

Ewa Walińko, Ewa Sawicka-Gałązka

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Cukrzyca typu 1 jako czynnik ryzyka osteoporozy

Diabetes mellitus type 1 as a risk factor of osteoporosis

STRESZCZENIE

Osteopenia i osteoporoza oraz złamania kości występują u chorych na cukrzycę typu 1 istotnie częściej niż u osób zdrowych. Wpływ na zmniejszoną gęstość kości ma rozpoznanie cukrzycy przed okresem dojrzewania, dłuższy czas trwania choroby, niewłaściwe wyrównanie metaboliczne. Czynniki patogenetyczne rozwoju osteoporozy w cukrzycy typu 1 obejmują między innymi niedobór insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), hiperglikemię, kwasicę metaboliczną, dyslipidemię, niedobór aktywnej witaminy D, zwiększone wydalanie wapnia z moczem, niższe stężenia wolnych hormonów płciowych, współistnienie choroby trzewnej lub innych chorób autoimmunologicznych. W pracy omówiono mechanizmy, na drodze których w cukrzycy typu 1 dochodzi do zaburzenia remodelingu kości, to jest do nieprawidłowej funkcji osteoblastów i osteoklastów. Przedstawione dane wskazują na celowość okresowych badań densytometrycznych u osób z cukrzycą typu 1. (Diabet. Klin. 2012; 1, 5: 201–207)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, osteopenia, osteoporoza, metabolizm kości

Adres do korespondencji:

lek. Ewa Walińko

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych PUM

ul. Siedlecka 2, 72-010 Police

Tel.: (91) 425 38 67, 601 098 306

Faks: (91) 425 38 58

e-mail: ewalilko@o2.pl

Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 5, 201–207

Copyright © 2012 Via Medica

Nadesłano: 30.07.2012

Przyjęto do druku: 27.11.2012

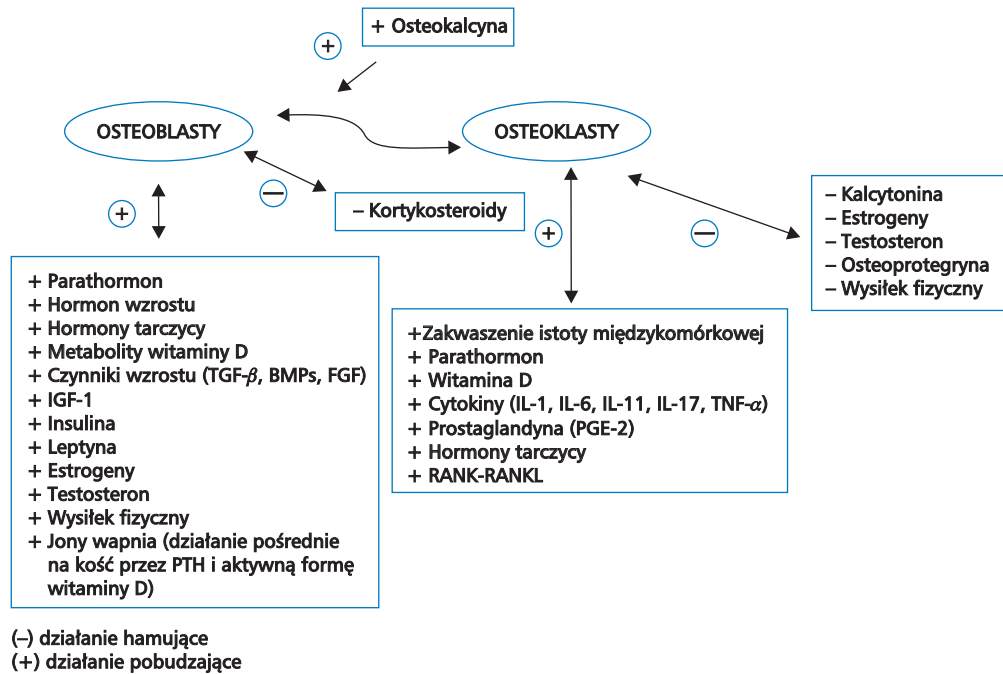
ABSTRACT

Osteopenia, osteoporosis and bone fractures are significantly more common in type 1 diabetes patients than in healthy population. The main factors associated with decreased bone mineral density are the onset of diabetes before puberty, long duration of the disease and poor metabolic control. Pathogenic factors of osteoporosis in type 1 diabetes are insulin and IGF-1 deficiency, hyperglycaemia, ketoacidosis, dyslipidaemia, active vitamin D deficiency, increased urine calcium excretion, decreased levels of sex hormones and coexistence of coeliac disease or other autoimmunological diseases. In our paper we describe mechanisms that may disturb bone remodeling and be a cause of inappropriate function of osteoblasts and osteoclasts in type 1 diabetes. Presented data indicate usefulness of periodic densitometric examinations in patients with type 1 diabetes. (Diabet. Klin. 2012; 1, 5: 201–207)

Key words: type 1 diabetes, osteopenia, osteoporosis, bone metabolism

Wstęp

Pierwsze doniesienia dotyczące zmian w tkance kostnej u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 pojawiły się na początku zeszłego stulecia. Opisywano opóźniony wzrost kostny oraz zmniejszenie masy kostnej u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 [1]. Również w populacji osób dorosłych z cukrzycą typu 1 zaobserwowano zwiększony odsetek pacjentów z rozpoznaniem osteoporozy [2]. Uznano, że zmiany metaboliczne, do których dochodzi w wyniku zaburzeń gospodarki węglowodanowej, są jed-



Rycina 1. Wpływ czynników metabolicznych i hormonalnych na metabolizm kostny. TGF- β (*transforming growth factor β*) — transformujący czynnik wzrostu β ; BMPs (*bone morphogenetic protein*) — białka morfogenetyczne kości; FGF (*fibroblast growth factor*) — czynnik wzrostu fibroblastów; IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) — insulinopodobny czynnik wzrostu; PTH — parathormon; TNF- α (*tumor necrosis factor α*) — czynnik martwicy guza α

nym z wielu czynników ryzyka osteoporozy wtórnej [3].

Proces budowania masy kostnej ściśle wiąże się z dojrzewaniem płciowym, które trwa około 4–6 lat i statystycznie rozpoczyna się w wieku 9–14 lat. Do końca 20. roku życia osiągnane jest 90–95% szczytowej masy kostnej, z czego 50% przypada na okres dojrzewania [4]. Po 30. roku życia proces budowy, czyli modelowania tkanki kostnej, ustępuje miejsca procesom przebudowy (remodelingowi). W trakcie remodelingu toczą się jednocześnie dwa procesy: kościotworzenia, za który odpowiadają osteoblasty, oraz resorpcji, w której uczestniczą osteoklasty. Zachwianie równowagi przebudowy tkanki kostnej może prowadzić do osteoporozy lub rzadziej osteopetrozy. Wpływ na metabolizm tkanki kostnej mają miejscowo oddziałujące cytokiny, prostaglandyny, czynniki wzrostu, podaż wapnia i witaminy D w diecie, wysiłek fizyczny, hormony oraz polimorfizmy genów odpowiedzialnych między innymi za syntezę receptora dla witaminy D, osteokalcyny, estradiolu, testosteronu i kolagenu I (ryc. 1) [5].

U dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 obserwuje się zmniejszony przyrost masy kostnej [6]. Wśród nastolatków z cukrzycą typu 1 około 10% chłopców oraz 5% dziewczynek ma w znaczący sposób zmniejszoną masę kostną, ocenianą na podsta-

wie badania densytometrycznego [7]. U 20% pacjentów w wieku 20.–56. roku życia chorujących na cukrzycę typu 1 wykazano zmniejszenie gęstości tkanki kostnej o około 10% w porównaniu z populacją zdrową [8]. Zaobserwowano, że u osób dorosłych z cukrzycą typu 1 osteopenia oraz osteoporoza występują częściej u płci męskiej. Osteopenię wykazano u 67% mężczyzn i 57% kobiet, natomiast kryteria osteoporozy spełniało 3% mężczyzn biorących udział w badaniu [9]. Prawdopodobieństwo złamań u pacjentów z cukrzycą typu 1 w przypadku szybki kości udowej wzrasta 1,4–2,6-krotnie, odcinka lędźwiowego kręgosłupa 1,3–2,3-krotnie, nasady dystalnej kości promieniowej 1,8-krotnie [3].

