

Σακχαρώδης διαβήτης και οστεοπόρωση

Μ. Τζιομάκη¹
Ι.Γ. Γιώβος²

Περίληψη

Οι μεταβολικές διαταραχές του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) επηρεάζουν δραματικά τον οστικό μεταβολισμό, τη δομή και την οστική πυκνότητα, ωστόσο, οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν εν πολλοίς άγνωστοι.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη συσχέτιση μεταξύ του ΣΔ και του καταγματικού κινδύνου η οποία δεν εξαρτάται από την οστική πυκνότητα. Στους σημαντικότερους μηχανισμούς πρόκλησης των οστικών μεταβολών στον ΣΔ περιλαμβάνονται η διαταραχή του άξονα ινσουλίνης – ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1 (Ins/IGF-1) και των μεταγραφικών παραγόντων PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες, ενώ διαπιστώνονται σημαντικές διαφορές μεταξύ του ΣΔ τύπου 1 και ΣΔ τύπου 2. Σε in vivo μελέτες, έχει διαπιστωθεί ότι η απουσία των υποστρωμάτων του ινσουλινικού υποδοχέα οδηγεί σε διαταραχή της λειτουργίας των οστεοβλαστών και μειωμένο ρυθμό οστικής εναλλαγής, επιβεβαιώνοντας τη σημασία της ενδοκυττάριας σηματοδότησης της ινσουλίνης και του IGF-1 στα οστικά κύτταρα.

Ελλείπει μελετών, ωστόσο, με στόχο τη θεραπεία της οστεοπόρωσης στην ειδική αυτή ομάδα ασθενών, οι θεραπευτικές οδηγίες ακολουθούν τις αναφερόμενες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες.

Εισαγωγή

Στις ΗΠΑ, περίπου 20 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από ΣΔ και από αυτά τα 18 εκατομμύρια είναι ασθενείς με ΣΔΤ2¹. Ο αριθμός των ατόμων με ΣΔΤ2 αναμένεται επίσης να αυξηθεί τόσο λόγω αύξησης του μέσου όρου ζωής, όσο και λόγω επιδημικής αύξησης της παχυσαρκίας. Η αύξηση αυτή στην επίπτωση του ΣΔΤ2 παρατηρείται επίσης σε χώρες που παλαιότερα εθεωρούντο ως χαμηλού επιπολασμού για τη νόσο¹. Περισσότερο ενδιαφέρουσα όμως είναι η διαπίστωση ότι άτομα με ΣΔ παρουσιάζουν αυξημένη ευθραυστότητα των οστών, η οποία μπορεί να συνεισφέρει στον καταγματικό κίνδυνο ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα και η BMD μπορεί να μην αντανάκλα σε κάποια άτομα τον καταγματικό κίνδυνο.

Στις ΗΠΑ μόνον τουλάχιστον 1,5 εκατομμύρια οστεοπορωτικά κατάγματα (ευθραυστότητας) προκύπτουν κάθε χρόνο. Η αυξανόμενη ηλικία αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου² για κάταγμα, συνεπώς με την παγκόσμια αύξηση της επιβίωσης οι αριθμοί αναμένεται να αυξηθούν.

¹ Σχολή Θετικών Επιστημών,
Τμήμα Φυσικής, ΑΠΘ
Θεσσαλονίκη

² Τμήμα Κλινικής και
Μοριακής Ενδοκρινολογίας,
Α΄ Παθολογική Κλινική,
ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

Η σχέση μεταξύ διαβήτη και οστεοπόρωσης παραμένει ακόμη αμφιλεγόμενη³. Αν και οι μεταβολικές ανωμαλίες του διαβήτη επηρεάζουν δυναμικά τον οστικό μεταβολισμό, τη δομή και την οστική πυκνότητα, η έκταση της συμμετοχής του στην αύξηση του κινδύνου κατάγματος που παρατηρείται σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 παραμένει υπό συζήτηση. Πέραν των μεταβολών στον οστικό μεταβολισμό, υπάρχουν αρκετοί άλλοι παράγοντες που μπορεί να είναι σημαντικοί. Η έναρξη του διαβήτη στην εφηβεία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κορυφαία οστική πυκνότητα⁴.

Ο κίνδυνος κατάγματος μπορεί να αυξάνεται από τις πτώσεις που οφείλονται σε προβλήματα όρασης, σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή νευροπάθεια. Ο οστικός μεταβολισμός μπορεί να επηρεάζεται και από τις χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη (π.χ., τη νεφρική ανεπάρκεια). Εντοπισμένη οστική απώλεια οφειλόμενη σε διαβητική νευροπάθεια μπορεί

να αυξήσει τον κίνδυνο καταγμάτων στην αστραγαλοποδική περιοχή. Ειδικές αγωγές μπορεί να επηρεάσουν τον ρυθμό των καταγμάτων. Ο βαθμός της οστικής απώλειας διαφέρει μεταξύ του διαβήτη τύπου 1 και 2. Σε μερικές μελέτες, ο διαβήτης τύπου 2 έχει συνδεθεί με αύξηση της οστικής πυκνότητας.

Η οστική ποιότητα, που αναφέρεται στην οστική μικροαρχιτεκτονική και τα χαρακτηριστικά της οστικής αντοχής, μπορεί να διαταραχθεί στον ΣΔ οδηγώντας σε αύξηση των καταγμάτων^{5,6,7}. Η οστική ποιότητα δεν είναι γενικά ανιχνεύσιμη στις μετρήσεις οστικής πυκνότητας. Τα δύο αυτά νοσήματα, διαβήτης και οστική ευθραυστότητα, βρίσκονται σε τροχιά σύγκρουσης.

Στην ανασκόπηση αυτή θα περιγραφούν τα αποτελέσματα του διαβήτη τύπου 1 και 2 στα οστά, θα περιγραφούν οι μοριακές και κυτταρικές δράσεις του άξονα ινσουλίνης/IGF-1 και άλλων παραγόντων των οστών (Πίν. 1). Τέλος, θα διερευνη-

Πίνακας 1. Διαφορές στον οστικό μεταβολισμό μεταξύ σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2.

	ΤΥΠΟΣ 1	ΤΥΠΟΣ 2
Παθογένεση	Έλλειψη ινσουλίνης	Αντίσταση στην ινσουλίνη Υπερινσουλιναμία Αύξηση του IGF-1
Ηλικία εμφάνισης	Αύξηση επιπέδων γλυκόζης Νεότερη Μπορεί να αφορά την κορυφαία οστική μάζα	Αύξηση γλυκόζης αίματος Μεγαλύτερη Συνήθως έναρξη σε νεαρότερη ηλικία
Δείκτης μάζας σώματος	Μπορεί να είναι χαμηλός	Συνήθως αυξημένος Αυξημένα φορτία στον σκελετό Δυναμική προσασία σε κάκωση Αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων, λεπτίνης και αδιπονεκτίνης από τον λιπώδη ιστό
Μηχανισμός	Η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει αυξημένη απώλεια ασβεστίου στα ούρα και να αναστείλει τον οστικό σχηματισμό Η οστική ανακατασκευή είναι συνήθως χαμηλή Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης μπορεί να επηρεάζουν την ευθραυστότητα των οστών	Η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει αυξημένη απώλεια ασβεστίου στα ούρα και να αναστείλει τον οστικό σχηματισμό Η οστική ανακατασκευή είναι συνήθως χαμηλή Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης μπορεί να επηρεάζουν την ευθραυστότητα των οστών Αναβολικές δράσεις της ινσουλινοαντίστασης Αυξημένος
Κίνδυνος κατάγματος Θεραπεία	Αυξημένος Η ινσουλίνη έχει αναβολική δράση	Διαφορετικές δράσεις των φαρμάκων στον κίνδυνο κατάγματος (μείωση με τη μετφορμίνη, αύξηση με τις γλιταζόνες) Η ινσουλίνη έχει αναβολικές δράσεις αλλά της έναρξης συνήθως προηγείται μακροχρόνιος διαβήτης
Επιπλοκές	Οι μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο κατάγματος με δράση στα οστά (π.χ., μέσω διαβητικής νεφροπάθειας) ή σε σχέση με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων (π.χ., δευτεροπαθή σε απώλεια όρασης, ΑΕΕ ή νευροπάθεια). Η με τη νευροπάθεια συνδεόμενη οστική απώλεια μπορεί να αυξήσει τον καταγματικό κίνδυνο στον αστράγαλο ή τα δάκτυλα)	

θούν τα ζωικά μοντέλα που θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τους δυνητικούς αιτιολογικούς παράγοντες της οστικής ευθραυστότητας στον διαβήτη καθώς και οι κλινικές τους επιπτώσεις.

