

Iwona Trznadel-Morawska

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie

Osteoporoza w cukrzycy — czynnik ryzyka złamań

Osteoporosis in diabetes mellitus — a risk factor for fractures

STRESZCZENIE

Istotnym problemem klinicznym jest opracowanie metod diagnostycznych i terapeutycznych w Polsce, w celu prewencji złamań osteoporotycznych. Cukrzyca została uwzględniona w zaleceniach wielodyscyplinarnej grupy ekspertów, dotyczących postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w celu zmniejszenia częstości złamań kostnych. Osteoporoza występuje często już w momencie ujawnienia się cukrzycy typu 1 i nasila się wraz z wiekiem. Głównym czynnikiem ryzyka jest niewyrównana cukrzyca. W cukrzycy typu 2 problem osteoporozy jest złożony i zależy od czynników ochronnych, takich jak insulinooporność oraz hiperinsulinizm, i resorpcyjnych, jak hiperkortyzolemia w otyłości. W obu typach cukrzycy częstość złamań jest większa niż u zdrowych osób, bowiem zależy ona od takich czynników, jak: niewyrównana cukrzyca, obecność powikłań, wolny obrót kostny, uszkodzenie mikroarchitektury kostnej. W cukrzycy jest konieczne prowadzenie badań przesiewowych za pomocą ultrasonograficznej oceny masy kostnej kości piętowej (aparatus Achilles), ze względu na obecność neuropatii obwodowej i miejscowej osteoporozy.

Słowa kluczowe: osteopatia w cukrzycy typu 1 i 2, złamania kostne, zapobieganie osteoporozie i jej leczenie

Adres do korespondencji: dr med. Iwona Trznadel-Morawska
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM
Uniwersytet Jagielloński
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 8-9, 341-348
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 05.09.2007 Przyjęto do druku: 10.09.2007

ABSTRACT

It is of major clinical importance to establish diagnostic procedures and treatment modalities in Poland to prevent osteoporotic fractures. Diabetes mellitus has been included in the multidisciplinary management guidelines to prevent bone fractures. Osteoporosis in type 1 diabetes mellitus is frequently the first symptom of bone density disorders which aggravate with age. Uncontrolled diabetes mellitus is the leading risk factor. In type 2 diabetes mellitus the etiology of osteoporosis is complex and related to protective factors such as insulin resistance and hyperinsulinism, and resorption such as hypercortisolemia in obesity. In both types of diabetes fracture rate is increased due to uncontrolled diabetes, complications, slow bone turnover and altered bone architecture. Diabetic patients should undergo screening using heel bone ultrasound (Achilles device) because of associated peripheral neuropathy and local osteoporosis.

Key words: osteoporosis in type 1 and 2 diabetes mellitus, bone fractures, prevention and treatment of osteoporosis

Wstęp

Obecnie powstały i zostały opublikowane zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w osteoporozie dotyczące obniżenia częstości złamań osteoporotycznych w Polsce. Wśród tak ukierunkowanych działań główną rolę odgrywają selektywne badania przesiewowe grup z czynnikami ryzyka. Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy jest leczenie steroidami. Od niedawna cukrzycę postrzega się jako czynnik osteoporozy wtórnej, który, ze względu na społeczny charakter choroby,

nabiera istotnego znaczenia w leczeniu późnych powikłań cukrzycy [1]. Cukrzyca typu 1 u kobiet powinna być objęta badaniami przesiewowymi w celu zapobiegania złamaniom w okresie okołomenopauzalnym.

Gęstość mineralna kości (BMD, *bone mineral density*) jest o 3–8% niższa w cukrzycy typu 1, a wskaźnik szerokopasmowego tłumienia ultradźwięków (BUA, *broadband ultrasound attenuation*) — o 15% niższy u kobiet w okresie okołomenopauzalnym chorych na cukrzycę typu 1 [2]. Według obecnie obowiązującej definicji osteoporozy jest układową chorobą szkieletu, charakteryzującą się niską masą kostną, upośledzoną mikroarchitekturą tkanki kostnej i w efekcie podatnością na złamania. Wiadomo, że w cukrzycy typu 1 masa kostna jest obniżona, natomiast u chorych na cukrzycę typu 2, która ze względu na inny patomechanizm jest odrębnym schorzeniem, może być zróżnicowana, ponieważ zależy od wielu czynników. Dotychczas gęstość kości oceniano na podstawie BMD i ona decydowała o momencie rozpoczęcia leczenia oraz o wytrzymałości mechanicznej kości. Obecnie o rozpoznaniu i momencie wdrożenia leczenia decyduje nie tylko masa kostna, ale także takie parametry jakościowe, jak obrót kostny, mikroarchitektura, wyrównanie cukrzycy.

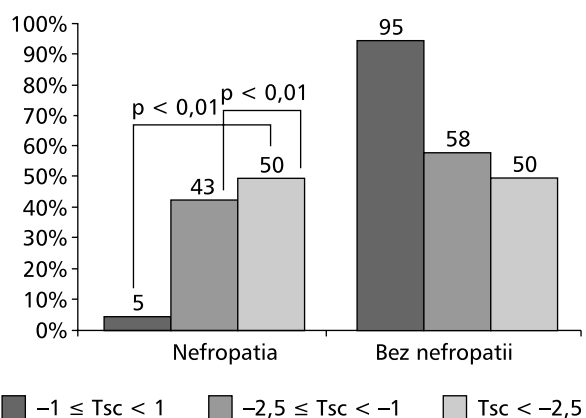
Jak stwierdzono, 50% złamań występuje u pacjentek, które według kryteriów densytometrycznych nie mają osteoporozy.

