



Czy cukrzyca typu 2 predysponuje do osteoporotycznych złamań kości?

Does type 2 diabetes predispose to osteoporotic bone fractures?

Tomasz Miazgowski, Barbara Krzyżanowska-Świniarska, Jarosław Ogonowski, Marzena Noworyta-Ziętara

Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych PAM w Szczecinie

Streszczenie

Przewlekłe powikłania cukrzycy mają związek przede wszystkim ze zmianami w dużych i małych naczyniach tętniczych oraz włóknach obwodowego i autonomicznego układu nerwowego. Przez wiele lat uważano, że cukrzyca typu 2 (DM2, *diabetes mellitus type 2*) nie predysponuje do osteoporozy, ponieważ gęstość mineralna kości (BMD, *bone mineral density*) u chorych na DM2 jest najczęściej prawidłowa lub nawet zwiększona. Wyniki dużych badań populacyjnych wskazują jednak, że u chorych na DM2 istnieje znacznie zwiększone ryzyko złamań kości, przede wszystkim kości udowej (o 70%). Wyniki tych badań sugerują, że w DM2 wzrost ryzyka złamań jest niezależny od BMD. W tej grupie chorych często współistnieją zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycową chorobą oczu, neuropatia obwodowa, nadciśnienie tętnicze, hipotonia ortostatyczna (z powodu neuropatii autonomicznej i/lub przyjmowanych leków hipotensyjnych) oraz choroba niedokrwienne naczyni mózgowych, serca i kończyn dolnych — stany predysponujące do upadków. Nie ma specyficznych metod profilaktyki i leczenia osteoporozy w cukrzycy, więc powinno się je przeprowadzać na podstawie powszechnie przyjętych zasad postępowania jak w populacji bez cukrzycy. W grupie chorych na DM2 najbardziej celową strategią wydaje się propagowanie postaw zdrowotnych mających na celu eliminację niekorzystnie oddziałujących czynników dietetycznych i środowiskowych, takich jak mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu czy niska podaż witaminy D, jak również edukacji pod kątem profilaktyki upadków. (Endokrynol Pol 2008; 59 (3): 224–229)

Słowa kluczowe: cukrzyca, osteoporoza, gęstość mineralna kości

Abstract

Chronic complications of diabetes are associated mainly with changes in major and small arterial vessels as well as in peripheral and autonomic fibers of the nervous system. For years it has been suggested that DM2 does not predispose to osteoporosis because bone mineral density (BMD) in DM2 patients is commonly normal or even increased. However, results of recent large cross-sectional studies have indicated that patients with DM2 have significantly increased risk of bone fractures, predominantly hip fractures (by 70%). Results of these studies suggest that the increased risk of fractures in DM2 is independent of BMD. In this group of patients is frequently associated the loss of vision caused by diabetic eye disease, peripheral neuropathy, arterial hypertension, orthostatic hypotonia (caused by autonomic neuropathy or/and by concomitant antihypertensive treatment), and ischemic disease of the brain, heart and lower extremities — conditions that predispose to falls. There are no specific methods of prophylaxis and treatment of osteoporosis associated with diabetes; therefore they should be based on widely accepted principles as in non-diabetic populations. It seems that in DM2 patients the most purposeful strategy could be the popularization of healthy attitudes aiming the elimination of unfavorable dietetic and environmental factors, such as low physical activity, smoking, and low vitamin D intake, as well as education against falls. (Pol J Endocrinol 2008; 59 (3): 224–229)

Key words: diabetes, osteoporosis, bone mineral density

Wstęp

Przewlekłe powikłania cukrzycy wiążą się przede wszystkim ze zmianami w dużych i małych naczyniach tętniczych oraz włóknach obwodowego i autonomicznego układu nerwowego. W cukrzycy o długim czasie trwania coraz częściej opisuje się również zmiany chorobowe układu kostno-stawowego, takie jak neuroartropatia Charcota, cheiroartropatia czy osteoporoza.