Οστική Πυκνότητα (BMD)

Διαβήτης τύπου 1. Παιδιά και έφηβοι με διαβήτη τύπου 1 έχουν μειωμένη οστική πυκνότητα (BMD) στο αντιβράχιο^{8,9}, η οποία εμφανίζεται σταθερά με τον χρόνο⁸. Ωστόσο, είναι λιγότερο βέβαιο αν το έλλειμμα αυτό υπάρχει στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Ποικίλα ευρήματα έχουν ανακοινωθεί κυμαινόμενα από μειώσεις οστικής μάζας στο σπογγώδες αλλά όχι στο φλοιώδες¹⁰ έως την απουσία μείωσης όταν η BMD διορθωθεί για το βάρος¹¹. Έχει υποτεθεί ότι το οποιοδήποτε έλλειμμα στην BMD οφείλεται σε αποτυχία ενδοοστεϊκού οστικού σχηματισμού κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης (Πίν. 1).

Σε ενηλίκους με διαβήτη τύπου 1, η BMD της οσφυϊκής μοίρας είναι συνήθως φυσιολογική¹²⁻¹⁵, ενώ η BMD του ισχίου είναι μειωμένη^{4,12-15}. Στις περισσότερες μελέτες δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της BMD και της διάρκειας του διαβήτη ή του γλυκαιμικού ελέγχου^{8,9,11,12,13,16}. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά δεν υπήρξαν ομοιόμορφα^{10,15,16,17}. Μια μελέτη σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, για παράδειγμα, κατέδειξε αυξημένη BMD στην οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ και φυσιολογική BMD στο ισχίο¹⁶. Σε μια άλλη μελέτη στην οποία η BMD στην οσφυϊκή μοίρα βρέθηκε χαμηλή περιλήφθηκε υψηλό ποσοστό ασθενών με αμφιβληστροειδοπάθεια και νευροπάθεια, υποδεικνύοντας ότι η μικροαγγειακή νόσος μπορεί να επηρεάσει την BMD¹⁵. Μια σχέση μεταξύ νευροπάθειας και χαμηλής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου έχει επίσης ανακοινωθεί¹³.

Διαβήτης τύπου 2. Η πλειονότητα των μελετών σε διαβήτη τύπου 2 έχει καταδείξει ότι η BMD είναι φυσιολογική ή αυξημένη στην οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ¹⁸⁻²¹, τον αυχένα του μηριαίου^{4,18,20,21,22} και τη μέση και άπω κερκίδα.²⁰ Τα ευρήματα αυτά παρατηρήθηκαν τόσο σε άνδρες, όσο και σε γυναίκες¹⁸⁻²¹. Όπως αναμένεται, η BMD συσχετίστηκε με τον δείκτη μάζας σώματος¹⁹. Ωστόσο, στις μελέτες που έγινε διόρθωση για τον δείκτη μάζας σώματος, η αυξημένη BMD ήταν ανεξάρτητη από την παχυσαρκία^{18,20,21}.

Μια μελέτη σε πλήρως λειτουργικούς και μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έδειξε μεγαλύτερη BMD στο ισχίο, στον συνολικό σκελετό και την ογκομετρική πυκνότητα της ΣΣ σε

μαύρους και λευκούς άνδρες και γυναίκες σε σύγκριση με τους κατάλληλους μάρτυρες, αν και ένας μικρότερος οστικός όγκος της σπονδυλικής στήλης βρέθηκε στα διαβητικά άτομα με αποτέλεσμα τη μείωση της οστικής αντοχής²³.

Μια διαμήκης μελέτη 12 ετών σε 109 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και 2 κατέγραψε δύο μείζονα ευρήματα²⁴:

Η BMD της κερκίδος ήταν χαμηλότερη από αυτή των φυσιολογικών και στις δύο κατηγορίες κατά την αρχική καταγραφή.

Ο ρυθμός μείωσης στην BMD της κερκίδος με τον χρόνο υπήρξε παρόμοιος με αυτόν των φυσιολογικών ατόμων στον τύπο 1 και μικρότερος από αυτόν των φυσιολογικών στον τύπο 2, με αποτέλεσμα την αναστροφή του αρχικού ελλείμματος.

Οι συγγραφείς διατύπωσαν την άποψη ότι για την αρχική μείωση της BMD ευθύνεται η πλημμελής στράτευση ή λειτουργία των οστεοβλαστών και ότι ο χαμηλός κύκλος οστικής εναλλαγής μείωσε την απώλεια οστού σε μεγαλύτερης ηλικίας διαβητικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Ένας περιορισμός στα ευρήματα αυτά υπήρξε από το ότι η BMD μπορούσε να μετρηθεί μόνο στους επιζώντες που ήταν λίγο περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς του αρχικού πληθυσμού.

Μελέτη με τη χρήση περιφερικής ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ανάλυσης κατέδειξε ένα έλλειμμα φλοιώδους οστού, το οποίο με αυξημένη πορωτικότητα μπορεί να συνεισφέρει στον καταγματικό κίνδυνο σε διαβητικούς τύπου 2, εξηγώντας εν μέρει τη μείωση της οστικής αντοχής, η οποία δεν ανιχνεύεται από την DXA²⁵.

Μια ομάδα ατόμων με διαβήτη τύπου 2, η οποία φαίνεται να βρίσκεται σε κίνδυνο αυξημένης οστικής απώλειας, είναι οι γυναίκες που λαμβάνουν θειαζολιδινεδιόνη. Ωστόσο, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για αποσαφήνιση αυτής της κατηγορίας.

Κλινικές μελέτες συσχέτισης ΣΔ και καταγμάτων ευθραυστότητας

Γενικώς, οι μελέτες που παρουσιάζουν μεταβολές στην ΟΠ και επίπτωση καταγμάτων στον ΣΔ είναι δύσκολο να ερμηνευθούν λόγω της ετερογένειας των χαρακτηριστικών του πληθυσμού που περιλαμβάνουν τη βαρύτητα και διάρκεια της νόσου, την παρουσία ή απουσία επιπλοκών, τα είδη των θεραπευτικών παρεμβάσεων και τις τεχνικές των μετρήσεων των οστικών δεικτών και της οστικής πυκνότητας. Στον ΣΔΤ1 υπάρχουν αντικρουόμενα

δεδομένα μεταξύ των μελετών αναφορικά με την εκτίμηση της ΟΠ. Αυτό οφείλεται στις επιπτώσεις που παρουσιάζουν στα παιδιά και τους εφήβους οι μεταβολές της ήβης, η άσκηση, η διατροφή, η ινσουλινοθεραπεία, οι υπογλυκαιμίες και τα επεισόδια κετοξέωσης στις διαδικασίες της οστικής ανακατασκευής.

Σε δύο μελέτες επί εφήβων που υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για 1-4 έτη, τα άτομα παρουσίασαν μία επίμονα χαμηλή ΟΠ η οποία δεν σχετιζόταν με τον έλεγχο της γλυκόζης^{7,26}. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι στις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκε παλαιότερη τεχνική μετρήσεως της ΟΠ, η μέτρηση με SPA. Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι ο χρόνος διάγνωσης του διαβήτη είναι επίσης σημαντικός στον ΣΔΤ1 καθώς η οστεοπενία μπορεί να είναι παρούσα για κάποιο χρονικό διάστημα, χωρίς να έχει διαπιστωθεί. Σε ενήλικες με ΣΔΤ1, η BMD είναι γενικά χαμηλότερη σε σχέση με τους μάρτυρες στις περισσότερες αλλά όχι σε όλες τις μελέτες και αυτό είναι αληθές σε θέσεις φλοιώδους οστού στην περιφέρεια^{7,27}. Γενικά η BMD είναι χαμηλότερη στον ΣΔΤ1 σε σχέση με τον ΣΔΤ2²⁷⁻³⁰. Οι άνδρες φαίνεται να είναι περισσότερο επιρρεπείς για ανάπτυξη οστεοπενίας και οστεοπόρωσης από τις γυναίκες²⁷.