Osteopatia w cukrzycy typu 1

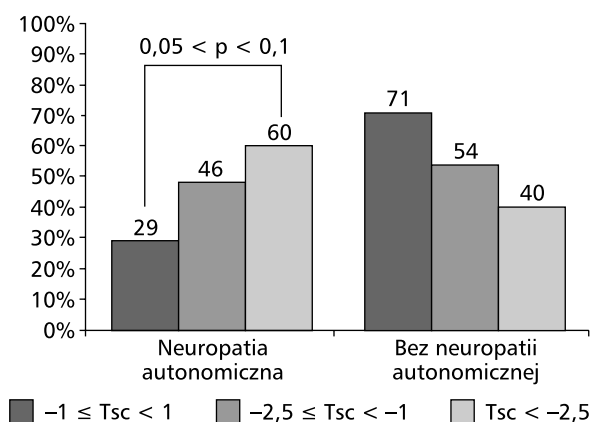
Powikłania kostne w cukrzycy należy rozpatrywać oddzielnie, ze względu na odmienną etiologię i patogenezę, rolę hiperglikemii w powstawaniu zmian kostnych, odmienny przebieg i obraz kliniczny, a także wpływ wieku i otyłości. Dla cukrzycy typu 1 charakterystyczne jest upośledzenie tworzenia kości ze względnie nasileniem resorpcji w wyniku niedoboru insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin growth factor-1*), co prowadzi do upośledzenia syntezy kości, zmniejszenia szczytowej masy kostnej, zaburzenia mineralizacji, mikroarchitektury kości i jej wzmożonej łamliwości, wolnej regeneracji. Na metabolizm kostny wpływa nie tylko niedobór insuliny, lecz także insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF, *insulin-like growth factor*), jak IGF-1 IGF-2, cytokiny, oraz hormony, na przykład leptyna [4]. Kolejnym czynnikiem wpływającym na jakość kości jest hiperglikemia. Wpływ hiperglikemii na metabolizm tkanki kostnej wiąże się z oddziaływaniem końcowych produktów glikacji białek poprzez receptory na osteoblastach i wzrostem interleukiny-6 (IL-6) pobudzającej osteoklasty, a także ze zwiększeniem

liczby jam resorpcyjnych tworzonych przez osteoklasty i glikację białek kolagenu, co pogarsza jakość kości i jej wytrzymałość [5]. Na powstawanie osteoporozy w cukrzycy typu 1 wpływa współistnienie przewlekłych powikłań o typie mikroangiopatii, dotyczących również naczyń szpiku [6]. W badaniach własnych [7] stwierdzono na podstawie badań ultrasonograficznych, że u pacjentów z nefropatią i neuropatią autonomiczną częściej występuje zmniejszenie masy kostnej wyrażonej w postaci wskaźnika wytrzymałości *T-score* (ryc. 1, 2).

W cukrzycy neuropatia obwodowa i autonomiczna wiąże się ze zmianami kostnymi zlokalizo-



Rycina 1. Odsetkowa częstość występowania wskaźnika wytrzymałości *T-score* w przypadkach cukrzycy typu 1 z nefropatią i bez nefropatii. Sieradzki J., Trznadel-Morawska I., Olszanecki P. Ocena masy kostnej w cukrzycy insulinozależnej w badaniu ultradźwiękowym. Pol. Tyg. Lek. 1995; 50: 10–13

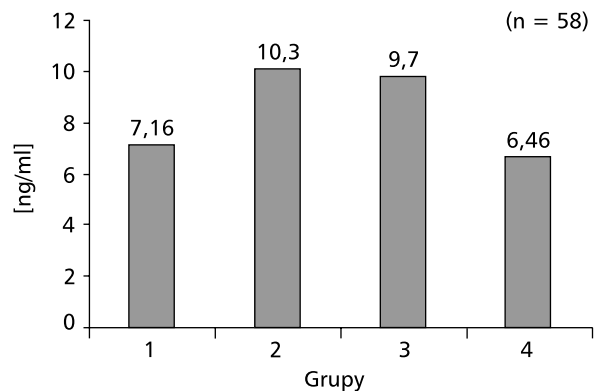


Rycina 2. Odsetkowa częstość występowania grup wskaźnika wytrzymałości *T-score* w przypadkach cukrzycy typu 1 z neuropatią autonomiczną i bez neuropatii autonomicznej. Sieradzki J., Trznadel-Morawska I., Olszanecki P. Ocena masy kostnej w cukrzycy insulinozależnej w badaniu ultradźwiękowym. Pol. Tyg. Lek. 1995; 50: 10–13

