

Diabetická osteopatie: onemocnění kdysi sporné a pravděpodobně významné

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Diabetická osteopatie není obvykle uváděna mezi typickými komplikacemi diabetu. Je to však onemocnění pro osud mnoha diabetiků významné. Patogeneticky se může uplatňovat mnoho faktorů – od poruchy tvorby kosti přes hyperglykémii a glykosurii až po glykaci kolagenu. Klinicky nejvýznamnější skutečností je vyšší výskyt fraktur u diabetiků. Tato rizika může ovlivňovat pozitivně i negativně léčba antidiabetiky. V budoucnosti je nejdůležitější hledání markerů rizika fraktur diabetika. Dnes tak může jen omezeně sloužit densitometrie.

Klíčová slova: diabetická osteopatie – zlomeniny kostí – antidiabetika – markery rizika fraktur

Diabetic osteopathy: previously disputed but most likely important ailment

Summary: Diabetic osteopathy is usually not mentioned in the list of diabetic complications. This osteopathy is very important in clinical medicine. In the pathogenesis many factors are involved – bone formation, hyperglycaemia, glycosuria, glycation of collagen etc. Clinically important is the high risk of fractures present in diabetic patients. This risk can be positively and negatively modified by antidiabetic drugs. It is important to find some markers for fracture risk in diabetes. Nowadays only bone densitometry can be used with some limitations to quantify this risk.

Key words: diabetic osteopathy – bone fracture – antidiabetic drugs – risk markers

Úvod

Cukrovka svými projevy a komplikacemi postihuje prakticky všechny orgány a tkáně. Některé orgánové změny, např. retinopatie či nefropatie, jsou zmiňovány často, jiné jsou dodnes považovány za sporné. K těm patří i tzv. diabetická osteopatie, která je obecně zařazována mezi muskuloskeletální projevy diabetu.

Muskuloskeletální projevy diabetu

Změny svalové a kloubní jsou u diabetu běžné [1]. Patří sem např. tzv. syndrom diabetické ruky, periartropatie ramenního kloubu, neuropatické osteoartropatie např. při syndromu diabetické nohy, diabetická osteolýza a difúzní idiopatická skeletální hyperostóza. Podobně běžné je u diabetu a metabolického syndromu postižení svalů. Typická je svalová inzulinorezistence, dále sarkopenie [2]. Řada těchto kloubních změn je pro diabetes poměrně typická. Jde však o projevy lokalizované. Pod pojmem diabetická osteopatie máme na mysli obvykle difúzní postižení ske-

letu u diabetu charakteru diabetické metabolické osteopatie.

Patogeneze diabetické osteopatie

Možných příčin difúzního diabetického postižení skeletu bývá uváděno mnoho (tab. 1).

Konkrétní změny skeletu diabetika můžeme posoudit kostní densitometrií, kostní biopsií a biochemicky. Tyto změny však nemusí mít svůj klinický ko-

relát. Za nejčastější klinický projev pak pokládáme především vznik fraktur.

Kostní denzita bývá mírně snížená u diabetu 1. typu a naopak mírně zvýšená u diabetu 2. typu [4]. Přes tyto nejasnosti hovoří někteří autoři o diabetické osteoporóze [5,6]. Může přitom být rozdíl v densitometrických výsledcích zjištěných na kostech končetin a na páteři. Na páteři bývá uváděn i normální nález [5]. Histologické ná-

Tab. 1. Možné příčiny diabetické osteopatie. Podle [3].

- porucha tvorby kosti – diabetická osteoporóza
- nedostatečný efekt inzulinu na kost
- hyperglykémie
- tvorba pokročilých produktů glykace (AGE)
- glykace kolagenu
- změny adsorpce kalcia a vitamínu D
- změny v působení parathormonu
- vliv obezity
- diabetická mikroangiopatie
- systémový zánět
- apoptóza kostních buněk
- poruchy renálních funkcí
- hyperkalciurie spojená s glukosurií
- snížené hladiny IGF-1

lezy však obvykle pro poruchu tvorby kosti svědčí [5].