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση εξέτασε τους ρυθμούς των καταγμάτων και την ασυμφωνία τους με την BMD σε άτομα με ΣΔ. Τόσο στον ΣΔΤ1 όσο και στον ΣΔΤ2, ο κίνδυνος κατάγματος του ισχίου βρέθηκε αυξημένος, αλλά η BMD ήταν αυξημένη στον ΣΔΤ2 και μειωμένη στον ΣΔΤ1²⁸. Τα ασταθή αυτά στοιχεία των μετρήσεων ΟΠ με την ταυτόχρονη παρουσία αυξημένου αριθμού καταγμάτων υποδεικνύει πιθανώς ότι η οστική ποιότητα μπορεί να αποτελεί κριτικό παράγοντα της αιτιολογίας των καταγμάτων στους ασθενείς αυτούς. Τα κατάγματα είναι περισσότερο συχνά στον ΣΔΤ1 σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και εμφανίζονται συχνά στα κάτω άκρα²⁸⁻³¹. Τα κατάγματα αυτά δεν φαίνεται να σχετίζονται με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου των καταγμάτων της προχωρημένης ηλικίας ή της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, τα οποία περιλαμβάνουν τον ΔΜΣ, το κάπνισμα, τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, τη βιταμίνη D και την πρόσληψη πρωτεϊνών. Οι διαβητικοί ασθενείς (κύρια με ΣΔΤ1) που υποβάλλονται σε παγκρεατική και νεφρική μεταμόσχευση ή και άλλων οργάνων, παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση καταγμάτων³².

Φαίνεται συνεπώς να υφίσταται μία σχέση μεταξύ των επιπλοκών του ΣΔ και του κινδύνου κα-

τάγματος^{7,27,29,31}. Αυτό είναι μάλλον αυτονόητο καθώς η παρουσία νευροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας και αγγειοπάθειας μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο πτώσης, να αμβλύνει το άλγος ακόμη και ελαφρών τραυμάτων και να διαταράξει την ποιότητα της οστικής επούλωσης. Πρόσφατα μία πολύ μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη κατέδειξε ότι η παρουσία διαβήτη μεταξύ των ηλικιωμένων οδήγησε σε μία αύξηση των καταγμάτων ισχίου κατά 20% τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες σε σύγκριση με μη διαβητικούς³¹. Περαιτέρω πλην της παρουσίας διαβήτη, άλλοι παράγοντες κινδύνου για κατάγματα ήταν η ηλικία, τα ΑΕΕ, προηγούμενο ΕΜ, διαταραχή οπτικής οξύτητας και νευροπάθεια. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα άτομα που είχαν αυξημένο κίνδυνο ήταν λιγότερο πιθανόν να έχουν υποβληθεί σε μέτρηση ΟΠ³¹.

Κατάγματα

Αν και κάποιες μελέτες δεν διαπίστωσαν κάποια σχέση^{21,33,34}, η πλειονότητα έχει καταδείξει μια αύξηση του κινδύνου κατάγματος σε ασθενείς με διαβήτη³⁵⁻⁵⁰.

Στη μελέτη παρατήρησης WHI (Women's Health Initiative), μια προοπτική μελέτη κοόρτης σε 93.676 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διαβήτη τύπου 2 (n= 5285), διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος κατάγματος μετά επτά χρόνια παρακολούθησης σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς διαβήτη (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος [RR] 1,20, 95% CI 1,11-1,30)⁴⁵.

Μια συστηματική ανασκόπηση και μια μετα-ανάλυση για διαβήτη και κάταγμα κατέδειξαν παρόμοιες αυξήσεις στον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου σε ασθενείς που έπασχαν είτε από διαβήτη τύπου 1 (RRs 6,3 και 6,9, αντίστοιχα) είτε από διαβήτη τύπου 2 (RRs 1,7 και 1,4, αντίστοιχα)^{44,51}. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν επίσης ότι η BMD ήταν αυξημένη στη ΣΣ και το ισχίο στους διαβητικούς τύπου 2, αλλά μειωμένη και στις δύο θέσεις στους διαβητικούς τύπου 1⁴⁴. Ο κίνδυνος κατάγματος ήταν υψηλότερος και η BMD χαμηλότερη στα άτομα με διαβητικές επιπλοκές. Σε πληθυσμιακές μελέτες, παρατηρήθηκε μια συσχέτιση μεταξύ κινδύνου καταγμάτων (κάτω άκρου βραχιονίου, σπονδύλων και ισχίου) και της μακρότερης διάρκειας του διαβήτη, της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, του καταρράκτη, της νευροπάθειας και της ινσουλινοθεραπείας^{42,48}. Σε μια μελέτη, η σχέση μεταξύ αμφιβληστροειδοπάθειας και καταγματικού κινδύνου παρέμεινε σημαντική μετά

προσαρμογή για τον βαθμό οπτικής οξύτητας, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να λειτουργεί ως απεικόνιση σοβαρής διαβητικής μικροαγγειακής νόσου⁴². Ένας αυξημένος κίνδυνος πτώσεων σε ηλικιωμένες γυναίκες με διαβήτη έχει επίσης ανακοινωθεί⁵².

Σε μια αναδρομική μελέτη, μια αυξημένη επίπτωση ποδικών καταγμάτων, κυρίως μεταταρσίων, έχει επίσης περιγραφεί σε διαβητικούς αθλητές³⁹. Τα κατάγματα ήταν περισσότερο συχνά σε άνδρες και συνοδεύονταν με μακρά διάρκεια του διαβήτη. Περαιτέρω, η διαβητική νευροπάθεια έχει συσχετισθεί με οστεοπενία στα οστά της χειρός και των ποδών, κατάγματα μεταταρσίων και επακόλουθο κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπάθειας³⁸.

Η πιθανότητα ο καταγματικός κίνδυνος να συνδέεται με τη διάρκεια της νόσου και την παρουσία χρόνιων επιπλοκών καταδείχθηκε επίσης από αναδρομική πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης σε 82.000 ενήλικες με διαβήτη και άνω των 236.000 μαρτύρων άνευ διαβήτη⁵³. Ο κίνδυνος οστεοπορωτικών καταγμάτων (RR 1,15, 95% CI 1,09-1,22) και καταγμάτων ισχίου (RR 1,40, 95% CI 1,28-1,53) ήταν αυξημένος σε ενήλικους με μακροχρόνιο διαβήτη, ενώ ο καταγματικός κίνδυνος ήταν μειωμένος σε νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη (RRs 0,91, 95% CI 0,86-0,95 και 0,83, 95% CI 0,75-0,92 για οστεοπορωτικά και κατάγματα ισχίου αντίστοιχα).

Ο κίνδυνος κατάγματος μπορεί επίσης να σχετίζεται με τη θεραπεία. Η μελέτη ADOPT (Diabetes Outcome Progression Trial) κατέδειξε υψηλότερο αριθμό καταγμάτων σε γυναίκες με νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν για τέσσερα χρόνια ροσιγλιταζόνη, έναντι μετφορμίνης ή σουλφονουλουρίας.

Συνολικά, τα ανωτέρω δεδομένα καταδεικνύουν ότι η BMD είναι χαμηλότερη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και φυσιολογική ή αυξημένη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο, ο καταγματικός κίνδυνος φαίνεται αυξημένος σε αμφοτέρους τους τύπους διαβήτη, πιθανώς σχετιζόμενος με παράγοντες πέραν της BMD, όπως η διάρκεια του διαβήτη, οι διαβητικές επιπλοκές, η οστική ποιότητα, η θεραπεία και ο κίνδυνος των πτώσεων (Πίν. 1). Η κλινική εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος σε ασθενείς με διαβήτη είναι παρόμοια με αυτήν των μη διαβητικών και περιλαμβάνει τη μέτρηση της BMD και τους κλινικούς παράγοντες κινδύνου. Ένα εργαλείο εκτίμησης καταγματικού κινδύνου, όπως αυτό της Π.Ο.Υ. (FRAX), μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθορίσει τον κίνδυνο κατάγματος για κάποια συγκεκριμένη χρονική περίοδο.

Ωστόσο, για μία δεδομένη BMD του T-score ή του δείκτη FRAX, ο κίνδυνος κατάγματος μπορεί να είναι υψηλότερος σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με διαβήτη σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη^{54,55}. Επί του παρόντος, ο αλγόριθμος FRAX δεν περιλαμβάνει τον διαβήτη ως παράγοντα κινδύνου. Περισσότερη έρευνα απαιτείται με συλλογή νέων πληθυσμιακών ομάδων σε παγκόσμιο επίπεδο πριν ένας παράγοντας κινδύνου μπορέσει να περιληφθεί. Έχει ωστόσο προταθεί, εάν ένας διαβητικός ασθενής βρεθεί λίγο κάτω από τον ουδό θεραπευτικής παρέμβασης⁵⁶, ο κλινικός να συνυπολογίσει την παρουσία της νόσου και να συστησει αγωγή.