Osteoporoza jest najczęstszą chorobą metaboliczną kości. Jej przyczyn upatruje się w zmniejszeniu masy kostnej oraz w zaburzeniach mikro- i makrostruktury kostnej, prowadzących do zwiększonej podatności na złamania.

Zmniejszenie masy kostnej obserwuje się głównie w cukrzycy typu 1 (DM1, *diabetes mellitus type 1*). Obniżona o 1 do 2 odchyłeń standardowych gęstość mineralna kości (BMD, *bone mineral density*) występuje przede



Dr hab. med. Tomasz Miazgowski, Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych PAM, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, tel.: (091) 431 62 41, faks: (091) 4542042, e-mail: miazgowski@interia.pl

wszystkim w DM1 o długim czasie trwania [1–3], chociaż podobne zjawisko obserwowano u dzieci już w momencie rozpoznania cukrzycy [4]. Nieliczne badania epidemiologiczne wskazują, że w DM1 ryzyko złamań niskoenergetycznych zwiększa się 2–4-krotnie. Ich główną przyczyną prawdopodobnie jest osteopenia cukrzycowa. W większości piśmiennictwa osteopenię cukrzycową próbuje się tłumaczyć bezwzględny niedoborem insuliny — hormonu o działaniu anabolicznym na tkankę kostną [5–7], ale również kumulacją w macierzy kostnej końcowych produktów nieenzymatycznej glikacji białek [7–9], wtórnym do niedoboru insuliny niedoborem insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*; IGF-2, *insulin-like growth factor 2*) [6, 7], niedostatecznym wytworzeniem witaminy D [5, 10], czy mikroangiopatią szpiku kostnego [5, 6]. Jednak dotychczas nie wyjaśniono patogenezy osteopenii cukrzycowej. Nie wiadomo, czy można ją uważać za późne powikłanie DM1, czy zjawisko współistniejące z cukrzycą. Optymalizacja kontroli metabolicznej, przynosząca wymierne korzyści w profilaktyce i leczeniu mikroangiopatii i neuropatii cukrzycowej, prawdopodobnie nie ma większego znaczenia w zapobieganiu lub przynajmniej opóźnieniu wystąpienia zmian w układzie kostnym [6, 11].

Wpływ cukrzycy typu 2 na gęstość mineralną kości

Przez wiele lat uważano, że cukrzyca typu 2 (DM2, *diabetes mellitus type 2*) nie predysponuje do osteoporozy, ponieważ BMD u tych chorych jest najczęściej prawidłowa lub nawet zwiększona [1–3, 5]. Przyczyny tego zjawiska nie są jasne. Za zmienność BMD odpowiada wiele bardzo zróżnicowanych czynników genetycznych, żywieniowych i środowiskowych. Wśród tych czynników pewne znaczenie w determinowaniu BMD przypisuje się masie tkanki mięśniowej i tłuszczowej. U dzieci i młodych dorosłych na wielkość masy kostnej wpływa przede wszystkim masa mięśniowa, natomiast u starszych osób — masa tkanki tłuszczowej [12–16]. Jednak poszukiwanie bezpośredniej korelacji między masą kości a masą tkanek beztłuszczowych (lub masą mięśni) jest obarczone pewnym błędem, ponieważ zawartość minerału kostnego mierzona za pomocą densytometrii istotnie zależy od wzrostu, podczas gdy wielkość BMD jest niezależna od wzrostu [13]. Silniejszy jest związek między tkanką tłuszczową a BMD — osoby z większą masą tkanki tłuszczowej w większym stopniu obciążają szkielet podczas chodzenia, dźwigania, czy uprawiania sportów [15]. Z tego względu chorzy na DM2, u których często występuje nadwaga i otyłość, mogliby utrzymywać prawidłową masę kostną, nawet mimo ich zwykle mniejszej aktywności fizycznej.