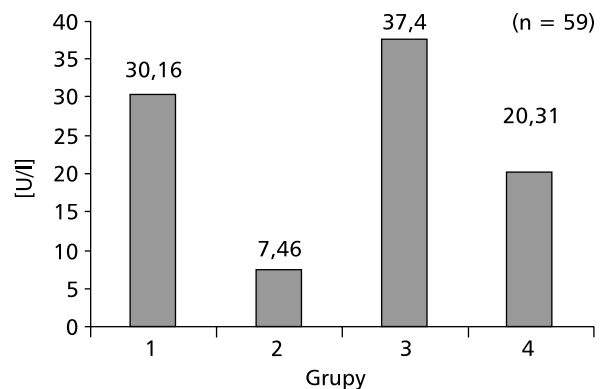
wanymi w obszarach unerwienia zagrożonych zespołem stopy cukrzycowej, stąd istnieje przydatność metody ultrasonograficznej w ocenie masy kostnej kości piętowej. Metoda ultrasonograficzna ocenia jakościowo strukturę kostną, która jest czynnikiem odpowiadającym za złamania. Nieinwazyjność, dostępność tej metody oraz jej udział w ocenie jakości sprawiają, że ma ona duże znaczenie w badaniach przesiewowych, jak również w monitorowaniu terapii przeciwdziałającej utracie masy kostnej w cukrzycy. Strotmeyer i wsp. [2] zalecają badania przesiewowe wśród kobiet chorych na cukrzycę typu 1, w celu zapobiegania złamaniom pomenopauzalnym. Wciąż aktualne jest pytanie, czy miejscowe zmiany kostne przebiegają równoległe ze zmianami w układzie kostnym? Niepodważalne znaczenie ma metoda rozpoznania obniżonej gęstości kostnej także w cukrzycy za pomocą densytometrii radiologicznej DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*), lecz ultrasonograficzna ocena miejscowych zmian kostnych pozwala wykryć lokalną osteopenię i oszacować ryzyko złamania. W badaniu Jirkowskiej i wsp. [8] stwierdzono, że u chorych na cukrzycę z ostrym stawem Charcota wskaźnik *T-score* uzyskany w badaniu ultrasonograficznym kości piętowej – ulega większemu obniżeniu niż *T-score* określony w badaniu densytometrycznym metodą DEXA odcinka lędźwiowego i kości udowej, co świadczy o przydatności USG kości piętowej w ocenie ostrej artropatii Charcota i ryzyka złamań kości stopy. Redukcja obrotu kostnego w cukrzycy ze zmniejszonym tworzeniem kości i nasileniem resorpcji objawia się obniżeniem stężenia markerów tworzenia kości, takich jak osteokalcyna (marker aktywności osteoblastów), i zwiększeniem wskaźników resorpcji kości, np. hydroksyprolina) w moczu [9]. W badaniach własnych oceniano markery obrotu kostnego w odniesieniu do dynamiki zmian kostnych [10] w zespole stopy cukrzycowej oraz w przewidywaniu postępu zmian kostnych. Badaniem objęto 55 chorych na cukrzycę typu 1 i 2. Pacjentów podzielono na grupy: grupa 1 – stabilna osteoartropatia Charcota; grupa 2 – stabilna osteoarthropatii Charcota z owrzodzeniem; grupa 3 – ostra osteoartropatia Charcota; grupa 4 – przewlekłe owrzodzenie. Markery tworzenia kości we krwi – osteokalcynę i frakcję kostną fosfatazy zasadowej oraz stężenie w moczu N-końcowego telopeptydu kolagenu typu 1 (NTX), markera resorpcji kości, oznaczono metodą radioimmunologiczną Elisa. Masę kostną ze względu na rolę zaburzeń neurotroficznych w cukrzycy w kończynach dolnych oceniono za pomocą badania USG kości piętowej (aparatus Achilles). W grupach 2. i 4. stwierdzono najniższe stężenie markerów tworzenia kości

i podwyższone stężenie wskaźników resorpcji oraz najniższą masę kostną ($-1,94$, $-1,74$ *T-score*), co wskazuje na przewagę resorpcji nad tworzeniem w tych grupach (ryc. 3–5). Najwyższe stężenie markera resorpcji kości NTX ($95,2$) i podwyższone stężenie wskaźnika kościotworzenia (fosfataza alkaliczna) w grupie ostrej osteoartropatii Charcota przy prawidłowej masie kostnej sugerują ich przydatność w ocenie obrotu kostnego (głównie resorpcji) poprzedzającej pojawienie się zmian kostnych.

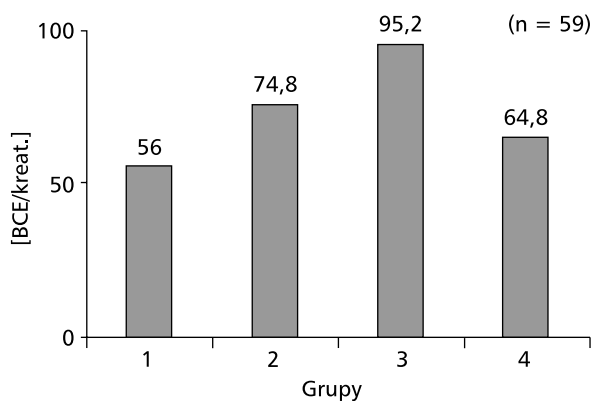
W innym badaniu, które przeprowadzili Kemink i wsp. [11], u 67% mężczyzn chorych na cukrzycę typu 1 i 57% kobiet stwierdzono osteopenię w szyjce kości udowej i kręgosłupie lędźwiowym.