Rozpoznanie cukrzycy przed okresem dojrzewania, dłuższy czas trwania choroby oraz wyższe wartości hemoglobiny glikowanej wpływają znacząco na opóźnienie wzrostu i zmniejszenie gęstości kości u dzieci [10, 11]. Udowodniono jednak, że przez pierwsze 5 lat trwania choroby gęstość tkanki kostnej jest porównywalna z gęstością w populacji zdrowych dzieci. Prawdopodobną przyczyną jest duża dbałość o prawidłowe wartości glikemii i dobre wyrównanie metaboliczne na początku trwania choroby [12].

Działanie anaboliczne w obrębie tkanki kostnej wywiera nie tylko insulina, ale również insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth*

factor 1), który powstaje pod wpływem hormonu wzrostu, przy obecności insuliny w wątrobie. Udowodniono pozytywne działanie IGF-1 na proliferację prekursorów osteoblastów, chondrocytów, syntezę kolagenu I oraz innych składowych macierzy kostnej [13]. Wykazano, że u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 występują niższe stężenia IGF-1 niż w populacji osób zdrowych [14–16]. Ponadto u młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 obserwuje się zmniejszoną syntezę białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu IGFBP3 i IGFBP5, przy zwiększonej syntezie białka wiążącego IGFBP1 [15]. Udowodniono dodatnią korelację pomiędzy zmniejszoną gęstością kości w badaniach densytometrycznych a stężeniem IGF-1, IGFBP3 i IGFBP5 [15]. Natomiast stężenie białka wiążącego IGFBP1 wzrasta wraz ze spadkiem gęstości masy kostnej. Białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 wiąże zarówno wolne cząsteczki IGF-1, zmniejszając jego aktywną pulę, jak i cząsteczki insuliny, co wydaje się pogłębiać patomechanizmy osteopenii i osteoporozy u osób z cukrzycą typu 1 [15].

Nieprawidłowe wyrównanie metaboliczne cukrzycy wpływa hamująco na różnicowanie, aktywność oraz metabolizm wydzielniczy osteoblastów. Badania densytometryczne wykazują zmniejszenie masy kostnej u chorych z wyższymi wartościami HbA_{1c} [16]. Hiperglikemia oraz kwasica metaboliczna na poziomie komórkowym powodują stres oksydacyjny, zwiększają ilość aktywnych form tlenu i sprzyjają nieenzymatycznej glikacji białek, kolagenu oraz zmniejszają aktywność osteoblastów [17]. Przy wysokich wartościach glikemii dochodzi do zwiększenia osmolarności w komórkach, co najprawdopodobniej może odpowiadać za stłumienie ekspresji genów związanych z dojrzewaniem osteoblastów [18, 19]. Udowodniono również, że zakwaszenie środowiska, w którym znajdują się osteoblasty, wpływa na zmniejszenie mineralizacji macierzy kostnej, zwiększając jednocześnie aktywność osteoklastów [20].

Pod koniec lat 90. XX wieku odkryto, że istotną rolę w remodelingu kości odgrywają trzy cytokiny: aktywator receptora NF-kappaB (RANK) i współdziałający z nim RANK ligand (RANKL), odpowiedzialne za różnicowanie osteoklastów, oraz osteoprotegeryna (OPG) należąca do rodziny receptorów TNF, hamująca ten proces [21, 22]. Połączenie OPG-RANKL uniemożliwia interakcje RANKL z RANK, niezbędne do zainicjowania dojrzewania puli osteoklastów [21–23]. Układ RANK-RANKL-OPG odpowiada zatem za stan równowagi w tkance kostnej. Obciążenie mechaniczne wywierane na kość, 17β-estradiol, białka

morfogenetyczne kości (BMPs, *bone morphogenetic protein*), interleukiny (IL-1a, IL-6, IL-11, IL-13, IL-18), transformujący czynnik wzrostu β1 (TGF-β1, *transforming growth factor β1*), płytkowy czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) zwiększają ekspresję OPG [22, 23]. Natomiast wśród czynników hamujących i zmniejszających stężenie osteoprotegeryny wymienia się między innymi glikokortykoidy, leki immunosupresyjne, prostaglandynę E2 (PGE2), parathormon (PTH), witaminę D3 i jej pochodne oraz czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) [22, 23]. Wraz ze wzrostem HbA_{1c} u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 obserwuje się jednocześnie spadek masy kostnej i wzrost OPG. Najprawdopodobniej OPG rośnie kompensacyjnie ze względu na wzmożoną resorpcję kości, do której dochodzi pod wpływem złego wyrównania metabolicznego cukrzyca [24].