Ponadto istnieją dowody na ujemny związek pomiędzy masą ciała a aktywnością osteoklastów, dlatego powszechny jest pogląd, że otyłość chroni przed złamaniami kości [15, 16].

Sugeruje się również, że hiperinsulinemia występująca w stanach przedcukrzycowych i wczesnej fazie DM2 może dodatkowo wpływać na wielkość masy kostnej [1], szczególnie u kobiet [17]. Prawdopodobnie wzrost stężenia insuliny i towarzysząca jej insulinooporność powodują zmniejszenie produkcji globuliny wiążącej hormony płciowe (SHGB, *sex hormone binding globulin*) i w konsekwencji wzrost w surowicy krwi wolnego estradiolu [17]. Ten mechanizm mógłby mieć znaczenie w utrzymaniu masy kostnej u kobiet z DM2 po menopauzie. Znany jest też fakt, że wzrost stężenia insuliny powoduje wzrost produkcji amyliny — czynnika silnie hamującego resorpcję kostną [18]. Przedmiotem intensywnych badań jest także wpływ adipokin — uwalnianych przez tkankę tłuszczową, jak: leptyna, rezystyna, adiponektyna czy wisfatyna — na metabolizm kostny. Stężenie adiponektyny obniża się zarówno w otyłości, szczególnie brzusznej, jak i w DM2 [19, 20]. Wyniki ostatnich badań wykazały obecność receptorów dla adiponektyny w ludzkich osteoblastach [21]. U osób bez cukrzycy adiponektyna ujemnie koreluje z BMD [22, 23], a zmienność BMD zależy w około 3–12% od adiponektyny [23]. Dlatego u chorych na DM2 niskie stężenie adiponektyny w surowicy mogłoby wpływać ochronnie na masę kostną. Procesy właściwego dojrzewania i funkcjonowania osteoklastów kontroluje szlak osteoprotegeryna (OPG, *osteoprotegerin*)–receptor aktywujący jądrowy czynnik NF- κ B (RANK, *receptor activator of nuclear factor NF- κ B*)–ligand RANKL (RANKL, *receptor activator of nuclear factor NF- κ B ligand*). Osteoprotegeryna produkowana jest głównie w układzie krwionośnym i kostnym, ale również w innych tkankach. Z kolei RANKL, należący do czynników martwicy nowotworów, produkowany jest przez dojrzałe osteoblasty i ich prekursorzy oraz aktywowane limfocyty T [22, 24]. Fizjologiczna rola RANKL sprowadza się do pobudzenia na wszystkich etapach tworzenia się dojrzałych osteoklastów. Działanie to zachodzi za pośrednictwem swoistego receptora RANK na drodze oddziaływania typu komórka–komórka. Osteoprotegeryna natomiast ma zdolność wiązania się z RANKL, ponieważ stanowi jego rozpuszczalny receptor. Połączenie to uniemożliwia wiązanie się RANKL z RANK, co w konsekwencji zatrzymuje cały szlak dojrzewania osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych u ludzi stwierdzono dotychczas wzrost ekspresji OPG z wiekiem, ale inne zależności są już mniej widoczne. Wykazano, że adiponektyna pobudza RANKL, a hamuje produkcję OPG [24], nasilając w ten sposób resorpcję kostną. Tak więc w DM2 niskie stężenie adiponektyny prawdopodobnie