Rycina 3. Różnice w średnich stężeniach osteokalcyny ($p < 0,05$); grupa 1 – grupa stabilnej osteoartropatii Charcota; grupa 2 – grupa stabilnej osteoarthropatii Charcota z owrzodzeniem; grupa 3 – ostra osteoartropatia Charcota; grupa 4 – przewlekłe owrzodzenie



Rycina 4. Różnice w średnich stężeniach izoenzymu fosfatazy alkalicznej ($p < 0,02$); grupa 1 – grupa stabilnej osteoartropatii Charcota; grupa 2 – grupa stabilnej osteoarthropatii Charcota z owrzodzeniem; grupa 3 – ostra osteoartropatia Charcota; grupa 4 – przewlekłe owrzodzenie



Rycina 5. Różnice w średnich stężeniach NTX ($p = ns$); grupa 1 — grupa stabilnej osteoartropatii Charcota; grupa 2 — grupa stabilnej osteoartropatii Charcota z owrzodzeniem; grupa 3 — ostra osteoartropatia Charcota; grupa 4 — przełękłe owrzodzenie

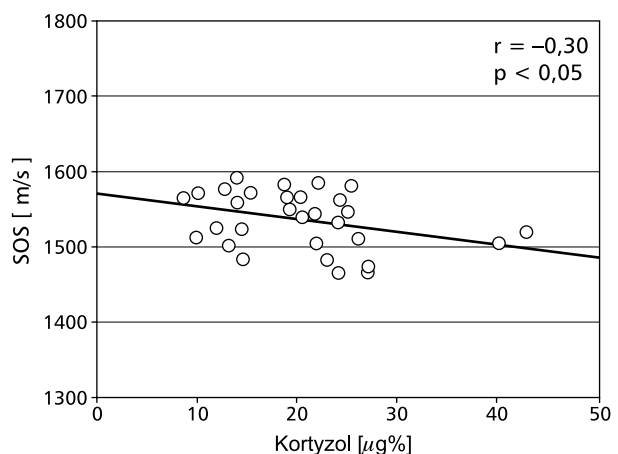
U mężczyzn z grupy osób z osteopenią szyjki kości udowej stwierdzono obniżone stężenie IGF-1 (26%), fosfatazy alkalicznej (24%) i osteokalcyny (38%), co potwierdza proces obniżenia tworzenia kości i przewagi resorpcji nad tworzeniem. O roli markerów w remodelingu kostnym i ich znaczeniu w przewidywaniu złamań kostnych wspominają Weisman i Matkovic [12]. Markery kostne należy oznaczać w przypadku gwałtownej utraty masy kostnej (w okresie pomenopauzalnym 3–4% rocznie) w momencie wdrożenia terapii oraz w celu monitorowania terapii antyresorpcyjnej. W grupie pacjentów z przyspieszonym obrotem kostnym monitorowanie markerów pomaga w ocenie ryzyka złamań. W opracowaniu Apurvy i wsp. z 2005 roku [13] podkreśla się rolę oceny markerów kostnych w trakcie leczenia, w identyfikacji ryzyka złamania. Ocena BMD jest długofalowa, wymaga 2 lat obserwacji, natomiast markery już po 3–6 miesiącach umożliwiają analizę efektów terapii.

Osteopatia w cukrzycy typu 2

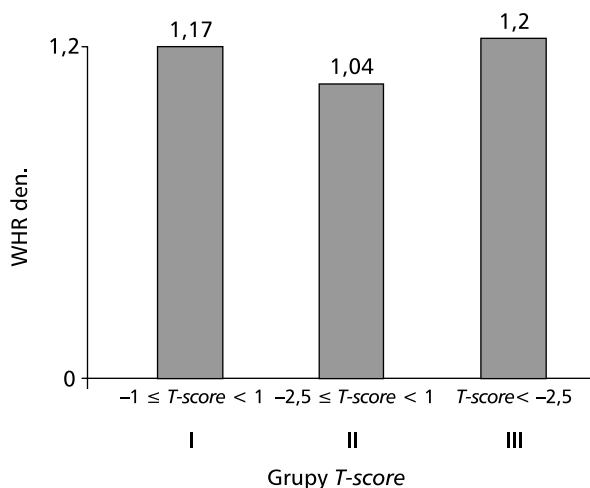
W cukrzycy typu 2 mimo zwiększonego kościotworzenia obserwuje się podwyższone ryzyko złamań, zwłaszcza obwodowych. Insulinooporność i hiperinsulinizm są czynnikami zwiększającymi masę kostną poprzez bezpośrednie oddziaływanie na białka IRS-1 i IRS-2 (*insulin-like substrate*) na powierzchni osteoblastów [14]. Pośrednie działanie insuliny na kość wyraża się w hiperandrogenizmie, wtórnym do hiperinsulinizmu. Hiperinsulinemia zmniejsza stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex-hormone-binding globuline*), co prowadzi do wzrostu stężenia estradiolu i testosteronu. Hiperinsulinizm wpływa także na zwiększoną dostępność IGF-1 poprzez

zwiększenie jego wątrobowej produkcji i redukcję produkcji cząstki wiążącej IGF-1 (IGFBP-1, *insulin-like growth factor binding protein*) [4, 15].

