sa BMD, FM, serumskog leptina i solubilnih leptinskih receptora kod 38 žena i 42 muškarca sa T2DM. Rezultati pokazuju da su vrednosti adiponektina u obrnutoj srazmeri povezane sa vrednostima BMD i visceralnom gojaznošću. Postoji značajna korelacija između adiponektina i BMD na nivou kičmenih pršljenova merenih sa fotonskom apsorpciometrijom (DXA *scan*). Rezultati pokazuju da adiponektin može imati udela u protektivnoj ulozi koju visceralno masno tkivo ima na BMD. Međutim, povezanost adiponektina sa supkutanom količinom masti i serumskim leptinom nije bila signifikantna. Da li insulinska senzitivnost ima udela u povezanosti adiponektina i BMD, ostaje nejasno, pa zahteva dalja istraživanja.

Leptin, takođe, ima glavnu ulogu u regulisanju koštanog metabolizma. Regulise osteoplastnu aktivnost i ima posebnu ulogu u patogenezi T2DM. Leptin nije povezan sa BMD, ali pozitivno koreliše sa supkutanom masnom tkivom i abdominalnim masnim tkivom^{8,9}.

Telesna masa zavisi od masnog tkiva za koje je dokazano da pokazuje pozitivnu povezanost sa BMD. Masno tkivo može modulirati biohemijske signale koji mogu uticati na koštanu gustinu. Leptin se primarno sekretuje iz masnog tkiva i pozitivno koreliše sa tim⁹. Uloga adiponektina i drugih adipospecifičnih proteina koji su, nasuprot leptinu, smanjeni u gojaznosti, nisu dovoljno poznati. Gojaznost je povezana sa T2DM i sa hiperestrogenemijom, koji mogu da smanje rizik od fraktura kuka među gojaznim osobama.

Amilin je polipeptidni hormon koji proizvode beta-ćelije pankreasa i pripada familiji kalcitonin oslobađajućih peptida. Oko 20% sekvenci amilina homologno je sa kalcitoninom, a 44% sa kalcitonin oslobađajućim peptidima. Amilin i njegovi fragmenti stimulišu proliferaciju osteoblasta, inhibišu koštanu apsorpciju, povećavaju koštanu gustinu i količinu koštane mase²⁷.

Amilin, adrenomedulin i kalcitonin regulišu koštanu ćelijsku aktivnost i imaju anabolički efekat na kost. *In vivo* i *in vitro* studije pokazale su da amilin ima mitogeni efekat na osteoblaste, da smanjuje broj i aktivnost osteoklasta i da povećava koštanu masu nakon sistemskog davanja kod miševa²⁸. Adrenomedulin, takođe, povećava proliferaciju osteoblasta *in vivo* i *in vitro*, ali nema uticaja na formiranje i funkciju osteoklasta. Amilin ispoljava svoju mitogeni aktivnost na osteoblaste pored peptida kao što su tirostimulišući faktor rasta- β (TGF- β)

i C-terminalni fragment paratireoidnog hormon-oslobađajućeg peptida (PTHrP), za razliku od IGF-1 i insulina²⁸. Za ispoljavanje svoje mitogene aktivnosti na osteoblastima i fibroblastima amilin zahteva prisustvo funkcionalnih IGF-1 receptora, a za uzvrat na proliferacioni odgovor osteoblasta IGF-1 zahteva funkcionalne amilinske receptore. Podaci govore o postojanju unakrsnih mitogenih signala aktiviranih IGF-1, amilinom i adrenomedulinom na osteoblaste. Istovremeno prisustvo amilina i IGF-1 nema kumulativno dejstvo na osteoblaste i njihov ćelijski rast, a neutralizacija IGF-1 receptora inhibiše proliferativnu sposobnost amilina koji on ima na kulturu osteoblastnih ćelija. Kalcitonin gen oslobađajući peptid stimuliše produkciju IGF-1 od strane osteoblasta²⁷.