nie chroni układ kostny przed nadmierną resorpcją. Z kolei inna adipokina — leptyna, wpływa na metabolizm kości za pomocą złożonego, ośrodkowego i obwodowego mechanizmu. Ośrodkowo leptyna przede wszystkim zwiększa w jądrze łukowatym ekspresję neuropeptydów α -melanotropiny (α MSH, *melanocyte-stimulating hormone*) i transkryptu regulowanego kokainą i amfetaminą (CART, *cocaine-amphetamine related transcript*) odpowiedzialnych za hamowanie łaknienia i zmniejszenie wydatkowania energii. Leptyna jest również ośrodkowym agonistą receptorów β , których pobudzenie hamuje tworzenie kości. Podobny efekt występuje z powodu hamującego działania leptyny na aktywność genów kodujących powstawanie neuropeptydu Y, który jest silnym inhibitorem kościotworzenia. Tak więc na drodze ośrodkowej leptyna hamuje różnicowanie się i aktywność osteoblastów, zwłaszcza w kościach o utkaniu korowym [25]. Z drugiej strony, przez receptor w komórkach podścieliska leptyna zwiększa ekspresję genów osteogenicznych, stymulując produkcję OPG, a hamując tworzenie RANKL. Można więc oczekiwać, że poprzez działanie obwodowe, przeciwnie do działania ośrodkowego, leptyna wpływa dodatnio na tworzenie kości. Jej łączne działanie na kości wydaje się jednak niewielkie, ponieważ u kobiet po menopauzie bez cukrzycy leptyna wpływa na zmienność BMD nie więcej niż w 1% [14]. U chorych na DM2 ten udział może być jeszcze mniejszy, bowiem wraz z wiekiem oraz zwiększeniem masy ciała i insulinooporności nasila się również oporność na leptynę [14, 25]. Sugeruje się, że pewne działanie modulujące zmienność BMD u chorych na DM2 mogłyby również wywierać inne adipokiny, jak: rezystyna lub niektóre peptydy — na przykład prepeptyna (produkowany przez komórki β trzustki czynnik wzrostowy proinsuliny 2) — które prawdopodobnie pobudzają proliferację osteoblastów [18, 26, 27], jednak ich działanie na kości u ludzi dotychczas jeszcze słabo poznano. Teoretyczny wpływ mogłaby tu wywierać także produkowana w żołądku grelina, której sekrecja zależy w dużym stopniu od wrażliwości na insulinę [28]. Grelina pobudza osteoblasty w hodowlach komórek szpiku kostnego [29], chociaż w badaniach u ludzi nie potwierdzono jej pobudzającego wpływu na BMD. Natomiast kluczową, anaboliczną dla kości rolę w DM2 prawdopodobnie odgrywają insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF-1 i IGF-2). Insulinopodobny czynnik wzrostu 1, produkowany głównie w wątrobie, wywiera zarówno ogólne działanie endokrynne, jak i miejscowe w kościach, w których pobudza procesy przebudowy kostnej. W DM2 stężenie IGF-1 zależy w znacznej mierze od fazy choroby i związanych z nią zaburzeń metabolicznych. W okresie hiperinsulinemii i insulinooporności, produkcja wątrobowa IGF-1 jest najprawdopodobniej zachowa-

na [11], natomiast w fazie destrukcji komórki β jej sekrecja się zmniejsza i dochodzi do zaburzenia osi GH-IGF [10]. Z kolei na lokalną produkcję IGF-1 w osteoblastach silnie hamująco wpływa hiperglikemia oraz kumulowanie się w kolagenie późnych produktów glikacji białek [9], jednak określenie klinicznego znaczenia IGF-1 i IGF-2 w determinowaniu BMD u chorych na DM2 wymaga dalszych badań.

Większość z omówionych powyżej czynników wpływa dodatnio na masę kostną. Jednak w DM2 istnieją także czynniki nasilające resorpcję kostną. Najsilniejszym wydaje się hiperglikemia, ponieważ glukoza jest podstawowym surowcem energetycznym dla osteoklastów [5, 30]. Poza tym, hiperglikemia prowadzi do nasilenia nieenzymatycznej glikacji białek wchodzących w skład struktury kości, jak na przykład kolagen typu I [8, 30]. Z kolei towarzysząca hiperglikemii glikozuria może prowadzić do hiperkalciurii i supresji wydzielania parathormonu [31]. Chorzy na DM2 w porównaniu z osobami zdrowymi prawdopodobnie mają także niższe stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ w osoczu — przynajmniej na początku choroby [32]. Jednak niekorzystne oddziaływanie hiperglikemii na metabolizm kostny prawdopodobnie odgrywa rolę jedynie w okresach znacznej dekompensacji metabolicznej; w okresie względnego wyrównania cukrzycy najprawdopodobniej przeważają czynniki zależne od otyłości i masy tkanki tłuszczowej, które pobudzają tworzenie kości [5, 7].