Επούλωση καταγμάτων. Επιμήκυνση του χρόνου επούλωσης των καταγμάτων έχει περιγραφεί και στους δύο τύπους του διαβήτη^{57,58}. Αυτό το φαινόμενο παρουσιάστηκε σε ασθενείς σε κατάγματα με μετατόπιση και σε αυτά που αντιμετωπίστηκαν με ανοικτή ανάταξη, ενώ ο χρόνος επούλωσης βρέθηκε φυσιολογικός σε κατάγματα χωρίς παρεκτόπιση. Ο μειωμένος κύκλος οστικής εναλλαγής, όπως ήδη αναφέρθηκε, μπορεί να ευθύνεται για την καθυστέρηση της επούλωσης⁵⁸.

Ο Οστικός Μεταβολισμός στον Σακχαρώδη Διαβήτη

Ιστομορφομετρικές μελέτες των οστών σε διαβήτη τύπου 1 έχουν γενικά¹, αλλά όχι πάντοτε⁵⁹, δείξει μείωση του κύκλου οστικής εναλλαγής και μείωση του οστικού σχηματισμού και, σε μικρότερο βαθμό, της οστικής απορρόφησης. Η μείωση του οστικού σχηματισμού υποδηλώνεται από τις μειωμένες συγκεντρώσεις των επιπέδων της οστεοκαλσίνης στον ορό, ενός δείκτη της οστεοβλαστικής δραστηριότητας^{17,60}. Συγκριτικά, οι δείκτες απορρόφησης (όπως η ανθεκτική στα τρυγικά όξινη φωσφατάση και η υδροξυπρολίνη των ούρων) είναι αυξημένοι σε κάποιους ασθενείς^{17,61}, σχετιζόμενοι ενδεχομένως με τις μεταβολές στη νεφρική λειτουργία⁶¹.

Παρόμοιες μεταβολές έχουν παρατηρηθεί σε διαβητικούς ασθενείς που προχωρούν σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα, ασθενείς με διαβήτη είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αδυναμική οστική νόσο (που περιλαμβάνει τη σχετιζόμενη με την εναπόθεση του αλουμινίου)^{62,63}, ενώ η υπερπαραθυρεοειδική οστική νόσος δεν είναι συχνή, εμφανιζόμενη σε λιγότερο από το 10% των ασθενών^{63,64,65}.

Ο μηχανισμός της μείωσης του κύκλου οστικής εναλλαγής στον διαβήτη τύπου 1 είναι πιθανώς πο-

λυπαραγοντικός. Μελέτες σε ουραιμικούς αρουραίους δείχνουν ότι η έλλειψη ινσουλίνης μπορεί να μειώσει τον κύκλο οστικής εναλλαγής⁶⁶. Ωστόσο, η έλλειψη ινσουλίνης μπορεί να είναι σημαντική σε προωμότερα στάδια, καθώς ο μειωμένος οστικός σχηματισμός μπορεί να καταδειχθεί σε διαβητικούς τύπου 1 πριν την εισβολή κλινικής νεφρικής νόσου^{1,62,64}. Οι αναβολικές δράσεις της ινσουλίνης μεσολαμβάνονται πιθανώς από την οδό του IGF-1, και στον διαβήτη τύπου 1 τα χαμηλά επίπεδα της ινσουλίνης και του ινσουλινομορφου αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) μπορούν να επηρεάσουν την οστεοβλαστική λειτουργία⁶⁷. Αντίθετα, η από την παχυσαρκία προκαλούμενη ινσουλινοαντίσταση στον διαβήτη τύπου 2 οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης και του IGF-1 με πιθανώς αναβολική δράση στα οστά (Πίν. 1).

Η συσσώρευση τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGE) στο κολλαγόνο ως αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας δύναται επίσης να συνεισφέρει στον μειωμένο οστικό σχηματισμό. Χαμηλός κύκλος οστικής εναλλαγής, με μείωση της μη-επιμεταλλωμένης οστικής θεμελίου ουσίας, και η αυξημένη γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου συνεισφέρουν επίσης στην αυξημένη ευθραυστότητα του διαβητικού οστού^{1,24}.

Η αύξηση της ευθραυστότητας των οστών δεν είναι δυνατόν να προδικαστεί από τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας⁶⁸.

Ένα άλλος παράγων που μπορεί να επηρεάσει τον οστικό μεταβολισμό στον διαβήτη είναι η υπερασβεστιουρία^{59,69}. Ο μηχανισμός με τον οποίο αυτή προκαλείται δεν είναι εμφανής αλλά μπορεί να εξασθενήσει με την ινσουλίνη⁶⁹. Τόσο η απώλεια του μεταλλικού οστού, όσο και ο λειτουργικός υποπαραθυρεοειδισμός μπορεί να παίζουν επικουρικό ρόλο^{59,70}.

Δυνητικοί μηχανισμοί πρόκλησης οστικών μεταβολών στον διαβήτη

Ο άξονας ινσουλίνης – IGF-1 οστών

Είναι καλώς γνωστό ότι η παρουσία ινσουλίνης είναι ουσιώδης για τη λειτουργία των οστεοβλαστών, καθώς και για τη χονδρογένεση και τη σύνθεση του κολλαγόνου⁷¹. Ζωικά μοντέλα επιβεβαιώνουν την αναβολική δράση της ινσουλίνης στα οστά. Σε αρουραίους που κατέστησαν διαβητικοί με στρεπτοζοτοκίνη (προσομοιάζοντας μοντέλο ΣΔΤ1 με μείωση κυκλοφορούσας ινσουλίνης) υπάρχει μειωμένος κύκλος οστικής εναλλαγής, που

βεβαιώνεται με μειωμένα επίπεδα οστεοκαλσίνης ορού, μειωμένο αριθμό οστεοβλαστών, μείωση θεμελίου ουσίας και μειωμένους ρυθμούς εναπόθεσης. Στην οστική ιστομορφομετρία διαπιστώνεται η εμφανής μείωση του αριθμού των οστεοβλαστών^{5,7}. Επιπρόσθετα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η αναβολική δράση της ινσουλίνης στον σκελετό μεσολαμβάνεται από την οδό του IGF-1. Η ινσουλίνη αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου της IGFBP-1 στο ήπαρ και σε καλλιέργεια ανθρώπινων οστεοβλαστών. Συνεπώς σε συνθήκες υποϊνσουλιναϊμίας ή ινσουλινοπενίας (ΣΔΤ1) ή ινσουλινοαντοχής (ΣΔΤ2), η τοπική οστική IGFBP-1 μπορεί να αυξηθεί προκαλώντας μειωμένη διαθεσιμότητα του IGF-1 να διεγείρει τον οστικό σχηματισμό⁷².

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που καταδεικνύουν τη σημασία της οδού του IGF-1 στον σκελετό. Ποντικοί με απουσία υποστρωμάτων του ινσουλινοκικού υποδοχέα παρουσιάζουν χαμηλό κύκλο οστικής εναλλαγής και διαταραχή της λειτουργίας των οστεοβλαστών⁷³ που οφείλεται πιθανώς σε προβληματική σηματοδότηση ινσουλίνης και IGF-1. Στο αναγνωρισμένο μοντέλο του διαβητικού ποντικού από στρεπτοζοτοκίνη, υπάρχει μειωμένη έκφραση του IGF-1, των υποδοχέων του IGF-1 και της ινσουλίνης με μειωμένη οστική ανάπτυξη. Είναι ενδιαφέρον επίσης το γεγονός ότι ο ινσουλινοευαίσθητος γλυκοζομεταφορέας-4 (GLUT4) ενέχεται στην πρόωμη οστική ανάπτυξη τόσο στα διαβητικά ποντίκια όσο και στους μάρτυρες, ωστόσο, ρυθμίζεται από τον υποδοχέα του IGF-1 και όχι από τον υποδοχέα της ινσουλίνης⁷⁴. Το περίεργο είναι ότι η δράση του IGF-1 φαίνεται να είναι διαφορετική στο σπογγώδες από ό,τι στο φλοιώδες οστόν, γεγονός που αποδίδεται σε διαφορές στην τοπική έκφραση ή τα κυκλοφορούντα επίπεδα. Όταν ο IGF-1 υπερεκφράζεται στους οστεοβλάστες, τα μηριαία οστά διαγονιδιακών ποντικών είναι μακρύτερα και πλατύτερα, με σαφώς μεγαλύτερη επιφάνεια διατομής, γεγονός που προδικάζει θεωρητικά μεγαλύτερη οστική αντοχή. Το δοκιδώδες οστόν δεν επηρεάζεται⁷⁵. Όταν τα συστηματικά επίπεδα του IGF-1 είναι χαμηλότερα, το δοκιδώδες οστόν επηρεάζεται περισσότερο από το φλοιώδες⁷⁶. Η σχέση αυτή μεταξύ χαμηλών επιπέδων IGF-1 και διαταραγμένης οστεοβλαστικής λειτουργίας συναντάται κλινικά σε ασθενείς με ΣΔΤ1 και οστεοπενία χαμηλού κύκλου οστικής εναλλαγής. Η σημασία της ινσουλινοθεραπείας στην οστική υγεία ασθενών με ΣΔΤ1 καταδεικνύεται σε μελέτη στην οποία φαίνεται ότι η οστική μάζα διατηρείται και οι δείκτες

απορρόφησης παραμένουν χαμηλοί μετά επτά χρόνια εντατικής ινσουλινοθεραπείας.