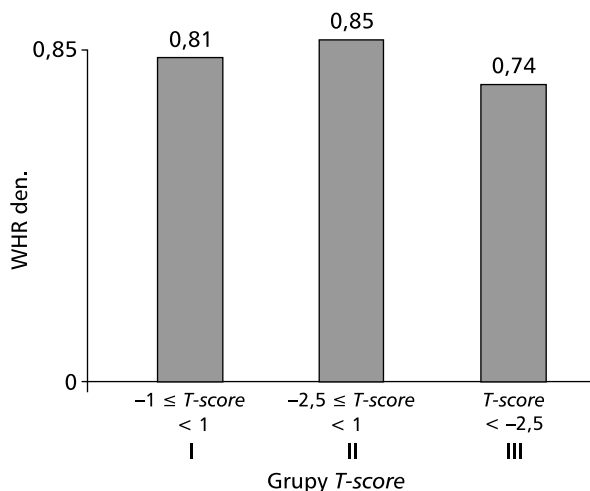
Zachowanie masy kostnej w cukrzycy typu 2 jest wypadkową działania czynników wpływających ochronnie na stan kości i czynników resorpcyjnych kości. Wśród nich należy wymienić otyłość, ze szczególnym uwzględnieniem jej stopnia, a przede wszystkim typu. W otyłości centralnej dochodzi do zaburzenia osi: podwzgórze–przysadka–nadnercza z następowym zwiększeniem produkcji kortyzolu, co wpływa na zwiększoną resorpcję tkanki kostnej. W otyłości trzewnej dochodzi do zwiększenia obwodowej konwersji androgenów do estrogenów, co oddziałuje ochronnie na masę kostną. Na podstawie badań własnych [16] najniższą gęstość kości wykazano u chorych na cukrzycę typu 2 i osób z podwyższonym stężeniem kortyzolu. Stwierdzono także ujemną korelację między kortyzolem i wskaźnikiem prędkości fali ultradźwiękowej (SOS, *speed of sound*) (ryc. 6) oraz dodatnią korelację między 17 ketosteroidami a wskaźnikiem BUA (parametrem jakości kości mierzonym ultrasonograficznie na kości piętowej). U chorych oceniono także wartość WHR (wskaźnik talia–biodro) w grupach *T-score* u mężczyzn i kobiet chorych na cukrzycę typu 2 (ryc. 7, 8). Najniższą gęstość kości stwierdzono u mężczyzn z typem otyłości androidalnej i u kobiet z typem gynoidalnym. Można sugerować, że u tych pacjentów dochodzi do spadku stężenia testosteronu, anabolicznie działającego na kość, i do wzrostu obwodowej konwersji androgenów do estrogenów. Należy także pod-



Rycina 6. Korelacja stężenia kortyzolu z SOS u chorych na cukrzycę typu 2; Sieradzki J., Trznadel-Morawska I., Olszanczyk P. Gęstość kości w cukrzycy typu 2, a otyłość i czynność kory nadnerczy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1998; 100: 125–132



Rycina 7. Średnia wartość wskaźnika WHR mierzonego densytometrycznie w grupach T-score u mężczyzn z cukrzycą typu 2. Trznadel-Morawska I., Katra B., Sieradzki J., Bone density in type 2 diabetes mellitus in relation to type of obesity and adrenal function. *Diabetol. Pol.* 1999; 6: 287–293



Rycina 8. Średnia wartość wskaźnika WHR mierzonego densytometrycznie w grupach T-score u kobiet z cukrzycą typu 2. Trznadel-Morawska I., Katra B., Sieradzki J., Bone density in type 2 diabetes mellitus in relation to type of obesity and adrenal function. *Diabetol. Pol.* 1999; 6: 287–293

kreślić rolę wyrównania cukrzycy w utrzymaniu masy kostnej.

Osteopatia w cukrzycy typu 2 zależy także od fazy leczenia choroby; osoby leczone lekami doustnymi mają częściej obniżoną masę kostną w stosunku do pacjentów w trakcie insulinoterapii, co potwierdza anaboliczny wpływ insuliny na tkankę kostną [17].

Złamania kostne w cukrzycy

Według Browna i Sharplesa ryzyko złamania szyjki kości udowej jest 2-krotnie większe w cukrzy-

cy łącznie oraz 6,9–12-krotnie w cukrzycy typu 1 niż u osób niechorujących na cukrzycę. Cukrzyca typu 2 powoduje mniejsze ryzyko złamania kości udowej lub kręgu kręgosłupa niż cukrzyca typu 1, lecz 2-krotnie większe ryzyko w porównaniu z kobietami bez cukrzycy po menopauzie. W cukrzycy zwiększa się ryzyko złamań kości stóp i jest proporcjonalne do stopnia otyłości oraz neuropatii. Miejscowe występowanie złamań jest charakterystyczne dla cukrzycy [18]. W cukrzycy, mimo większej gęstości kości, ich gorsza jakość oraz zaburzona mikro- i makroarchitektura prowadzą do większej częstości złamań [19]. W badaniu *The Woman's Health Initiative Observational Study* poddano analizie 93 676 kobiet, oceniając ryzyko złamań u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 [20] po 7 latach obserwacji. Stwierdzono zwiększone ryzyko złamań w wielu lokalizacjach u kobiet po menopauzie rasy białej i czarnej chorych na cukrzycę typu 2. W badaniu Yamamoto i wsp. [21] potwierdzono ryzyko złamań w cukrzycy typu 1 wynikające ze zmniejszonej gęstości kości; w przypadku cukrzycy typu 2 jest ono rezultatem gorszej jakości kości i podatności na upadki. W badaniu Guven [19] podkreśla się rolę wolnego obrotu kostnego w cukrzycy typu 2 i jego wpływ na zwiększoną masę kostną. Na ryzyko powstawania złamań w cukrzycy wpływają nie tylko czynniki metaboliczne określające jakość kości, ale także sama choroba i jej powikłania. Należą do nich: chwiejny przebieg schorzenia, hipoglikemie i urazy, zaburzenia czucia wynikające z polineuropatii, zaburzenia równowagi w przebiegu neuropatii i owrzodzeń stopy, retinopatia cukrzycowa i wynikające z niej zaburzenia widzenia. Przyspieszony proces miażdżycy w cukrzycy, w tym naczyń mózgowych, a także przebyty udar mózgu osłabiają koordynację ruchów i poruszanie się. Otyłość występująca w 80% przypadków cukrzycy typu 2 i nasilone zmiany zwyrodnieniowe ograniczają mobilność. Współistnienie neuropatii autonomicznej wyraża się brakiem odczuwania niedocukrzeń i nagłymi upadkami. Zaburzenia wchłaniania jelitowego w przebiegu neuropatii wegetatywnej powodują gorsze wchłanianie wapnia. Cukrzyca powikłana nefropatią cukrzycową wywołuje wtórną nadczynność przytarczyc [22]. W badaniu szwedzkim, w 10-letniej obserwacji stwierdzono, że zarówno kobiety, jak i mężczyźni chorzy na cukrzycę typu 1 cechują się zwiększonym ryzykiem złamań szyjki kości udowej, które koreluje z przewlekłymi powikłaniami mikro- i makroangiopatycznymi [23].