Zdecydowana większość badań wskazuje, że w ocenie densytometrycznej chorzy na DM2 mają wyższą BMD o 4–11% w porównaniu z osobami zdrowymi, niezależnie od miejsca pomiaru [17, 32–34]. Dotyczy to szczególnie kobiet, u których BMD jest zwykle wyższa o 8–10% w porównaniu z mężczyznami [33, 34].

Czynniki mogące wpływać na BMD u chorych na DM2 zestawiono w tabeli I.

Epidemiologia złamań kości w cukrzycy typu 2

Wyniki dużych badań populacyjnych wskazują, że u chorych na DM2 istnieje znacznie zwiększone ryzyko złamań kości, przede wszystkim kości udowej (tab. II). Z metaanalizy przeprowadzonej przez Janghorbani i wsp. [6] wynika, że w DM2 ryzyko względne (RR, *relative risk*) złamania bliższej nasady szyjki kości udowej wynosi 1,7 (95% CI 1,3–2,2) i jest nieco większe u mężczyzn niż u kobiet. W podobnym stopniu wzrasta ryzyko wszystkich złamań kości (RR = 1,3; 95% CI 1,1–1,5), natomiast ryzyko złamań bliższych kości ramiennej, złamania Collesa, żeber oraz kości stawu skokowego kształtuje się na poziomie podobnym, jak w populacji ogólnej. Jakie więc czynniki powodują, że chorzy na DM2 są w grupie ryzyka złamań kostnych, mimo że najczęściej mają prawidłową lub nawet zwiększoną

Tabela I. Czynniki wpływające na gęstość mineralną kości u chorych na cukrzycę typu 2**Table I. Factors that influence on mineral density of bone in patients with diabetes mellitus type 2**

Pobudzające	↑ masy tkanki tłuszczowej
	↑ masy tkanki mięśniowej
	↑ leptyny (obwodowo)
	hiperinsulinemia/insulinooporność
	↑ rezystyny
	↑ prepeptyny
	↑ amyliny
	↑ greliny
	↑ IGF-1
	↓ adiponektyny
Hamujące	↑ glukozależnego polipeptydu insulintropowego
	↑ leptyny (ośrodkowo)
	hiperglikemia
	glukozuria
	kwasica metaboliczna
	↓ 1,25(OH) ₂ D ₃
	↑ produktów późnej glikacji białek

IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) — insulinopodobny czynnik wzrostu 1

BMD? Ostatnio podkreśla się, że BMD nie jest jedynym wyznacznikiem ryzyka złamań, ponieważ około 50–75% osteoporotycznych złamań kości występuje u osób, które nie spełniają kryteriów densytometrycznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) dla rozpoznania osteoporozy [43]. Standardowe, powszechnie stosowane metody densytometryczne zliczają BMD w dwóch wymiarach, nie mogą więc dostarczyć informacji o rzeczywistej gęstości mineralnej, ani tym bardziej o jakości kości. Jakość kości odnosi się do składowych, dla których nie ma jeszcze narzędzi do wiarygodnej oceny przyżyciowej; jakość kości wyznacza jej mikroarchitektura, tempo przebudowy kostnej, stopień kumulowania się w niej mikrourazów prowadzących do mikrozłamań oraz stopień mineralizacji macierzy. Część badań sugeruje, że w cukrzycy przebudowa kości jest zwolniona: liczba osteoblastów zmniejsza się i opóźnia się tworzenie osteoidu oraz jego mineralizacja. Wykazano to zarówno w dynamicznych badaniach histomorfometrycznych, jak i w biochemicznej ocenie funkcji osteoblasta [2, 30–32], chociaż uzyskano również odmienne wyniki [6, 11]. Jako potencjalną przyczynę zwiększonej podatności chorych na DM2 na złamania wskazywano też mikroangiopatię naczyń szpiku kostnego [6], ale nie potwierdzono tego w późniejszych badaniach. Wytry-