U studiji Bronskog i Prusa²⁷ praćen je nivo ukupnog amilina, neredukovanog preprandijalnog amilina kod tri grupe ispitanika (osobe sa osteoporozom, osobe sa dijabetesom i zdrave osobe). Nivo ukupnog amilina bio je najmanji u grupi sa osteoporozom ($3,33 \pm 0,46$ pmol/l). U grupi sa T2DM bio je $6,29 \pm 1,47$ pmol/l, a kod zdravih $8,48 \pm 3,12$ pmol/l. Ista situacija bila je i sa neredukovanim nivoom amilina. Nije nađena korelacija između ispitivanih grupa, nivoa amilina i godina starosti, kao ni korelacija sa ITM. Srednji nivo amilina nije se razlikovao između muškaraca i žena.

Poznato je da nivo amilina raste postprandijalno, a dnevni profil plazma amilina odgovara profilu insulina. On doprinosi regulaciji postprandijalnih glikemija supresijom oslobađanja glukagona i usporavanjem gastrinog praznjenja. Deficit amilina tipičan je za T1DM i kasnu fazu T2DM²⁷. U studiji Bronskog i Prusa²⁷ bolesnici sa dijabetesom imali su niži nivo amilina nego kontrolna grupa, što je potvrdilo hipotezu o lošoj beta-ćelijskoj funkciji sa posledničnim deficitom amilina u perifernoj krvi ovih bolesnika. Došlo se do zaključka da deficit amilina i njegovih različitih formi (*amylin-like peptides*) doprinosi razvoju osteoporoze, što će svakako biti i dalji predmet ispitivanja. Već postoji sintetički analog amilina (pramlintid) koji je pogodan za supkutanu primenu kod bolesnika sa dijabetesom^{29,30}.

Istraživanja su pokazala da lečenje dijabetesa može da utiče na metabolizam kosti i koštanu gustinu. Bolesnici na terapiji oralnim hipoglikemicima imaju veće smanjenje BMD, ne-

go oni na insulinskoj terapiji. Naprotiv, povišen nivo mineralne gustine kosti uočen je kod T2DM čak i kod onih na insulinskoj terapiji (anabolički efekat insulina). Jedna američka studija ispitivala je anabolički efekat endogenog insulina, egzogenog insulina, insulinske senzitivnosti i insulinskih signala na kost, u kojoj je potvrđeno da insulin ima anabolički efekat na kost, da može da sačuva i poveća gustinu kosti i koštanu snagu³¹.

Mnogi anabolički agensi potpomažu koštani rast stimulacijom proliferacije osteoblasta. Na primer, TGF- β i IGF-1 su potentni mitogeni osteoblasta²⁸.

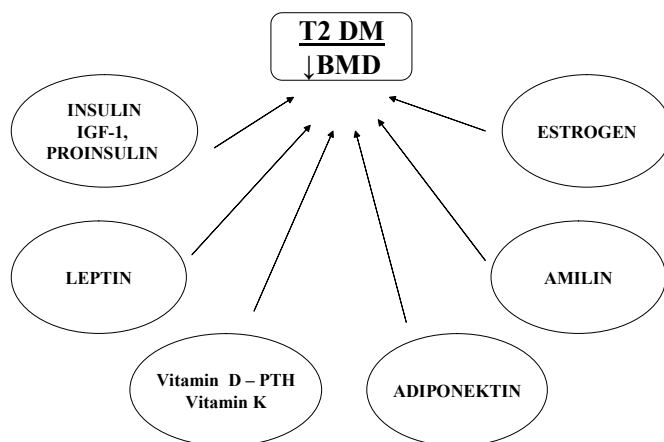
Insulin se smatra sistemskim regulatorom koštane formacije, delujući na osteoblaste preko IGF-1 receptora¹⁴. Razlika u stepenu insulinopenije i gubitka beta-ćelijske funkcije pankreasa delom objašnjava različite vrednosti BMD kod T2DM. Gubitak BMD kod T2DM veći je kod onih bolesnika koji uzimaju oralne hipoglikemijske agense nego kod onih na insulinskoj terapiji^{14,32}. Insulinska infuzija, tokom dve nedelje, ubrzano povećava i popravlja broj osteoblasta, normalizuje serumski nivo osteokalcijuma i IGF-1. Kontinuirana infuzija IGF-1 ne povećava broj osteoblasta, ali značajno stimuliše mineralizaciju kosti. Nizak nivo insulinske sekrecije, insulinska rezistencija, hiperglikemija i adipokini predstavljaju važne deteminante metaboličkih promena na kostima kod dijabetesa^{5,19,33}.