W ostatnich latach udowodniono, że niekolagenowe białko produkowane przez osteoblasty biorące udział w mineralizacji macierzy kostnej stymuluje również proliferację komórek beta trzustki, przez co zwiększa pośrednio ilość insuliny we krwi. Ponadto to samo białko, nazywane osteokalcyną, ma dodatni wpływ na adipocyty, zwiększając syntezę adiponektyny i zmniejszając insulinoporność tkanek na obwodzie. W osteoporozie stężenie osteokalcyny maleje. Podejrzewa się, że może to być jednym z czynników pogłębiających zaburzenia gospodarki węglowodanowej u pacjentów z osteoporozą [25].

U pacjentów z cukrzycą typu 1 obserwuje się zależność między dyslipidemią a zmniejszoną pulą komórek kościotwórczych [26]. Komórki osteogenne występujące w okostnej, śródkostnej oraz wyściełające kanały Haversa dają początek linii osteoblastów. Nie są jednak jedynymi komórkami prekursorowymi. Niewielka pula osteoblastów pochodzi z komórek macierzystych szpiku czerwonego. Dyslipidemia przyczynia się do zwiększenia ilości szpiku tłuszczowego kosztem szpiku czerwonego. Zwiększenie ilości wolnych kwasów tłuszczowych metabolizowanych do ligandów receptorów PPAR_γ, prowadzi do zachwiania równowagi różnicowania komórek macierzystych na korzyść adipocytów, co w efekcie zmniejsza liczbę osteoblastów i może być jedną z przyczyn osteopenii, a w przyszłości osteoporozy oraz złamań [26].

Najnowsze badania potwierdzają, że u dzieci i młodzieży ze źle wyrównaną metabolicznie cukrzycą stężenie witaminy D jest niższe niż u dzieci z normoglikemią [16]. Witamina 1α,25-(OH)₂D jest aktywnym metabolitem witaminy D, dzięki któremu zwiększane jest przyswajanie wapnia i fosforu w je-

litach i nerkach, co zapewnia prawidłową przebudowę i mineralizację kości. Insulina i IGF-1 wpływają na większą aktywność 1- α hydroksylazy nerkowej, która odpowiada za przemianę 25(OH)D do 1 α ,25-(OH)2D. Aktywna metabolicznie forma witaminy D nasila syntezę fosfatazy alkalicznej w osteoblastach i umożliwia prawidłową mineralizację kości. Niedobór insuliny i IGF-1 zmniejsza stężenie bioaktywnej formy witaminy D, przez co zmniejsza wchłanianie i stężenie wapnia we krwi oraz aktywność osteoblastów. Ponadto pod wpływem hiperglikemii dochodzi do diurezy osmotycznej, co w efekcie prowadzi do hiperkalcemii. U dzieci z cukrzycą typu 1 wykazano niższe stężenie witaminy D niż u zdrowych rówieśników. Niskie stężenia witaminy D korelowały z większym zapotrzebowaniem na insulinę i gorszym wyrównaniem metabolicznym choroby [27].

U dzieci z cukrzycą typu 1 często opisywane są przypadki opóźnionego dojrzewania, a w późniejszym wieku utrzymujące się niższe stężenie wolnych hormonów płciowych, przy prawidłowym stężeniu całkowitej puli hormonów i podwyższonym stężeniu globuliny wiążącej hormony płciowe, co zwiększa ryzyko wystąpienia cech hipogonadyzmu [28, 29]. Nie potwierdzono jednak, aby takie zaburzenia miały wpływ na zmniejszoną masę kostną u pacjentek z cukrzycą typu 1 [30]. Jednoznaczne zdefiniowanie wpływu obniżonego stężenia wolnych hormonów płciowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 i ich roli na zmniejszoną masę kostną wymaga dalszych badań.