Η μακροχρόνια επίπτωση των καταγμάτων στον μικρό αριθμό των ασθενών της μελέτης αυτής είναι άγνωστη⁷⁷. Ο κριτικός ρόλος της ινσουλίνης σε διαβητικούς τύπου 1 έχει δείχθει σε αρκετές κλινικές μελέτες στις οποίες μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές σχετίζονται με μακροχρόνια κακό γλυκαιμικό έλεγχο. Είναι ενδιαφέρον ότι στον ΣΔΤ2 ο υποδοχέας ινσουλίνης (IR) δεν φαίνεται να είναι αναγκαίος για τη διατήρηση της ΟΠ όπως κατεδείχθη σε μοντέλα knockout για τον IR τα οποία παρουσιάζουν φυσιολογική ΟΠ. Ωστόσο, η οστική ποιότητα είναι προβληματική. Ο υποδοχέας του IGF-1R φαίνεται να είναι ο κύριος παράγων, πιθανώς αντιρροπώντας την έλλειψη του IR⁷⁸. Από την άλλη πλευρά, τα κυκλοφορούντα επίπεδα του IGF-1 δεν είναι ομοιόμορφα μειωμένα σε ασθενείς με ΣΔΤ2.

Στην περίπτωση του ΣΔΤ2 έχουν ενοχοποιηθεί και άλλοι δυνητικοί παράγοντες στους οποίους περιλαμβάνονται η γλυκοτοξικότητα και η δράση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) και οι υποδοχείς τους (RAGE) οι οποίοι μπορούν να παρεμβαίνουν στην ποιότητα του κολλαγόνου και τελικά στην οστική ποιότητα⁷⁹.

Μεταγραφικοί παράγοντες PPAR

Η κατάσταση περιπλέκεται εάν εξετασθεί και ο ρόλος των PPARα, γ και δ αγωνιστών στην ισορροπία διαφοροποίησης μεταξύ οστεοβλαστών και λιποκυττάρων. Υπάρχουν πρόσφατα στοιχεία τα οποία δείχνουν ότι η κλινική χρήση των PPARγ αγωνιστών συνοδεύεται από αύξηση των περιφερικών καταγμάτων. Αυτό καταδείχθηκε πρόσφατα ως καταληκτικό σημείο στη μελέτη της ροσιγλιταζόνης⁸⁰ (ADOPT) στην οποία οι ρυθμοί των καταγμάτων στις γυναίκες ήταν σημαντικά αυξημένοι σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι μηχανισμοί πρόκλησης του φαινομένου αυτού έχουν μελετηθεί σε ζωικά μοντέλα και υπάρχουν ενδιαφέροντα ευρήματα. Τόσο σε ζωικές όσο και σε ανθρώπιες μελέτες έχει βρεθεί ότι οι θειαζολιδινοδιόνες (TZDs) προάγουν τη λιπογένεση με ενεργοποίηση του πυρηνικού υποδοχέα PPARγ με επαγωγή της έκφρασης των σχετικών γονιδίων⁸¹. Στον μυελό των οστών οι TZDs μπορούν να προκαλέσουν λιπογένεση, εκτρέποντας τα βλαστικά κύτταρα του μυελού στη λιπογενετική οδό⁸². Σε μία μελέτη οι TZDs προκάλεσαν τη γένεση λιποκυττάρων σε καλλιέργει-

ες μυελού των οστών ποντικών *in vitro*, και ανέστειλαν την οστεοκλαστογένεση ενώ δεν μετέβαλαν την οστεοβλαστογένεση⁸³. Είναι επίσης γνωστό ότι οι TZDs επηρεάζουν τους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες άμεσα σε συστήματα καλλιέργειών⁸². *In vivo* μελέτες από τον Soroceanu et al. κατέδειξαν ότι οι TZDs χορηγούμενες σε ποντικούς προκάλεσαν αναστολή της ανάπτυξης των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων. Οι TZDs μείωσαν επίσης την BMD και τον όγκο του σπογγώδους οστού χωρίς σημαντική μεταβολή στη διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης⁸⁴. Συνεπώς υπάρχουν ασυμφωνίες μεταξύ των μελετών αναφορικά με τις δράσεις των TZDs σε οστεοκλάστες και οστεοβλάστες. Οι TZDs μπορούν επίσης να επηρεάσουν το σύστημα του IGF. Χρησιμοποιώντας μία οστεομυελική κυτταρική σειρά βλαστοκυττάρων ο Lecka-Czernik et al. κατέδειξε ότι η ροσιγλιταζόνη μείωσε την έκφραση των IGF-1, IGF-2, IGFBP-4 και IGF-1R⁸⁵. Σε ζωικές και ανθρώπιες μελέτες αγωγή με ροσιγλιταζόνη για 7-8 εβδομάδες προκάλεσε μείωση των επιπέδων του IGF-1. Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να αναστείλει τόσο την ηπατική όσο και την οστική παραγωγή του IGF-1, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την οστική παραγωγή. Με βάση τα πειραματικά αυτά δεδομένα τα οποία καταδεικνύουν τις ανεπιθύμητες δράσεις των TZDs στην οστική ομοιόσταση, το εύρημα του αυξημένου αριθμού καταγμάτων σε γυναίκες που έλαβαν TZDs στη μελέτη ADOPT είναι ευλογοφανές. Το αποτέλεσμα της απόσυρσης των οιστρογόνων μπορεί να συμμετείχε, καθώς είναι γνωστό ότι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπάρχει εκτροπή των κυττάρων του μυελού προς αυξημένη λιπογένεση⁸⁶. Ωστόσο, η εμμηνόπαυση δεν φαίνεται να ήταν σημαντικός παράγων στη μελέτη ADOPT⁸⁰. Πιο ενδιαφέρον ήταν μάλλον το γεγονός της απουσίας σημαντικού αποτελέσματος των TZDs στους άνδρες. Ωστόσο, οι άνδρες είναι γενικά περισσότερο προστατευμένοι από την οστεοπόρωση και τα κατάγματα. Φαίνεται πιθανό ότι ο αυξημένος ρυθμός καταγμάτων στην ADOPT είχε περισσότερο σχέση με την οστική ποιότητα, καθώς η BMD είναι συνήθως φυσιολογική ή αυξημένη στον ΣΔΤ2.

Άλλοι πιθανοί παράγοντες

Τροφικοί παράγοντες όπως η δυσαπορρόφηση ασβεστίου, η υπερασβεστιουρία και η έλλειψη βιταμίνης D έχουν επίσης περιγραφεί στον ΣΔ⁸⁷. Οι μεταβολές αυτές συνήθως αντιστρέφονται με τη χο-

ρήγηση ινσουλίνης. Υποδοχείς της βιταμίνης D εντοπίζονται στα κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων και η έλλειψή της συνοδεύεται από διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης. Σε ποντικούς NOD η χορήγηση βιταμίνης D μειώνει την ινσουλινίτιδα προφανώς λόγω του ανοσοτροποποιητικού ρόλου της βιταμίνης D⁸⁸. Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας με προβληματικό μεταβολισμό της βιταμίνης D και αύξηση της PTH αποτελούν επιπρόσθετους προδιαθετικούς παράγοντες μειωμένης οστικής ποιότητας και καταγμάτων. Γενικά, η βιταμίνη D φαίνεται να διαδραματίζει μεγαλύτερο ρόλο στην οστική ομοιοστάση στον ΣΔΤ1 σε σύγκριση με αυτόν του ΣΔΤ2. Σε κάποιες κλινικές μελέτες στον ΣΔΤ2, η κατάσταση της βιταμίνης D και του ασβεστίου δεν βρέθηκε καθοριστική του κινδύνου κατάγματος⁷.