Obniżona gęstość kości w cukrzycy typu 1 zwiększa ryzyko osteoporozy w wieku okołomenopauzalnym. Strotmeyer i wsp. [2] w *Diabetes Care*

zalecają objęcie kobiet chorych na cukrzycę typu 1 badaniami przesiewowymi i prewencją złamań okołomenopauzalnych. Ahmed i wsp. [22] na podstawie badania *The Tromso Study* potwierdzają zwiększone ryzyko złamań bliższego końca kości udowej w cukrzycy typu 1 u mężczyzn i kobiet, a w cukrzycy typu 2 — jedynie u kobiet. Ponadto zwracają uwagę, że mimo zwiększonego ryzyka złamania kości w cukrzycy brakuje strategii postępowania, w tym badań w kierunku osteoporozy pomenopauzalnej i wskazań do leczenia. Należy zwrócić uwagę na fakt wpływu samego leczenia przeciw cukrzycowego w cukrzycy typu 2 na stan masy kostnej i ryzyko złamań [24]. Tiazolidinediony (aktywatory receptorów jądrowych PPAR-gamma zwiększające wrażliwość na insulinę) wywierają efekt antyosteoblastyczny — efektem jest apoptoza osteoblastów i osteocytów. Pioglitazon powoduje wzrost ryzyka złamań kończyn dolnych (stóp) u kobiet, nie wpływając na złamania kręgosłupa [25, 26]. W badaniu *A Diabetic Outcome Progression Trial* (ADOPT) z 2007 roku, w którym oceniano skuteczność monoterapii w opóźnianiu progresywnej utraty kontroli glikemii (FPG, HbA_{1c}), w przypadku terapii rosiglitazonem, metforminą i gliburidem w cukrzycy typu 2 zaobserwowano wzrost ryzyka złamań kości stóp oraz kończyn górnych u kobiet leczonych rosiglitazonem w porównaniu z metforminą i gliburidem [27]. Wśród przyczyn osteoporozy wtórnej nie wymienia się cukrzycy. Na XVIII Wielodyscyplinarnym Forum Osteoporotycznym przedstawiono problem osteoporozy w cukrzycy i we wrześniu 2007 roku wydano zalecenia wielodyscyplinarnej grupy ekspertów dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego ukierunkowane na zmniejszenie częstości złamań osteoporotycznych w Polsce poprzez efektywną profilaktykę oraz leczenie [1].

Strategia prewencji i leczenia osteoporozy w cukrzycy

W leczeniu osteoporozy w cukrzycy najistotniejszym elementem jest wyrównanie choroby według norm Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2007 roku. Celem terapii jest osiągnięcie wyrównania cukrzycy na poziomie HbA_{1c} mniejszego lub równego 6,5% [1, 28]. Stwierdzenie uogólnionych zmian kostnych przy braku wyrównania cukrzycy jest wskazaniem do wdrożenia insulinoterapii. Działanie to oprócz niekorzystnego wpływu braku wyrównania na tkankę kostną wykorzystuje anaboliczny efekt insuliny. W cukrzycy jest konieczna suplementacja wapnia (1000–1500 mg/d.) oraz witaminy D (400–800 j./d.). Realizując te potrzeby, należy pamiętać, że dieta cukrzycowa wiąże się z niską podażą wap-