Współistnienie cukrzycy typu 1 z innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym jest powszechnie znanym zjawiskiem. Często obserwuje się zaburzenia funkcji tarczycy, bielactwo oraz chorobę trzewną. Szacuje się, że 4,4–11,1% chorych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 jednocześnie choruje na celiakię [31]. Częste niedożywienie oraz występujące zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej są przyczyną zmian w układzie kostnym. Odsetek zmian osteopenicznych u dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 (8,1%) i u dzieci, u których poza cukrzycą współistnieje choroba autoimmunologiczna tarczycy (7,7%) lub choroba trzewna (10,3%), jest podobny [32]. Jednak wśród dzieci, u których zdiagnozowano wszystkie trzy jednostki chorobowe, zmniejszenie gęstości kości rozpoznano aż u 53,3% [32]. Wydaje się bardzo prawdopodobne, że dysfunkcja układu immunologicznego, będąca przyczyną wymienionych chorób, może być również bezpośrednią przyczyną zaburzeń metabolicznych w układzie kostnym [32].

Tabela 1. Czynniki ryzyka złamań osteoporotycznych [34, 40]

Wiek: kobiety > 65. roku życia, mężczyźni > 70. roku życia
BMI < 18 kg/m ²
Aktualne palenie tytoniu
Nadużywanie alkoholu (> 30 g/d.)
Zwiększony metabolizm kostny
Przebyte złamanie niskoenergetyczne
Złamanie osteoporotyczne bliższego końca kości udowej
Skłonność do upadków
Unieruchomienie
Leczenie glikokortykosteroidami obecnie lub w przeszłości (prednizon > 5 mg/d.) przez \geq 3 miesiące
Leczenie przeciwdrgawkowe
Osteoporoza wtórna: reumatoidalne zapalenie stawów, hipogonadyzm, zespół złego wchłaniania, jądłowstręt psychiczny, przewlekła choroba nerek, stan po przeszczepie narządu, pierwotna nadczynność przytarczyc, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, nadczynność tarczycy, cukrzyca
Wczesna menopauza naturalna < 45. roku życia, chirurgiczna i farmakologiczna
Niedobór estrogenów
Podaż wapnia < 500 mg/d.
Niedobór witaminy D

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Cukrzyca została zaliczona do jednego z czynników osteoporozy i złamań osteoporotycznych (tab. 1) [33, 34]. W opublikowanym w 2006 roku badaniu *The Tromso Study* udowodniono, że ryzyko względne złamania kości udowej u kobiet i mężczyzn z cukrzycą, niezależnie od jej typu, jest wysokie i zależy od płci (kobiety — 8,9, mężczyźni — 17,8), co potwierdzono w badaniu wykonanym w populacji szwedzkiej (mężczyźni — 7,6, kobiety — 9,8) [36]. W prospektywnym badaniu *The Nurses' Health Study* wykazano jednak, że względne ryzyko złamań zależy nie tylko od płci pacjentów, ale również od typu cukrzycy. Względne ryzyko złamania szyjki kości udowej u pacjentek z cukrzycą typu 1 wynosiło 7,1, a u badanych z cukrzycą typu 2 — 1,7 [37].

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i *National Osteoporosis Foundation* (NOF) podstawą rozpoznania i leczenia osteoporozy jest stwierdzenie zmniejszonej gęstości tkanki kostnej oraz oszacowanie ryzyka złamań [38, 39]. Po dokonaniu oceny klinicznej pacjenta i wykonaniu badania densytome-

trycznego określa się 10-letnie ryzyko złamania, a następnie na podstawie postawionej diagnozy ustala się profilaktykę, leczenie terapeutyczne oraz rehabilitacyjne [40].

Wyniki badania densytometrycznego przedstawia się w postaci dwóch wskaźników: *T-score* [wielkość odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*) od średniej wartości gęstości kości u zdrowej, młodej osoby] i *Z-score* (wielkość odchylenia standardowego od średniej wartości gęstości kości u osób zdrowych w tym samym wieku, co osoba badana). Należy podkreślić, że sam wynik badania densytometrycznego nie upoważnia do włączenia leczenia farmakologicznego. Według WHO oraz *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) wynik *T-score* badania densytometrycznego służy do rozpoznania osteoporozy. U wszystkich pacjentów, bez względu na wiek, płeć i pochodzenie etniczne, w celu kwalifikacji do leczenia konieczne jest wyliczenie bezwzględnego ryzyka złamania w ciągu 10 lat [38].