Osteoporotické projevy mohou být i lokalizované, např. jen v oblasti čej, a mohou se podílet na periodontitidě a ztrátě chrupu [7]. Bylo prokázáno, že při vzniku osteoporózy čelistí a ztrátě chrupu mohou hrát roli produkty glykace AGE [8]. Roli hyperglykemie v apoptóze buněk lze prokázat např. na intervertebrálních ploténkách [9]. Hyperglykemie pak může ovlivňovat glykaci kostních tkání včetně kolagenu [10].

Obezita před osteoporózou chrání a řada diabetiků 2. typu je obézních. Velmi důležitou úlohu však hraje tuková tkáň kostní dřeně [11]. Ta představuje zcela samostatný pool tukových buněk. Je typické, že u stavů spojených s poklesem kostní hmoty obvykle tato tuková tkáň expanduje a při dobré osteogeneze naopak tukové tkáni kostní dřeně ubývá. Leptin přitom podporuje tvorbu kosti a dokonce je významně secerňován i osteoblasty.

V regulaci tvorby kosti mají význam jaderní receptory [12,13]. Efekt inzulinových senzitizerů na zvýšení frekvence fraktur je skutečně podmíněn receptorem PPAR γ 2, který blokuje transformaci mezenychomové kmenové buňky kostní dřeně v osteoblast. To vysvětluje zvýšení frekvence kostních fraktur po podání inzulinových senzitizerů.

Klinické projevy diabetické osteopatie

Riziko fraktur je při diabetu nepochybně zvýšené. V přehledných pracích je např. uváděno procento pacientů postižených frakturami 8,9% pro diabetes 1. typu a 2,0% pro diabetes 2. typu [14]. Riziko bývá odlišné i podle lokalizací [15]. Např. u diabetu 2. typu je riziko nevertebrální fraktury 1,2, fraktury krčku femoru 1,7 a fraktury nohy 1,3. Fraktury jsou častější u mužů a častější jsou při delším trvání diabetu. Prediabetické poruchy nemají vyšší riziko fraktur, u diabetiků je zvýšené riziko fraktur nepochybné, přestože denzita kostní není snížena.

Diabetici s frakturami však sníženou kostní denzitu mají [16].

Antidiabetika a osteopatie

Řada studií, článků i metaanalýz se zabývá vztahem antidiabetik k postižení kosti. Nejvíce studií se týká vztahu tiazolidindionů [17]. V našem tisku upozornil na tuto problematiku prof. Palička již v roce 2007 [18]. Podle novějších článků [19] metformin, inzulin a deriváty sulfonyleurey mohou dokonce snižovat riziko kostních fraktur. Experimentálně byl u metforminu prokázán pozitivní efekt na osteogenezi a zároveň efekt na potlačení osteolýzy [20]. Tiazolidindiony riziko fraktur u žen mírně zvyšují. Poté, co několik studií i publikovaných metaanalýz uzavřelo problematiku vztahu tiazolidindionů a kosti, objevila se nová skupina léků, která kostní tkáň ovlivňuje – inkretinová analoga. Inkretinová analoga exenatid i liraglutid a samozřejmě i samotný glukagon like peptid 1 (GLP-1) působí nepochybně osteoanabolicky. Již starší práce [21] ukázaly, že kostní receptor pro GLP-1 je klíčový pro udržování kvalitní kostní hmoty. Myši s knockoutem tohoto receptoru ztrácely kostní hmotu a byly rezistentní k léčbě GLP-1 analogy.

Příbuzná témata

Výzkum diabetické osteopatie (např. vlivu inzulinu, inzulin like growth faktorů a inkretinových analog na kost) vede k výsledkům širšího klinického významu. Mnoho let bylo např. nejasné, proč karcinom prostaty tak často metastazuje do kostí. Dnes je zřejmé, že se na tom podílí inzulin like growth faktor II kostního původu, který růst tumoru potencuje [22].

Léčba osteoporózy u diabetiků má pravidla stejná jako u nediabetiků. Právě u diabetiků je ale např. působení raloxifenu používaného v léčbě osteoporózy také v efektu na dyslipidemii zvláště příznivé [23]. Tzv. bone morphogenic protein se může podílet na vzniku tkáňových a orgánových kalcifikací, a tedy na rozvoji ateroskle-

rózy u diabetiků [24]. Tento protein se zdá být velmi důležitý ve formaci nové kosti, ale i regulaci adipocytů a zároveň může preventivně působit u diabetické nefropatie [25].