nia ze względu na ograniczenie spożycia produktów mlecznych oraz białka do 0,8 g/kg należnej masy ciała w celu prewencji nefropatii. Problem ten można rozwiązać przez podaż preparatów wapnia i witaminy D. Kolejnym krokiem w strategii leczenia osteoporozy w cukrzycy jest włączenie do programu edukacji w cukrzycy powikłania w postaci zmian kostnych (badanie przesiewowe, styl życia, aktywność fizyczna). W zaleceniach *US Preventative Task Force* zaleca się badanie USG kości piętowej i monitorowanie stanu masy kostnej u chorych od wielu lat na cukrzycę typu 1 oraz u szczupłych kobiet z powikłaniami cukrzycy typu 2. W cukrzycy ze względu na istniejące ryzyko osteoporozy jest konieczna wczesna interwencja terapeutyczna. *National Osteoporosis Foundation* (NOF) zaleca wdrożenie leczenia w celu zmniejszenia ryzyka złamań w cukrzycy od wartości *T-score* wynoszącej $-1,5$ SD. Osteoporotyczne złamanie kości stanowi kliniczne kryterium rozpoznania choroby i wskazanie do farmakoterapii. Kryterium interwencji farmakoterapeutycznej w osteoporozie bez złamań jest stwierdzenie wysokiego ($> 20\%$) indywidualnego bezwzględniego ryzyka złamania, określonego na podstawie kompleksowej analizy czynników ryzyka w 10-letniej perspektywie. W przypadku osteoporozy wtórnej u chorych przed 50. rokiem życia, u których wyliczenie 10-letniego ryzyka złamania na bazie aktualnych danych jest niemożliwe, podjęcie interwencji ułatwia stwierdzenie ubytku masy kostnej w stosunku do płci i wieku (wskaźnik *Z-score*), $1,5$ SD. W strategii prewencji i leczenia osteoporozy w cukrzycy istotny problem kliniczny stanowi zespół stopy cukrzycowej będący rezultatem miejscowej osteoporozy. Całkowite zatarcie struktury kostnej w osteoartropatii Charcota jest najbardziej zaawansowaną postacią destrukcji kostnej w cukrzycy. Zespół stopy cukrzycowej ze względu na swój złożony charakter wymaga interdyscyplinarnej opieki grupy specjalistycznej, w skład której wchodzi diabetolog, chirurg ortopeda, angiolog, pielęgniarka, technik ortopeda (dobór odpowiedniego obuwia ortopedycznego) [1].

Decyzje terapeutyczne i zalecane leczenie farmakologiczne w osteoporozie w cukrzycy

W przypadku cukrzycy lekami pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy są bisfosfoniany redukujące częstość złamań kręgowych i pozakręgowych. Małe dawki bisfosfonianów są zalecane w prewencji (5 mg alendronianu). W badaniu *The Fracture Intervention Trial* (FIT) stosowano u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 przez okres 3-letniej obserwacji alen-

dronian w dawce 5 mg przez pierwsze 2 lata, a następnie zwiększono dawkę do 10 mg. Uzyskano zwiększenie BMD kręgosłupa o 6,6% i szyjki kości udowej o 2,4% oraz spadek stężenia NTX [29]. Przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów w cukrzycy są: neuropatia autonomiczna przewodu pokarmowego typu bradygastrii w badaniu elektrogastrograficznym oraz niewydolność nerek. Nowe wprowadzone preparaty bisfosfonianów do stosowania dożylnego (ibandronian 3 mg co 3 miesiące, zolendronian 5 mg 1 × w roku) są alternatywą w przypadku przeciwwskazań do leczenia doustnego. W terapii osteoporozy stosuje się również ranelinian strontu, który wykazuje także wpływ anaboliczny na kości, obok działania antyresorpcyjnego. Skuteczność przeciwzłamaniowa preparatu dotyczy zarówno złamań szkieletu centralnego, jak i obwodowego (złamań pozakręgowych) [30]. Selektywne modulatory receptora estrogenowego także stosuje się w cukrzycy i osteoporozie, lecz ze względu na swoje działanie, polegające na zmniejszeniu częstości złamań kręgow o 36%, bez wpływu na złamania pozakręgowe są preferowane w okresie pomenopauzalnym [31]. Uwzględniając mechanizm zmniejszenia tworzenia kości w cukrzycy przy nasilonej resorpcji, korzystniejsze wydaje się stosowanie leków anabolicznych, jak rekombinowany ludzki parathormon (PTH 1–34) — teriparatyd. Wywiera on najsilniejszy efekt anaboliczny, zmniejsza resorpcję i poprawia mikroarchitekturę. W efekcie dochodzi do zmniejszenia częstości złamań kręgow i pozakręgowych. Do wad tego leku należą wysoki koszt oraz ograniczenie czasu stosowania do 18 miesięcy (20 µg/d.). Jako kontynuację stosuje się bisfosfoniany [32]. Statyny i bisfosfoniany wywierają wspólny wpływ na tkankę kostną poprzez hamowanie prenylacji białek G w osteoklastach — efekt antyresorpcyjny. Statyny wywierają efekt anaboliczny poprzez zwiększenie stężenia czynnika wzrostu osteoblastów (białko BMP-2, *bone morphogenetic protein*), efekt przeciwzapalny i poprawiają funkcję drobnych naczyń. Statyny w badaniu *The Women's Health Initiative Observational Study* nie zmniejszają ryzyka złamań; konieczne są randomizowane, prospektywne badania w tym kierunku [20, 33].

Na podstawie przeprowadzonych obserwacji i danych z piśmiennictwa można wnioskować, że cukrzyca jest czynnikiem ryzyka osteoporozy wymagającym wczesnego wykrycia, badań przesiewowych i optymalnego leczenia obu tych chorób cywilizacyjnych.