Rizik od preloma kuka raste kod žena sa T2DM koje nisu na insulinskoj terapiji, dok je kod žena na insulinskoj terapiji rizik sličan kao kod žena koje nemaju dijabetes¹⁹.

Proinsulinu, takođe, daje se uloga u koštanom formiranju kod T2DM. Postoji veza između gojaznosti i povišenog nivoa proinsulina, kao i pozitivna korelacija između urinarnog C-peptida, BMD i ITM, te je moguće da rezidualna proinsulinska sekrecija, kod T2DM, ima zaštitni efekat na kost. Proinsulin to ostvaruje preko IGF sistema.

Od ostalih faktora koji utiču na BMD navode se način života, fizička aktivnost, način ishrane (unos kalcijuma, vitamina D, cinka) koji imaju velikog uticaja na čvrstinu kosti kod T2DM³⁴. Jedna *in vivo* studija pokazala je da vitamin K (menatetrenon) može da popravi kvalitet oštećenog mesta kosti kod dijabetičara³⁵.

Patogenetski činioci koji doprinose smanjenju koštane gustine i pojavi osteoporoze u T2DM prikazani su na slici 3.



Sl. 3 – Patogenetski činioci koji doprinose smanjenju koštane gustine kod dijabetes melitusa tip 2 (T2DM)

T2DM – dijabetes melitus tip 2; BMD – mineralna gustina kosti (*bone mineral density*);

IGF-1 – faktor rasta-1 sličan insulinu; PTH – paratireoidni hormon.

Zaključak

Osteoporoza je važan zdravstveni problem. Prisutan je kod svake treće žene u postmenopauzi i povezuje se sa značajnim morbiditetom i mortalitetom.

Žene sa dijabetesom u postmenopauzi imaju povećan rizik od preloma kuka nego žene koje nisu dijabetičari, tako da strategija prevencije osteoporoze kod svih bolesnika sa dijabetesom ima smisla, naročito kod žena obolelih od dijabetesa.

Dokazi da populacija starijih sa dijabetesom ima povećan rizik od fraktura kosti daju novi podsticaj za dalja istraživanja fokusirana na kost i dijabetes. Ona bi trebala da razjasne uticaj različitih aspekata dijabetičnog metabolizma, poboljšanja kontrole glikemije i uticaja lečenja dijabetesa na kosti.

Određivanje (procena) kvaliteta kosti uključivala bi standarde merenja BMD, kao i razvoj novih pristupa merenju glikoziliranog kolagena. Bolje shvatanje i sagledavanje uticaja dijabetesa na kost povećava mogućnost očuvanja kosti i preveniranja pojave fraktura kod osoba sa dijabetesom.

Takođe, neophodno je ustanoviti optimalni izbor ispitivanih biohemijskih markera i napraviti standardizaciju merenja koštane mase kod obolelih od dijabetesa.

U kliničkoj praksi pristup bolesniku sa dijabetesnom osteopatijom trebalo bi da bude individualan, prema stanju promena i profilu rizika, a da dijagnostikovanje i terapijski postupci postanu rutina.