Tabela II. Ryzyko względne (RR) złamań kości u chorych na DM2**Table II. Relative risk (RR) of bone fractures in patients with diabetes mellitus type 2**

Autor	Okres obserwacji	Populacja (kobiety/ /mężczyźni)	Wiek (lata)	Złamania biodra RR (95% CI)	Złamania przedramienia RR (95% CI)	Wszystkie złamania RR (95% CI)	Złamania kręgow RR (95% CI)
Forsén [35]	9	770 M 1080 K	> 50	1,2 (0,4–3,2) M 1,8 (1,1–2,9) K			
Ivers [36]	5	216 K/M	> 50	0,6 (0,2–2,2)	0,7 (0,2–2,3)	0,9 (0,7–1,0)	
Nicodemus [37]	11	47	55–59	1,7 (1,2–2,4)			
Schwartz [38]	9,4	675 K	> 65	1,8 (1,2–2,7)	0,9 (0,6–1,4)		1,1 (0,7–1,8)
Ottenbacher [39]	7	399 K 291 M	> 65	1,5 (1,0–2,3)			
Strotmeyer [40]	4,5	243 K 323 M	70–79			1,6 (1,1–2,5)	
Gerdhem [41]	4,6	75 K	> 75	0,54 (0,2–1,49)		0,7 (0,4–1,4)	
De Liefde [1]	6,8	483 K 309 M	> 55	1,3 (0,8–2,3)	1,4 (0,8–2,4)		0,52 (0,2–1,4)
Holmberg [42]	15–19	166 K 276 M	44–48	4,0 (1,7–9,4) K 6,4 (3,4–11,8) M	1,5 (0,7–3,0) K 2,2 (0,9–4,8) M	1,9 (1,3–2,8) K 2,4 (1,7–3,4) M	2,9 (1,3–6,3) K 1,1 (0,4–3,5) M
Ahmed [45]	6	198 K 175 M	25–80	1,9 (1,0–3,5) K 1,6 (0,6–4,5) M			
Janghorbani [44]	22	8348 K	35–59	2,2 (1,8–2,7)			

RR (*relative risk*) — ryzyko względne

małość mechaniczną kości może również upośledzać kumulowanie się w kolagenie zaawansowanych późnych produktów nienzymatycznej glikacji białek, co mogłoby hamować proliferację i różnicowanie się osteoblastów oraz generować stres oksydacyjny [8, 9]. Opisane mechanizmy są wspólne dla DM1 i DM2.

Jednak u chorych na DM2 najprawdopodobniej ważniejszą rolę odgrywa większa skłonność do upadków. W tej grupie pacjentów często współistnieją zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycową chorobą oczu, neuropatia obwodowa, nadciśnienie tętnicze, hipotonia ortostatyczna (z powodu neuropatii autonomicznej i/lub przyjmowanych leków hipotensyjnych) oraz choroba niedokrwienna naczyń mózgowych, serca i kończyn dolnych, predysponujące do upadków [6, 7].