Przy użyciu bazy referencyjnej NHANES III, opartej na wieku, płci i wyniku badania densytometrycznego, bezwzględne ryzyko złamania w ciągu 10 lat określa się jako małe (< 10%), średnie (10–20%) oraz wysokie (> 20%) [33, 34, 40]. Rozpoczęcie leczenia farmakologicznego przy małym bezwzględnym ryzyku złamania osteoporotycznego w ciągu 10 lat daje wątpliwe korzyści kliniczne. U tych pacjentów zaleca się postępowanie profilaktyczne, obejmujące zmianę stylu życia, zwiększenie aktywności fizycznej, eliminację czynników ryzyka (między innymi alkohol, nikotynizm) oraz włączenie suplementacji wapnia oraz witaminy D. Średnie bezwzględne ryzyko złamania w ciągu 10 lat jest wskazaniem do kontynuowania profilaktyki i w wyjątkowych przypadkach daje podstawy do włączenia również leczenia farmakologicznego. Wysokie bezwzględne ryzyko złamania w ciągu 10 lat wymaga bezwzględnego wdrożenia profilaktyki oraz leczenia farmakologicznego [33, 34, 40].

Kompleksowa ocena konieczności wdrożenia leczenia farmakologicznego wymaga uwzględnienia wieku, płci, wyników badań densytometrycznych oraz oceny czynników ryzyka złamań. Ocenę taką ułatwia kalkulator FRAX® [34, 41, 42].

FRAX® jako algorytm wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego jest bardzo przydatnym narzędziem do oceny kobiet w wieku pomenopauzalnym i mężczyzn po 50. roku życia. *National Osteoporosis Foundation* nie zaleca jednak stosowania go u młodych dorosłych, dzieci oraz u osób już leczonych z powodu osteoporozy w celu

oceny skuteczności terapii. W związku z tym przydatność FRAX® przy ocenie pacjentów z cukrzycą typu 1, ze względu na ich młody wiek, może być bardzo ograniczona [41]. Należy również pamiętać, że duża część względnych czynników ryzyka złamań uznawana przez WHO (tab. 1) nie znalazła się na liście algorytmu FRAX® [41].

Polska Fundacja Osteoporozy, Polskie Towarzystwo Osteoartrologii oraz Wielodyscyplinarne Forum Osteoporotyczne opracowały standardy diagnostyki i leczenia osteoporozy w Polsce, które opublikowano w 2005 roku, a zaktualizowano w 2011 roku [33, 34].

Według najnowszych wytycznych u osób z cukrzycą typu 1 pierwsze badanie densytometryczne powinno być wykonane „po wielu latach choroby”. Dokładny czas trwania choroby i wiek, w jakim pacjent powinien być poddany takiemu badaniu, nie jest określony [38]. Wytyczne takie nie znajdują się także w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz *American Diabetes Association* (ADA). Trudno jednoznacznie określić, kiedy i któremu pacjentowi z cukrzycą typu 1 należy wykonać badanie densytometryczne. Decyzja musi być podjęta przez lekarza diabetologa indywidualnie i po dokładnym uwzględnieniu bezwzględnego oraz wszystkich względnych czynników złamania.

Podstawą w leczeniu osteoporozy wtórnej w przebiegu cukrzycy typu 1 jest wyrównanie metaboliczne choroby podstawowej. Głównymi zaleceniami jest obniżenie glikemii w celu osiągnięcia $HbA_{1c} < 6,5\%$, zwiększenie aktywności fizycznej oraz rutynowe włączenie suplementacji witaminą D oraz preparatem wapnia [34]. Wynik densytometrii *T-score* $\leq -2,5$ SD oraz wynik 10-letniego ryzyka złamania $> 20\%$ upoważniają do leczenia farmaceutykiem z grupy leków anabolicznych, antyresorbcyjnych lub spełniającym obie wymienione funkcje [33, 34]. *National Osteoporosis Foundation* nakazuje wyliczenie 10-letniego ryzyka złamań osteoporotycznych u pacjentów z cukrzycą typu 1, u których *T-score* mieści się w przedziale od $-1,0$ do $-2,5$ SD. Jeżeli w tej grupie chorych ryzyko wyniesie $> 20\%$, pomimo braku kryteriów rozpoznania osteoporozy, należy włączyć poza profilaktyką również leczenie farmakologiczne [41]. Głównym celem takiego postępowania jest uniknięcie zwiększającego się znacząco w tej grupie pacjentów ryzyka złamań.