L I T E R A T U R A

1. *Rizzoli R.* Atlas of postmenopausal osteoporosis. 2nd ed. Current Medicine Group LTD; 2005.
2. *Vujanović S.* Menopause. Belgrade: School of Medicine; 1998. (Serbian)
3. *Đurica S.* Hormone induced osteoporosis. Belgrade: Grafolik; 2005. (Serbian)
4. *Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H.* Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22(9): 1317–28.
5. *Takamoto I, Kadowaki T.* Diabetes and osteoporosis. *Clin Calcium* 2004; 14(2): 255–61. (Japanese)
6. *Schwartz AV.* Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int* 2003; 73(6): 515–9.
7. *Raska I Jr, Broulik P.* The impact of diabetes mellitus on skeletal health: an established phenomenon with inestablished causes? *Prague Med Rep* 2005; 106(2): 137–48.
8. *Leidig-Bruckner G, Ziegler R.* Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 Suppl 2: S493–514.
9. *Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, et al.* Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone* 2003; 33(4): 646–51.
10. *Zayour D, Daouk M, Medawar W, Salamoun M, El-Hajj Fuleihan G.* Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. *Transplant Proc* 2004; 36(5): 1297–301.
11. *Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Böhm BO.* Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* 1998; 159(2): 297–306.
12. *Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG.* Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest* 2000; 23(5): 295–303.
13. *Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus E.* Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(3): 196–204.
14. *Hampson G, Evans C, Pettit RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR, et al.* Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998; 41(11): 1314–20.
15. *McCabe LR.* Understanding the pathology and mechanisms of type I diabetic bone loss. *J Cell Biochem* 2007; 102(6): 1343–57.
16. *Rakić V, Davis WA, Chubb SA, Islam FM, Prince RL, Davis TM.* Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2006; 49(5): 863–71.
17. *Botolin S, Fangere MC, Malluche H, Orth M, Meyer R, McCabe LR.* Increased bone adiposity and peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma2 expression in type I diabetic mice. *Endocrinology* 2005; 146(8): 3622–31.
18. *Alexopoulou O, Jamart J, Devogelaer JP, Brichard S, de Nayer P, Buysschaert M.* Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients. *Diabetes Metab* 2006; 32(5 Pt 1): 453–8.
19. *Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study.* Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24(7): 1192–7.
20. *Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano Pardo MD, García-Cervigón AG.* Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11(5): 455–9.
21. *Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, Olszynski WP, Ioannidis G, Berger C, et al.* Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: cross-sectional results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2003; 18(4): 784–90.
22. *Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Rönnemaa T.* Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1196–200.
23. *Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, et al.* Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1749–54.
24. *Mascitelli L, Pezzetta F.* Diabetes and osteoporotic fractures. *CMAJ* 2007; 177(11): 1391–2.
25. *Takeuchi Y.* Metabolic bone diseases in patients with diabetes mellitus. *Nippon Rinsho* 2006; 64(9): 1697–702. (Japanese)
26. *Weyer C, Funabashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al.* Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 1930–5.
27. *Bronský J, Průša R.* Amylin fasting plasma levels are decreased in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004; 15(3): 243–7.
28. *Cornish J, Naot D, Reid IR.* Adrenomedullin – a regulator of bone formation. *Regul Pept* 2003; 112(1–3): 79–86.
29. *Samsom M, Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Zinsmeister AR, Rizza RA.* Pramlintide, an amylin analog, selectively delays gastric emptying: potential role of vagal inhibition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278(6): G946–51.

30. *Bronský J, Přísa R, Nevoral J.* The role of amylin and related peptides in osteoporosis. *Clin Chim Acta* 2006; 373(1–2): 9–16.
31. *Thraill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL.* Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289(5): E735–45.
32. *Ilić J, Koračev B.* Diabetic osteopathy. *Med Pregl* 2005; 58(3–4): 147–52. (Serbian)
33. *Buday B, Horváth T, Kulcsár E, Salamon C, Literáti Nagy B, Barta K, et al.* Effect of progressive insulin resistance on the correlation of glucose metabolism and bone status. *Orv Hetil* 2007; 148(24): 1127–33. (Hungarian)
34. *de Luis Román DA, Aller R, Pérez Castrillon JL, De Luis J, González Sagrado M, Izaola O, et al.* Effects of dietary intake and life style on bone density in patients with diabetes mellitus type 2. *Ann Nutr Metab* 2004; 48(3): 141–5.
35. *Wada S.* Therapeutic approaches for diabetic osteopathy. *Clin Calcium* 2006; 16(8): 1297–304. (Japanese)

Rad je primljen 6. III 2008.