Mimo że cytowane badania kliniczne wskazują na wyraźny związek DM2 ze zwiększoną zapadalnością na złamania kości, ich wyniki należy oceniać z ostrożnością. Żadne z dotychczas przeprowadzonych badań nie oceniało częstości złamań w prospektywnej ocenie grupy chorych na DM2 rozpoznanej na podstawie pewnych kryteriów diagnostycznych. Przedstawione badania mają najczęściej charakter przekrojowy (przeprowadzone były w populacji ogólnej zamieszkującej określony obszar geograficzny), a DM2 identyfikowano na podstawie danych z kwestionariuszy osobowych [7], rejestrów szpitalnych zachorowań [45] czy testów obciążenia glukozą wykonywanych inaczej niż rekomenduje WHO [1]. Ponadto chorzy na DM2 z powodu zarówno cukrzycy, jak i chorób współistniejących, często przyjmują leki, które same mogą wpływać na częstość złamań (tab. III). Nie wiadomo zresztą, czy zwiększona podatność na złamania ściśle wiąże się z DM2, a nie z ogólnie gorszym stanem zdrowia chorych na cukrzycę, predys-

ponującym do upadków. Zjawisko to poznano na przykład u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, gdzie ryzyko złamania szyjki kości udowej wzrasta ponad 2-krotnie (OR 2,38; 95% CI 1,92–2,94), niezależnie od innych czynników ryzyka złamań [52].

Mimo tych ograniczeń wydaje się, że chorzy na DM2 stanowią grupę z podwyższonym ryzykiem złamań, w dużym stopniu niezależnym od BMD. Obecnie nie ma specyficznych metod profilaktyki i leczenia osteoporozy w cukrzycy, więc powinny się one opierać na powszechnie przyjętych zasadach postępowania. W tej grupie chorych najbardziej celowe wydaje się propagowanie postaw zdrowotnych mających na celu eliminację trzech niekorzystnie oddziałujących czynników dietetycznych i środowiskowych, jak: mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu, czy niska podaż witaminy D, jak również edukacja pod kątem profilaktyki upadków.

Piśmiennictwo

- De Liefde II, van der Klift M, de Laet CE i wsp. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1713–1720.
- Isaia GC, Ardisson P, Di Stefano M i wsp. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1999; 36: 35–38.
- Majima T, Komatsu Y, Yamada T i wsp. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int* 2005; 16: 907–913.
- Gunczler P, Lanes R, Paoli M, Martinis R, Villaroel O, Weisinger JR. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 4: 525–528.
- Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK i wsp. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1317–1328.
- Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC i wsp. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 495–505.
- 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: 427–444.
- Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI i wsp. Influence of nonenzymatic glycation on biochemical properties of cortical bone. *Bone* 2001; 28: 195–201.
- McCarthy AD, Etcheverry SB, Cortizo AM. 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.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M i wsp. Serum insulin-like growth factor-I is associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1675–1681.
- Cutrim DM, Pereira FA, de Paula FJA i wsp. Lack of relationship between glycemic control and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 221–227.
- Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV i wsp. 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: 1084–1091.
- Khosla S, Atkinson EJ, Riggs BL i wsp. Relationship between body composition and bone mass in women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 857–863.
- Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Pisprasert V i wsp. A meta-analysis of relationships among leptin, fat mass, lean mass, and bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (supl. 1): S261.
- Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 595–606. Epub 2007.
- Revilla M, Villa LF, Sanchez-Atrio A i wsp. Influence of body mass index on the age-related slope of total and regional bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 134–138.
- Dennison EM, Syddall HE, Aihie Sayer A i wsp. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance? *Diabetologia* 2004; 47: 1963–1968.