Są dwa sposoby monitorowania rozpoczętego leczenia u pacjentów z osteoporozą. W tym celu wykonuje się kontrolne badania markerów obrotu kostnego lub badanie densytometryczne, aby ocenić gęstość kości. Oceny dokonuje się w stosunku

do wyznaczonej najmniejszej znaczącej klinicznie zmiany (LSC, *least significant character*) dla markerów: CTX (C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha α kolagenu typu I), OC (osteokalcyna) i P1NP (N-końcowy peptyd pro kolagenu typu I) oraz dla BMD (mineralna gęstość kości) [33, 34, 41]. W przypadku markerów kostnych kontrolę należy przeprowadzić u pacjenta 3–6 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia i kontynuować co 3–6 miesięcy [34]. W przypadku monitorowania chorego przy użyciu badania densytometrycznego kontrola następuje po roku od momentu rozpoczęcia leczenia, a następnie kontynuuje się ją co 2 lata [33, 41]. Nie ma odrębnych wytycznych dotyczących częstszej oceny masy kostnej czy też markerów obrotu kostnego u pacjentów z cukrzycą typu 1. Jednak biorąc pod uwagę powagę problemu osteopenii i osteoporozy w tej grupie pacjentów, rozsądne wydawałoby się kontrolowanie chorych 1 raz w roku.

Przyczyny zmniejszenia gęstości kości u osób z cukrzycą typu 1 nie są do końca jasne. Pierwsze oznaki zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej pojawiają u dzieci i utrzymują w okresie młodzieńczym i dorosłym. Zmniejszająca się z czasem gęstość tkanki kostnej może być przyczyną osteoporozy, złamań, a w konsekwencji kalectwa. Ważne jest położenie nacisku na okresowe badania densytometryczne u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz, w razie konieczności, wprowadzanie działań profilaktycznych i terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