PIŚMIENICTWO

1. Grupa Robocza. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007; 9: 5.
2. Strotmeyer E.S., Cauley J.A., Orchard T.J., Steenkiste A.R., Dorman J.S. Middle-aged premenopausal woman with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women. *Diabetes Care* 2006; 29: 306–311.
3. Brown S.A., Sharpless J.L. Osteoporosis: an under-appreciated complication of diabetes. *Clin. Diab.* 2004; 22: J10–J20.
4. Thraikill K.M., Lumpkin C.K. Jr, Bunn R.C., Kemp S.F., Fowlkes J.L. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 289: E735–E745.
5. Yamagishi S., Nakamura K., Inoue H. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients. *Med. Hypotheses* 2005; 65: 1013–1015.
6. Schwartz A.V. Diabetes mellitus: does it affect bone? *Calcif. Tissue Int.* 2003; 73: 515–519.
7. Sieradzki J., Trznadel-Morawska I., Olszanecki P. Ocena masy kostnej w cukrzycy insulinozależnej w badaniu ultradźwiękowym. *Pol. Tyg. Lek.* 1995; 50: 10–13.
8. Jirikovska A., Kasalicky P., Boucek P., Hosova J., Skibowa J. Calcaneal ultrasonometry in patients with Charcot osteoarthropathy and its relationship with densitometry in the lumbar spine and femoral neck and markers of bone turnover. *Diabet. Med.* 2001; 18: 495–500.
9. Oz S.G., Guven G.S., Kilicarslan A., Calik N., Beyazit Y., Sozen T. Evaluation bone metabolism and bone mass in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Natl. Med. Assoc.* 2006; 98: 1598–1604.
10. Trznadel-Morawska I., Koblik T., Katra B., Sieradzki J. Rola markerów obrotu kostnego w ocenie dynamiki zmian kostnych w zespole stopy cukrzycowej. *Standardy Medyczne* 2007: 4.
11. Kemink S.A., Hermes A.R., Swinkels L.M., Lutterman J.A., Smals A.G. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J. Endocrinol. Invest.* 2000; 23: 295–303.
12. Weisman S.M., Matkovic V. Potential use of biochemical markers of bone turnover for assessing the effect of calcium supplementation and predicting fracture risk. *Clin. Ther.* 2005; 27: 299–308.
13. Srivastava A.K., Vliet E.L., Lewiecki E.M. i wsp. Clinical use of serum and urine bone markers in management of osteoporosis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1015–1026.
14. Dennison E.M., Syddall H.E., Aihie Sayer A., Craighead S., Phillips D.I., Cooper C. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and woman from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance? *Diabetologia* 2004; 47: 1963–1968.
15. Prezosi P., Barret-Connor E., Papoz L. i wsp. Interrelation between plasma sex hormone-binding globuline and plasma insulin in healthy adult woman: telecom study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76: 283–287.
16. Sieradzki J., Trznadel-Morawska I., Olszanecki P. Gęstość kości w cukrzycy typu 2 a otyłość i czynność kory nadnerczy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1998; 100: 125–132.
17. Ilic J., Kovacev B. Diabetic osteopathy. *Med. Pregl.* 2005; 58: 147–152.

18. Brown S.A., Sharpless J.L. Osteoporosis: an under-appreciated complication in diabetes. *Clin. Diab.* 2004; 22: 10–20.
19. Leidig-Bruckner G., Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2001; 109 (supl. 2): S493–S514.
20. Bonds D.E., Larson J.C., Schwartz A.V. i wsp. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3404–3410.
21. Yamamoto M., Yamaguchi T., Sugimoto T. Increased fracture rate in patients with type 2 diabetes mellitus is independent of its bone mineral density. *Clin. Calcium* 2006; 16: 1308–1314.
22. Ahmed L.A., Joakimsen R.M., Bernsten G.K., Fonnebo V., Scirmer H. Diabetes mellitus and risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos. Int.* 2006; 17: 495–500.
23. Miao J., Brismar K., Nyren O. I wsp. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetes mellitus patients: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care* 2005; 28: 2850–2855.
24. Soroceanu M.A., Miao D., Bai X.Y., Su H., Goltzman D., Karpalis A.C. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. *J. Endocrinol.* 2004; 183: 203–216.
25. Lazarenko O.P., Rzonca S.O., Suva L.J., Lecka-Czernik B. Netoglitazone is a PPAR-gamma ligand with selective effects on bone and fat. *Bone* 2006; 38: 74–84.
26. Batolin S., McCabe L.R. Inhibition of PPAR gamma prevents type 1 diabetic bone marrow adiposity but not bone loss. *Cell. Physiol.* 2006; 209: 967–976.
27. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. i wsp. Glycemic durability of rosiglitazone metformin or glyburide monotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2427–2443.
28. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007. *Diabetologia Praktyczna* 2007; 8: supl. A.
29. Keeegan T.H.M., Schwartz A.V., Bajer D.C., Sellmeyer D.E., Kelsey J.L. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic woman. *The Fracture Intervention Trial* 2004; 27: 1547–1553.
30. Reginster J.Y., Seeman E., De Vernejoul M.C. i wsp. Strontium ranelate reduces risk of nonvertebral fractures in postmenopausal woman with osteoporosis: TROPOS study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2816–2822.
31. Mellstroem D.D., Sorensen O.H., Goemaere S. i wsp. Seven years of treatment with risendronate in woman with postmenopausal osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.* 2004; 75: 462–468.
32. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. i wsp. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal woman with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1434–1441.
33. Jadhav S.B., Jain G.K. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J. Pharm. Pharmacol.* 2006; 58: 3–18.