Μια άλλη συνέπεια του ΣΔ είναι η πρόσφατη αναφορά της οστεονέκρωσης της κάτω γνάθου (ONJ) σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά⁸⁹. Η αιτιολογία δεν είναι γνωστή επί του παρόντος. Σε πρόσφατη δημοσίευση στην οποία χρησιμοποιήθηκαν γενετικά τροποποιημένα ποντίκια τονίζεται ο ρόλος της οστεοκαλσίνης, μιας μη κολλαγονικής πρωτεΐνης των οστεοβλαστών στην έκκριση και τη ρύθμιση της ινσουλίνης, καθώς και στον συνολικό ενεργειακό μεταβολισμό. Αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη δεσμού μεταξύ του σκελετού και της ενεργειακής ρύθμισης⁹⁰.

Ο ρόλος της λεπτίνης (ορμόνης προερχόμενης από τα λιποκύτταρα) πρέπει να θεωρείται πιθανός λόγω της σχέσης της με τον IGF-I. Ο ρόλος της ωστόσο στα οστά είναι πολύπλοκος και μη επαρκώς κατανοημένος. Λεπτίνη προστιθέμενη σε οστεοβλάστες προκαλεί αύξηση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησής τους και αυξάνει το mRNA της OPG και της IL6⁹¹. In vivo μελέτες σε ποντικούς με έλλειψη ή χαμηλά επίπεδα λεπτίνης (η οποία θεωρείται ότι δρα μέσω του συμπαθητικού συστήματος με αφετηρία τον υποθάλαμο) παρουσιάζουν απώλεια φλοιώδους οστού. Αντίθετα, το δοκιδωδες οστού στους ποντικούς αυτούς αυξάνει με την έλλειψη λεπτίνης⁹². Το γιατί συμβαίνει αυτό είναι άγνωστο. Σε ασθενείς με πολύ χαμηλά επίπεδα λεπτίνης (π.χ., στη νευρογενή ανορεξία), όλος ο σκελετός παρουσιάζει χαμηλή BMD¹⁰³. Η δράση της λεπτίνης στα οστά μπορεί να μεσολαβείται από το σηματοδοτικό μονοπάτι του IGF-1⁹³.

Η αμυλίνη είναι ένα άλλο πεπτίδιο που συνεκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος τα οποία απουσιάζουν στον ΣΔΤ1. Σε προκλητό ΣΔΤ1

σε αρουραίους, αγωγή με αμυλίνη αναστρέφει τα ελλείμματα που προκαλεί η έλλειψη ινσουλίνης. Διατηρείται η οστική μάζα, μειώνονται οι δείκτες οστικής απορρόφησης και αυξάνονται οι δείκτες οστικής παραγωγής⁹⁴. Περαιτέρω στοιχεία της σημασίας της αμυλίνης στη σκελετική ομοιοστάση αποτελούν τα ευρήματα οστεοπενίας σε μοντέλα ποντικών με ανεπάρκεια αμυλίνης.

Τέλος, άλλες ορμόνες του ΓΕΣ³⁰ που έχει δεχθεί ότι επηρεάζουν τα οστά είναι το πολυπεπίδιο που προσομοιάζει με το γλουκαγόνο-2 (GLP-2) και το γλυκοξοεξαρωτόμενο ινσουλινοτρόπο πολυπεπίδιο (GIP). Ο ρόλος του GIP στον ΣΔ είναι γνωστός διότι αποτελεί την κύρια ινκρετίνη, αλλά ο ρόλος του στα οστά βρίσκεται υπό διερεύνηση.

Ο παράγων «παχυσαρκία»

Έχει από παλιά υποθεθεί ότι η παχυσαρκία / υψηλή ΟΠ προστατεύει από το κατάγμα τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, σε πολλές μελέτες σε ασθενείς με ΣΔΤ2 ο αυξημένος ρυθμός οστικής απώλειας και ο κίνδυνος κατάγματος βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι από το σωματικό βάρος^{95,96}. Δύο χρήσιμα ζωικά μοντέλα για τη διαλεύκανση αυτού του ερωτήματος είναι ο διαβητικός και παχύσαρκος αρουραίος Zucker (ZDF) ο οποίος αναπτύσσει οστεοπενία⁹⁷ και ο διαβητικός αρουραίος Cohen, ο οποίος δεν είναι παχύσαρκος και μη ινσουλινεξαρτώμενος. Το τελευταίο αυτό ζωικό μοντέλο έδειξε ότι η οστική απώλεια προηγείται της μικροαγγειοπάθειας⁹⁸. Ο ποντικός (MKR) με ΣΔΤ2 έχει επίσης αναπτυχθεί για διαχωρισμό του ρόλου της παχυσαρκίας από τα δρώντα σε οστικό επίπεδο⁹⁹. Ο ποντικός MKR παρουσιάζει αυξημένη οστική ευθραυστότητα και μειωμένη πυκνότητα σπογγώδους οστού¹⁰⁰.

Αναπάντητα ερωτήματα και μελλοντικές κατευθύνσεις

Από ερευνητική σκοπιά θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθεί η επίπτωση της υπεργλυκαιμίας και της ινσουλिनoαντοχής ή ινσουλινoπενίας σε κυτταρικό επίπεδο οστικού μεταβολισμού. Μια καλύτερη κατανόηση της δράσης της ινσουλίνης στα οστικά κύτταρα και τα μεταβολικά τους σήματα (Wnt/β-κατενίνη και οι οδοί RANKL/OPG) μπορεί να βοηθήσει στην ανεύρεση νέων φαρμακολογικών παρεμβάσεων. Κατάλληλα ζωικά μοντέλα θα χρειαστούν για τον σκοπό αυτό. Ο ρόλος των νευρογενών επιδράσεων από πεπτίδια του τύπου της γρελίνης, της λεπτίνης

και του GLP-2 στην οστική ομοιοστάση του ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2 πρέπει επίσης να μελετηθεί.

Από κλινική σκοπιά θα είναι σημαντικό να αντιμετωπισθεί η επιδημία της παχυσαρκίας που προδιαθέτει σε ανάπτυξη του ΣΔΤ2 και της οστεοπόρωσης. Οι διάφοροι συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου που συνοδεύουν τον ΣΔ όπως η καρδιαγγειακή νόσος, η παχυσαρκία, η υπέρταση, η νεφρική βλάβη και η νευροπάθεια πρέπει να θεωρούνται ως δυνητικοί παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση. Ίσως οι παράγοντες αυτοί πρέπει να κατευθύνουν τη σωστή επιλογή του T-score που θα θεωρείται ουδός πιθανού κατάγματος.

Λόγω της σημασίας του παράγοντα της οστικής ποιότητας, νέες εμβιομηχανικές και απεικονιστικές τεχνικές που θα εκτιμούν την οστική ποιότητα είναι αναγκαίες. Τελικά οι γιατροί θα πρέπει να επιλέγουν την απαιτούμενη αγωγή με βάση την υποκείμενη παθοφυσιολογία. Λόγω του χαμηλού κύκλου οστικής εναλλαγής στον ΣΔΤ1 με μείωση της οστεοβλαστικής λειτουργίας, η χρήση αναβολικών παραγόντων φαίνεται περισσότερο λογική επιλογή. Τα ισχυρά διφωσφονικά έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στην αντιμετώπιση της από τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούμενης οστεοπόρωσης (η οποία είναι ουσιαστικά διαταραχή της λειτουργίας των οστεοβλαστών) και μπορούν να αποτελούν επιλογή και στον ΣΔ. Ωστόσο, προσοχή απαιτείται με τους παράγοντες αυτούς στον διαβήτη στον οποίο η νεφρική δυσλειτουργία και η καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης είναι συχνά φαινόμενα. Παράλληλα τα πιθανά ελλείμματα σε βιταμίνη D πρέπει να αποκαθίστανται.