- Morrison L.B., Bogan I.K. Bone development in diabetic children: a roentgen study. *Am. J. Med. Sci.* 1927; 174: 313–319.
- Levin M.E., Boisseau V.C., Avioli L.V. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 241–245.
- Hofbauer L.C., Brueck C.C., Singh S.K., Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J. Bone Miner. Res.* 2007; 22: 1317–1328.
- Cadogan J., Eastell R., Jones N., Barker M.E. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *British Medical J.* 1997; 15, 315: 1255–1260.
- Cichoński T., Litwin J.A., Mirecka J. *Kompendium histologii*. Wydanie 3 poprawione i uzupełnione. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2002.
- Bechtold S., Dirlenbach I., Raile K., Noelle V., Bonfig W., Schwarz H.P. Early manifestation of type 1 diabetes in children is a risk factor for changed bone geometry: Data using peripheral quantitative computed tomography. *Pediatrics* 2006; 118: 627–634.
- Saha M.T., Sievänen H., Salo M.K., Tulokas S., Saha H.H. Bone mass and structure in adolescents with type 1 diabetes compared to health peers. *Osteoporosis Int.* 2009; 20: 1401–1406.
- Muñoz-Torres M., Jódar E., Escobar-Jiménez F., López-Ibarra P.J., Luna J.D. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif. Tissue Int.* 1996; 58: 316–319.
- Kemink S.A., Hermus 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.
- Bechtold S., Dirlenbach I., Ralle K. i wsp. Early manifestation of type 1 diabetes in children is a risk factor for changed bone geometry: data using peripheral quantitative computed tomography. *Pediatrics* 2006; 118: 627–634.
- Elamin A., Hussein O., Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications* 2006; 20: 252–256.
- De Schepper J., Smits J., Rosseneu S., Bollen P., Louis O. Lumbar spine bone mineral density in diabetic children with recent onset. *Horm. Res.* 1998; 50: 193–196.
- Chiarelli F., Giannini C., Mohn A. Growth, growth factors and diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151: 109–117.
- Jehle P.M., Jehle D.R., Mohan S., Böhm B.O. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. *J. Endocrinol.* 1998; 159: 297–306.
- Moyer-Mileur L.J., Slater H., Jordan K.C., Murray M.A. IGF-1 and IGF-binding proteins and bone mass, geometry, and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes. *J. Bone Miner. Res.* 2008; 23: 1884–1891.
- Hamed E.A., Faddan N.H., Elhafeez H.A., Sayed D. Parathormone-25(OH)-vitamin D axis and bone status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes* 2011; 12: 536–546.
- Valerio G., Del Puente A., Esposito-Del Puente A., Buono P., Mozzillo E., Franzese A. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Hormone Res.* 2002; 58: 266–272.
- McCarthy A.D., Etcheverry S.B., Cortizo A.M. Effect of advanced glycation endproducts on the secretion of insulin-like growth factor-I and its binding proteins: Role in osteoblast development. *Acta Diabetol.* 2001; 38: 113–122.
- Botolin S., McCabe L.R. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways. *J. Cell. Biochem.* 2006; 99: 411–424.
- Balint E., Szabo P., Marshall C.F., Sprague S.M. Glucose-induced inhibition of in vitro bone mineralization. *Bone* 2001; 28: 21–28.
- Brandao-Burch A., Utting J.C., Orriss I.R., Arnett T.R. Acidosis Inhibits Bone Formation by Osteoblasts In Vitro by Preventing Mineralization. *Calcif. Tissue Int.* 2005; 77: 167–174.
- Yasuda H., Shima N., Nakagawa N. i wsp. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis — inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998; 95: 3597.
- Theoleyre S., Wittrant Y., Tat S.K., Fortun Y., Redini F., Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004; 15: 457–475.
- Galluzzi F., Stagi S., Salti R. i wsp. Osteoprotegerin serum levels in children with type 1 diabetes: a potential modulating role in bone status. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153: 879–885.
- Pitts A.G., Harris S.S., Eliades M. i wsp. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 827–832.
- Botolin S., McCabe L.R. Inhibition of PPAR-gamma prevents type I diabetic bone marrow adiposity but not bone loss. *J. Cell. Physiol.* 2006; 209: 967–976.
- Thnc O., Cetinkaya S., Kizilgün M., Aycan Z. Vitamin D status and insulin requirements in children and adolescent with type 1 diabetes. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2011; 24: 1037–1041.

28. Hsu Y.Y., Dorn L.D., Sereika S.M. Comparison of puberty and psychosocial adjustment between Taiwanese adolescent females with and without diabetes. *J. Clin. Nurs.* 2010; 19: 2704–2712.
29. van Dam E.W., Dekker J.M., Lentjes E.G. i wsp. Steroids in adult men with type 1 diabetes: a tendency to hypogonadism. *Diabetes Care* 2003; 26: 1812–1818.
30. Soto N., Pruzzo R., Eyzaguirre F. i wsp. Bone mass and sex steroids in postmenarcheal adolescents and adult women with type 1 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications* 2011; 25: 19–24.
31. Camarca M.E., Mozzillo E., Nugnes R. i wsp. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital. J. Pediatr.* 2012; 26, 38: 10.
32. Lombardi F., Franzese A., Iafusco D. i wsp. Bone involment in clusters of autoimmune diseases: just a complication? *Bone* 2010; 46: 551–555.
33. Czerwiński E., Lorenc R., Marcinowska-Suchowierska E., Milewicz A. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w sprawie standardów diagnostyki i leczenia osteoporozy w Polsce (wersja z dnia 21 grudnia 2005). 2006; 4: 1–10.
34. Lorenc R., Głuszko P., Karczmarewicz E. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2011. *WS Medycyna Praktyczna: Reumatologia* 2011; 1: 1–26.
35. Ahmed L.A., Joakimsen R.M., Berntsen G.K., Førne V., Schirmer H. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporos. Int.* 2006; 17: 495–500.
36. Miao J., Brismar K., Nyrén O., Ugarph-Morawski A., Ye W. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care* 2005; 28: 2850–2855.
37. Janghorbani M., Feskanich D., Willett W.C., Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1573–1578.
38. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843, Geneva 1994.
39. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 286: 785–794.
40. Kanis J.A., Gluer C.C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int.* 2000; 11: 192–202.
41. National Osteoporosis Foundation: Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington 2010.
42. www.shef.ac.uk/FRAX