Závěr

Diabetická osteopatie je zajímavou klinickou jednotkou. Dnes již nelze pochybovat o tom, že je to jednotka klinicky významná. Hlavní komplikací tohoto onemocnění je vznik kostních fraktur. Výzkum diabetické osteopatie přináší zajímavé podněty nejen ve vztahu k prevenci fraktur, ale i ve vztahu ke komplikacím diabetu i k dalším onemocněním. Výzkumná témata diabetické osteopatie byla v poslední době zastíněna výzkumem vlivu antidiabetik na kost. Připustíme-li, že osoby s diabetem mají často vlivem nervového a cévního postižení horší stabilitu, a frakturami jsou proto ohroženy, je plně na místě vyhledávat další markery rizika fraktur u diabetu. Problematika může být v budoucnu zastíněna tím, že budeme podávat antidiabetika působící anabolicky na kost, tedy metformin, inzulin či inkretinová analoga, a tak přestane být nutné diabetickou osteopatii sledovat.

Literatura

1. Vencovský J. Muskuloskeletální projevy u diabetes mellitus. In: Svačina Š et al (eds). Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galén 2010.
2. Sobotka L. Sarkopenie seniorů. In: Svačina Š et al (ed). Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galén 2010.
3. Isidro ML, Ruano B. Bone disease in diabetes. Curr Diabetes Rev 2010; 6: 144–155.
4. Schwartz AV. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? Calcif Tissue Int 2003; 73: 515–519.
5. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001; 109 (Suppl 2): S493–S514.
6. Raska I Jr, Broulík P. The impact of diabetes mellitus on skeletal health: an established phenomenon with in established causes? Prague Med Rep 2005; 106: 137–148.
7. Amano A, Kawai S. Diabetes and oral osteoporosis. Clin Calcium 2007; 17: 186–191.

8. Lalla E, Lamster IB, Feit M et al. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 1117–1124.
9. Won HY, Park JB, Park EY et al. Effect of hyperglycemia on apoptosis of notochordal cells and intervertebral disc degeneration in diabetic rats. *J Neurosurg Spine* 2009; 11: 741–748.
10. Li H, Jiang LS, Dai LY. High glucose potentiates collagen synthesis and bone morphogenetic protein-2-induced early osteoblast gene expression in rat spinal ligament cells. *Endocrinology* 2010; 151: 63–74.
11. Fantuzzi G, Mazzone TH. Adipose tissue in health and disease. Totowa: Humana Press 2007.
12. Haluzík M, Svačina Š. Metabolické jaderní receptory PPAR. Praha: Grada Publishing 2004.
13. Shockley KR, Lazarenko OP, Czernik PJ et al. PPAR γ 2 nuclear receptor controls multiple regulatory pathways of osteoblast differentiation from marrow mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 2009; 106: 232–246.
14. Botushanov NP, Orbetzova MM. Bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2009; 51: 12–17.
15. Adami S. Bone health in diabetes: considerations for clinical management. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1057–1072.
16. 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: 1612–1617.
17. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008; 31: 845–851.
18. Palička V. Léky ovlivňující kostní metabolismus u diabetiků. *Vnitř Lék* 2009; 55: 368–370.
19. Svačina Š. Diabetes, antidiabetika a kost. *Čas Lék čes* 2010; 149: 282–284.
20. Gao Y, Li Y, Xue J et al. Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 2010; 635: 231–236.
21. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 2008; 149: 574–579.
22. Kimura T, Kuwata T, Ashimine S et al. Targeting of bone-derived insulin-like growth factor-II by a human neutralizing antibody suppresses the growth of prostate cancer cells in a human bone environment. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 121–129.
23. Matsumura M, Monden T, Nakatani Y et al. Effect of raloxifene on serum lipids for type 2 diabetic menopausal women with or without statin treatment. *Med Princ Pract* 2010; 19: 68–72.
24. Schulz TJ, Tseng YH. Emerging role of bone morphogenetic proteins in adipogenesis and energy metabolism. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20: 523–531.
25. Hruska KA, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res* 2005; 97: 105–114.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.vfn.cz
e-mail: svacinas@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 26. 5. 2010

www.vnitrnilekarstvi.cz