Διάχυτη ιδιοπαθής σκελετική υπερόστωση (DISH)

Η DISH είναι μια κοινή εκφυλιστική ενθεσπάθεια που επηρεάζει τόσο τον αξονικό όσο και τον περιφερικό σκελετό και εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε διαβητικούς. Η αιτιολογία της DISH δεν είναι γνωστή. Η πιθανή συσχέτισή της με τον διαβήτη και την παχυσαρκία και η εμφάνισή της σε ασθενείς με ακρομεγαλία έχουν οδηγήσει στην εκτίμηση του παθογενετικού ρόλου της ινσουλίνης, του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα και της αυξητικής ορμόνης. Παρά τη συσσώρευση πληροφοριών για την οστική ευθραυστότητα στον ΣΔ, τα ερωτήματα παραμένουν περισσότερο από τις απαντήσεις. Ίσως η περισσότερο προκλητική ερώτηση συνεχίζει να αφορά το γιατί ασθενείς με

ΣΔ έχουν ροπή προς κατάγματα του περιφερικού σκελετού και σε ασυνήθιστες μάλιστα θέσεις.

Πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης

Επί του παρόντος, υπάρχουν λίγες μελέτες που σχεδιάστηκαν με σκοπό την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης σε άτομα με διαβήτη. Σε μία ανάλυση υποομάδων μιας μεγαλύτερης μελέτης, της FIT, μετά τρία χρόνια αγωγής με αλενδρονάτη παρατηρήθηκαν παρόμοιες βελτιώσεις της οστικής πυκνότητας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ή χωρίς ΣΔ (n= 297)¹⁰¹. Μια μεγάλη δανική μελέτη κοόρτης έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στα αποτελέσματα θεραπείας με διφωσφονικά ή ραλοξιφαίνη στη μείωση των καταγμάτων μεταξύ γυναικών και ανδρών με τύπου 1 και τύπου 2 διαβήτη και γυναικών και ανδρών άνευ διαβήτου που έλαβαν τις θεραπείες αυτές¹⁰². Δεν υπήρξε στην κοόρτη σημαντικός αριθμός ατόμων σε αγωγή με ρανελικό στρόντιο ώστε να αναλυθεί. Οι γενικές συστάσεις αναφορικά με τον τρόπο ζωής, την άσκηση, το ασβέστιο και τα συμπληρώματα με βιταμίνη D εφαρμόζονται με τον ίδιο τρόπο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες με διαβήτη^{103,104}. Εν απουσία μελετών ειδικά σχεδιασμένων με στόχο την οστεοπόρωση σε άτομα με διαβήτη, ακολουθούνται οι γενικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Συμπεράσματα

Ο ΣΔΤ1 είναι νόσος με οξεία εισβολή και έναρξη κατά την παιδική ή εφηβική ηλικία και με επιπλοκές που εμφανίζονται πολλά χρόνια αργότερα. Ωστόσο, μεταβολές στην BMD μπορεί να εμφανισθούν στη διάρκεια της εφηβείας, σε έναν χρόνο όπου τα επίπεδα του IGF-1 είναι μειωμένα σε ΣΔΤ1, και αυτό μπορεί να επηρεάσει τη μεταγενέστερη οστική ποιότητα μέσω διαταραχών της αναβολικής λειτουργίας των οστεοβλαστών. Αντίθετα, ο ΣΔΤ2 εμφανίζεται συνήθως προοδευτικά σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα (αν και αυτό σταδιακά μεταβάλλεται λόγω της επιδημίας της παχυσαρκίας). Η κατάσταση περιπλέκεται περαιτέρω από τη σχέση του ΣΔΤ2 με άλλες μεταβολικές διαταραχές όπως η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και η αύξηση του ενδοκοιλιακού λίπους. Ωστόσο δεν είναι βέβαιο αν αυτοί οι παράγοντες συνδέονται με αυξημένο αριθμό καταγμάτων.

Ασθενείς με διαβήτη τυπικά εμφανίζουν χαμηλό κύκλο οστικής εναλλαγής με ελάττωση του οστικού σχηματισμού και, σε μικρότερο βαθμό, της οστικής

απορρόφησης. Ο μηχανισμός του μειωμένου κύκλου οστικής εναλλαγής είναι πιθανώς πολυπαραγοντικός.

Στον διαβήτη τύπου 1, χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης και IGF-1 μπορεί να διαταράξουν τον οστεοβλαστικό σχηματισμό. Τόσο στον διαβήτη τύπου 1 όσο και στον διαβήτη τύπου 2, η συσσώρευση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGE) στο κολλαγόνο ως αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας μπορεί επίσης να συνεισφέρει στη μείωση του οστικού σχηματισμού (Πίν. 1).

Η BMD μετρούμενη με DXA είναι χαμηλότερη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και φυσιολογική ή αυξημένη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, αν και η πορωτικότητα του φλοιού μπορεί να είναι αυξημένη. Ο κίνδυνος κατάγματος είναι αυξημένος σε αμφότερες τις ομάδες, σχετιζόμενος πιθανώς με παράγοντες πέραν της BMD, όπως η διάρκεια του διαβήτη, οι διαβητικές επιπλοκές, η οστική ποιότητα, η θεραπεία και ο κίνδυνος των πτώσεων (Πίν. 1).

Εν απουσία μελετών με στόχο την οστεοπόρωση σε άτομα με διαβήτη, οι θεραπευτικές οδηγίες ακολουθούν τις αναφερόμενες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες. Όπως στην περίπτωση πολλών νέων αναδυομένων κλινικών οντοτήτων, τα ερωτήματα είναι περισσότερα από τις απαντήσεις. Είναι εμφανές ότι απαιτούνται στρατηγικές πρόληψης που θα οδηγήσουν στη μείωση των επιπτώσεων του διπλού αυτού κινδύνου.

Abstract

Tziomaki M, Yovos JG. Diabetes mellitus and Osteoporosis. Hellenic Diabetol Chron 2014; 2: 98-110.

It is well known that the metabolic abnormalities of diabetes mellitus negatively affect bone metabolism, bone structure and bone density, the underlying mechanisms, however, are far from being fully elucidated.

In clinical studies diabetes type 1 and type 2 have been associated with increased fracture risk independent of the level of bone mineral density. However, the degree of bone loss differs between diabetes type 1 and 2. The underlying mechanisms include impairment of insulin/IGF-1 axis in bone, and PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) transcription factors together with environmental parameters, such as diet and obesity. In in vivo studies, mice that lack insulin receptor substrates exhibit impaired function of osteoblasts and low bone turnover, which reflects the important role of insulin and IGF-1 signaling in bone cells. Nevertheless, due to lack of data for treatment of osteoporosis in this particular group of patients, instructions for therapeutic approaches follow recommendations for the general population.

Βιβλιογραφία

1. Pedrazzoni M, Ciotti G, Pioli G, et al. Osteocalcin levels in diabetic subjects. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 331-6.
2. McNair P. Bone mineral metabolism in human type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1988; 35: 109-21.
3. Bouillon R. Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 155-60.
4. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Rönnemaa T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1196-200.
5. Olmos JM, Perez-Castrillon JL, Garcia MT, et al. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type 1 diabetes mellitus. *Bone Miner* 1994; 26: 1-8.
6. Selby PL, Shearing PA, Marshall SM. Hydroxyproline excretion is increased in diabetes mellitus and related to the presence of microalbuminuria. *Diabet Med* 1995; 12: 240-3.
7. Andress DL, Kopp JB, Maloney NA, et al. Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 1987; 316: 292-6.
8. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, et al. Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int* 1993; 44: 159-64.
9. Vincenti F, Arnaud SB, Recker R, et al. Parathyroid and bone response of the diabetic patient to uremia. *Kidney Int* 1984; 25: 677-82.
10. Vincenti F, Hattner R, Amend WJ Jr, et al. Decreased secondary hyperparathyroidism in diabetic patients receiving hemodialysis. *JAMA* 1981; 245: 930-3.
11. Jara A, Bover J, Felsenfeld AJ. Development of secondary hyperparathyroidism and bone disease in diabetic rats with renal failure. *Kidney Int* 1995; 47: 1746-51.
12. Epstein S, Leroith D. Diabetes and fragility fractures – a burgeoning epidemic? *Bone* 2008; 43: 3-6.
13. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, et al. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 775-82.
14. Verhaeghe J, Suiker AM, Einhorn TA, et al. Brittle bones in spontaneously diabetic female rats cannot be predicted by bone mineral measurements: studies in diabetic and ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1657-67.
15. Raskin P, Stevenson MR, Barilla DE, Pak CY. The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978; 9: 329-35.
16. Thalassinou NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, et al. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med* 1993; 10: 341-4.
17. Hui SL, Epstein S, Johnston CC Jr. A prospective study of bone mass in patients with type I diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 74-80.
18. Weber G, Beccaria L, de'Angelis M, et al. Bone mass in young patients with type I diabetes. *Bone Miner* 1990; 8: 23-30.
19. Lettgen B, Hauffa B, Möhlmann C, et al. Bone mineral density in children and adolescents with juvenile diabetes: selective measurement of bone mineral density of trabecular and cortical bone using peripheral quantitative computed tomography. *Horm Res* 1995; 43: 173-5.

20. Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, et al. Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1992; 120: 541-5.
21. Compston JE, Smith EM, Matthews C, Schofield P. Whole body composition and regional bone mass in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 289-93.
22. Forst T, Pfitzner A, Kann P, et al. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1995; 12: 874-9.
23. Mastrandrea LD, Wactawski-Wende J, Donahue RP, et al. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care* 2008; 31: 1729-35.
24. Kayath MJ, Dib SA, Vieira JG. Prevalence and magnitude of osteopenia associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1994; 8: 97-104.
25. Gallacher SJ, Fenner JA, Fisher BM, et al. An evaluation of bone density and turnover in premenopausal women with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993; 10: 129-33.
26. Rishaug U, Birkerland KI, Falch JA, et al. Bone mass in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 257-62.
27. Wakasugi M, Wakao R, Tawata, et al. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993; 14: 29-33.
28. Barrett-Connor E, Holbrook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1992; 268: 3333-7.
29. van Daele PL, Stolk RP, Burger H, et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 1995; 122: 409-14.
30. Melton LJ 3rd, Riggs BL, Leibson CL, et al. A bone structural basis for fracture risk in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4804-9.
31. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1084-91.
32. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5045-55.
33. Heath H 3rd, Melton LJ 3rd, Chu CP. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Engl J Med* 1980; 303: 567-70.
34. Dobnig H, Pischwanger-Solkner JC, Roth M, et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3355-63.
35. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, et al. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med* 1981; 95: 28-31.
36. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1203-11.
37. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, et al. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 477-89.
38. Cundy TF, Edmonds ME, Watkins PJ. Osteopenia and metatarsal fractures in diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1985; 2: 461-4.
39. Wolf SK. Diabetes mellitus and predisposition to athletic pedal fracture. *J Foot Ankle Surg* 1998; 37: 16-22.
40. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2-8.
41. 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: 1192-7.
42. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, et al. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1198-203.
43. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48: 1292-9.
44. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 427-44.
45. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3404-10.
46. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, AGING, AND BODY COMPOSITION STUDY. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1612-7.
47. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2007; 30: 835-41.
48. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1334-42.
49. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 702-9.
50. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2009; 84: 45-55.
51. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166:495-505.
52. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1749-54.
53. Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, et al. Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. *Bone* 2007; 40: 1595-601.

54. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305: 2184-92.
55. Giangregorio LM, Laslia WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 301-8.
56. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, et al. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2231-7.
57. Cozen L. Does diabetes delay fracture healing? *Clin Orthop Relat Res* 1972; 82: 134-40.
58. Loden RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1988; 232: 210-6.
59. Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC, et al. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1547-53.
60. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* 2011; 88: 209-14.
61. Lunt H. Women and diabetes. *Diabet Med* 1996; 13: 1009-16.
62. Räkel A, Sheehy O, Rahme E, LeLorier J. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34: 193-205.
63. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36.
64. *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030.* *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
65. Goodman WG, Hori MT. Diminished bone formation in experimental diabetes. Relationship to osteoid maturation and mineralization. *Diabetes* 1984; 33: 825-31.
66. 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: 1314-20.
67. Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 53: 261-8.
68. Gunczler P, Lanes R, Paz-Martinez V, Martins R, Esaa S, Colmenares V, et al. Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus followed longitudinally. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 413-9.
69. 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; 5: 295-303.
70. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 427-44.
71. 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; 7: 1192-7.
72. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1317-28.
73. Rakel A, Sheehy O, Rahme E, et al. Does diabetes increase the risk for fractures after solid organ transplantation? A nested case-control study. *J Bone Miner Res* 2007; 22(12): 1878-84.
74. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, et al. The risk of hip fractures in older individuals diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2007; 30: 835-84.
75. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, et al. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses Health Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1573-8.
76. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, et al. Health ABC study. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. *J Bone Miner Res* 2005; 4: 596-603.
77. Tirabassi RS, Flanagan JF, Wu T, et al. The BBZDR/Wor rat model for investigating the complications of type 2. *Diabetes* 2005; 54: 2727-33.
78. Amir G, Rosesmann E, Sherman Y, et al. Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy. *Lab Invest* 2002; 82: 1399-405.
79. Fernandez AM, Kim JK, Yakar S, et al. Functional inactivation of the IGF-I and insulin receptors in skeletal muscle causes type 2 diabetes. *Genes Dev* 2001; 15: 1926-34.
80. Fritton JC, Berman D, Inagaki K, et al. Slender long bone in a skeletal-muscle specific IGF-1/Insulin receptor defective mouse. San Diego, CA: The Orthopaedic Research Society 2007; Abstract number: 1331.
81. Phornphutkul C, Wu KY, Gruppuso PA. The role of insulin in chondrogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 249: 107-15.
82. Conover CA, Lee PD, Riggs BL, Powell DR. Insulin-like growth factor-binding protein-1 expression in cultured human bone cells: regulation by insulin and glucocorticoid. *Endocrinology* 1996; 137: 3295-301.
83. Akune T, Ogata N, Hoshi K, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, et al. Insulin receptor substrate-2 maintains predominance of anabolic function over catabolic function of osteoblasts. *J Cell Biol* 2002; 159: 147-56.
84. Maor G, Karnieli E. The insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) is involved in early bone growth in control and diabetic mice, but is regulated through the insulin-like growth factor I receptor. *Endocrinology* 1999; 140: 1841-51.
85. Jiang J, Lichtler AC, Gronowicz GA, et al. Transgenic mice with osteoblast-targeted insulin-like growth factor-I show increased bone remodeling. *Bone* 2006; 39: 494-504.
86. Bouxsein ML, Rosen CJ, Turner CH, et al. Generation of a new congenic mouse strain to test the relationships among serum insulin-like growth factor I, bone mineral density, and skeletal morphology in vivo. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 570-9.
87. Campos Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 455-9.
88. Irwin R, Lin HV, Motyl KJ, McCabe LR. Normal bone density obtained in the absence of insulin receptor expression in bone. *Endocrinology* 2006; 147: 5760-7.

89. Miyata T, Notoya K, Yoshida K, Horie K, Maeda K, Kurokawa K, et al. Advanced glycation end products enhance osteoclast-induced bone resorption in cultured mouse unfractionated bone cells and in rats implanted subcutaneously with devitalized bone particles. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 260-70.
90. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. ADOPT study Group. Glycemic durability of resiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
91. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell* 1999; 4: 611-7.
92. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, Swain FL, Suva LJ, Lecka-Czernik B. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology* 2007; 86: 2669-80.
93. Okazaki R, Toriumi M, Fukumoto S, et al. Thiazolidinediones inhibit osteoclast-like cell formation and bone resorption in vitro. *Endocrinology* 1999; 140: 5060-5.
94. Soroceanu MA, Miao D, Bai XY, Su H, Goltzman D, Karaplis AC. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. *J Endocrinol* 2004; 83: 203-16.
95. Lecka-Czernik B, Ackert-Bicknell C, Adamo ML, Marmolejos V, Churchill GA, Shockley KR, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) by rosiglitazone suppresses components of the insulin-like growth factor regulatory system in vitro and in vivo. *Endocrinology* 2007; 148: 903-11.
96. Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN, et al. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis. *Biogerontology* 2001: 165-71.
97. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40: 344-7.
98. Gysemans C, Van Etten E, Overbergh L, Verstuyf A, Waer M, Bouillon R, et al. Treatment of autoimmune diabetes recurrence in non-obese diabetic mice by mouse interferon-beta in combination with an analogue of 1-alpha,25-dihydroxyvitamin-D3. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 213-20.
99. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1172-5.
100. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130: 456-69.
101. Hamrick MW. Perspectives: leptin and bone: a consensus emerging? *Bonekey-Osteovision* 2007; 4(2007): 99-107.
102. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; 11: 1305-17.
103. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest* 2002; 110: 71-81.
104. Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P, et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 958-65.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
Κατάγματα
Οστεοπόρωση

Key-words:

Diabetes mellitus
Osteoporotic fractures
Osteoporosis