Tabela III. Wpływ najczęściej przyjmowanych leków przez chorych na DM2 na ryzyko złamań kości

Table III. Influence of most often taken drugs by patients with diabetes mellitus type 2 on the risk of bone fracture

Preparaty lecznicze	OR (95% CI)
Tiazydowe leki moczopędne [46]	0,90 (0,88–0,93)
Diuretyki pętlowe [47]	1,51 (1,48–1,55)
Statyny [48]	0,87 (0,83–0,92)
Leki β -adrenolityczne [49]	0,91 (0,88–0,93)
Antagoniści wapnia [49]	0,94 (0,91–0,96)
Inhibitory ACE [49]	0,93 (0,90–0,96)
Nitraty [50]	0,89 (0,86–0,92)
Insulina [51]	3,20 (1,32–7,74) M 1,41 (0,73–2,73) K

OR (*odds ratio*) — iloraz szans

18. Cornish J, Callon KE, Bava U i wsp. Effects of calcitonin, amylin and calcitonin gene related peptide on osteoclast development. *Bone* 2001; 29: 162–168.
19. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A i wsp. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003; 52: 1274–1278.
20. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL i wsp. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57–58.
21. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A i wsp. Adiponectin and its receptors are expressed in bone forming cells. *Bone* 2004; 35: 842–849.
22. Richards JB, Valdes AM, Burling K i wsp. Serum adiponectin and bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1517–1523.
23. Jürimäe J, Jürimäe T. Adiponectin is a predictor of bone mineral density in middle-aged premenopausal women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1253–1259.
24. Luo XH, Guo LJ, Xie H i wsp. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1648–1656.
25. Hamrick MW. Leptin and bone: a consensus emerging? *BoneKey-Osteovision* 2007; 4: 99–107. <http://www.bonekey-ibms.org/cgi/content/full/ibmske;4/3/99>.
26. Cornish J, Callon KE, Bava U i wsp. Preptin, another peptide product of the pancreatic beta cell, is osteogenic in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: 117–122.
27. Cornish J, Callon KE, Watson M i wsp. Resistin, an adipocytokine, stimulates osteoblast and osteoclast proliferation. *Bone* 2006; 38 (supl. 1): 9.
28. Kempa A, Krzyżanowska-Świniarska B, Miazgowski T i wsp. Not insulin but insulin sensitivity, leptin and cortisol are major factors regulating serum acylated ghrelin level in healthy women. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 659–665.
29. Kim SW, Her SJ, Park SJ i wsp. Ghrelin stimulates proliferation and differentiation and inhibits apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Bone* 2005; 37: 359–369.
30. Williams JP, Blair HC, McDonald JM i wsp. Regulation of osteoclastic bone resorption by glucose. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 646–651.
31. Clowes JA, Robinson RT, Heller SR i wsp. Acute changes of bone turnover and PTH induced by insulin and glucose: Euglycemic and hypoglycemic hyperinsulinemic clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3324–3329.
32. Scragg R, Haldaway I, Singh V i wsp. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27: 181–188.
33. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M i wsp. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993; 14: 29–33.
34. Perez-Castrillon JL, De Luis D, Martin-Escudero JC i wsp. Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 317–321.
35. Forsen L, Meyer LJ, Midthjell K i wsp. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42: 920–925.
36. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P i wsp. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountain Eye Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1198–1203.
37. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24: 1192–1197.
38. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud H i wsp. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 32–38.
39. Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK i wsp. Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in Mexican-American older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M648–M653.
40. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV i wsp. 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.
41. Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K i wsp. Increased bone mineral density and decreased bone turnover, but no evident alternation of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1506–1512.
42. Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM i wsp. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1065–1077.
43. Seeman E. An exercise in geometry. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 373–378.
44. Janghorbani M, Feskanich D, Willet WC i wsp. Prospective study of diabetes mellitus and risk of hip fracture: The Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1573–1578.
45. Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK i wsp. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: The Tromso Study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 495–500.
46. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Reduced fracture risk in users of thiazide diuretics. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 167–175.
47. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics. *J Intern Med* 2006; 117–124.
48. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Statin but not non-statin lipid-lowering drugs decrease fracture risk: a nation-wide case-control study. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 27–36.
49. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens* 2006; 24: 581–589.
50. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide case-control study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1811–1817.
51. Monami M, Cresci B, Colombini A i wsp. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* 2007; DOI: 10.2337/dc07-1736.
52. Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A i wsp. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1355–1362.