

POREMEĆAJ KOŠTANOG METABOLIZMA U ŠEĆERNOJ BOLESTI

Rešetar, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:749789>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Katarina Rešetar

POREMEĆAJ KOŠTANOG METABOLIZMA U ŠEĆERNOJ BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Katarina Rešetar

POREMEĆAJ KOŠTANOG METABOLIZMA U ŠEĆERNOJ BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana ____ . lipnja 2020. u/na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u

Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Duška Petranović, prim. dr. med.
2. Doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.
3. Prof. dr. sc. Olga Cvijanović, dr. med.

Rad sadrži 40 stranica, 1 tablicu, 1 sliku i 32 literaturna navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Sanji Klobučar Majanović, dr. med. na savjetima, pomoći i uloženom vremenu pri izradi diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojim dragim roditeljima, bratu i Roku koji su uvijek bili uz mene i bez kojih sve ovo ne bi bilo moguće.

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Svrha rada.....	4
3. Pregled literature na zadanu temu	5
3.1. Građa kosti.....	5
3.2. Šećerna bolest i rizik prijeloma kostiju	7
3.3. Patofiziologija poremećaja koštanog metabolizma u šećernoj bolesti	9
3.3.1. AGEs i hiperglikemija	10
3.3.2. Inzulin i IGF.....	12
3.3.3. PPAR γ	13
3.3.4. Gastrointestinalni hormoni.....	13
3.3.5. Osteokalcin	14
3.3.6. Sklerostin	14
3.3.7. Vitamin D i PTH.....	15
3.3.8. Pretilost i adipokini	17
3.3.9. Oralni antihiperglikemici i inzulin.....	18
3.4. Dijagnoza koštanih promjena u šećernoj bolesti	22
3.5. Terapijski pristup koštanim promjenama u šećernoj bolesti	25
4. Rasprava	29
5. Zaključci.....	32
6. Sažetak	34
7. Summary	35
8. Literatura	36
9. Životopis.....	40

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

IDF - Međunarodna dijabetička federacija (eng. *International Diabetes Federation*)

CroDiab - nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću

T1DM - tip 1 šećerne bolesti (eng. *Type 1 diabetes mellitus*)

T2DM - tip 2 šećerne bolesti (eng. *Type 2 diabetes mellitus*)

OGTT - oralni test opterećenja glukozom (eng. *Oral Glucose Tolerance Test*)

BDM - mineralna gustoća kosti (eng. *Bone Mineral Density*)

DXA - denzitometrija (eng. *Dual-energy X-Ray*)

SZO - svjetska zdravstvena organizacija

SD - standardna devijacija

HR-pQCT - kvantitativna kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (eng. *High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography*)

BMI - indeks tjelesne mase (eng. *Body Mass Index*)

IGF-1- inzulinu sličan faktor rasta 1 (eng. *Insulin-like Growth Factor 1*)

AGEs – krajnji produkti uznapredovale glikacije (eng. *Advanced Glycation End-products*)

CTX - C terminalni telopeptid (eng. *C-Terminal cross-linked telopeptide*)

P1NP - amino-terminalni propetid prokolagena tipa 1 (eng. *Procollagen type 1 amino terminal Propeptide*)

ROS - reaktivni oblici kisika (eng. *Reactive Oxygen species*)

RAGE - receptor za krajnje produkte uznapredovale glikacije (eng. *Receptor for Advanced Glycation Endproducts*)

RANK-L - ligand za RANK

RANK - receptor aktivator nuklearnog čimbenika kapa B

PPAR γ – peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor gama (eng. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*)

GIP - гастриčni inhibitorski polipeptid

GLP1 - glukagonu sličan peptid-1 (eng. *Glucagon-Like Peptide-1*)

PTH – paratiroidni hormon

IU - internacionalna jedinica (eng. *International Unit*)

TNF-alfa - faktor tumorske nekroze alfa (eng. *Tumour Necrosis Factor alpha*)

IL-6 - interleukin 6

CRP - C-reaktivni protein

TZD - tiazolidindioni

DPP-4 - dipeptidil peptidaza-4

SGLT2 - suprijenosnik natrija i glukoze 2 (eng. *Sodium/Glucose co transporter 2*)

ALP - alkalna fosfataza (eng. *Alkaline phosphatase*)

NTX - N-terminalni telopeptid (eng. *N-terminal telopeptide*)

HYP – hidroksiprolin (eng. *Hydroxyproline*)

1. Uvod

Šećerna bolest (*diabetes mellitus*) naziva se globalnom pandemijom današnjice i jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema diljem svijeta. Prema procjeni IDF-a, prevalencija šećerne bolesti za dobnu skupinu od 20-79 godina starosti u svijetu u 2019. godini iznosila je 9.3% (463 milijuna ljudi). S obzirom da je broj oboljelih u stalnom porastu, procjenjuje se da će do 2045. godine prevalencija u svijetu biti 10.9% (700 milijuna). Svaka druga osoba ne zna da je oboljela od šećerne bolesti, a još 374 milijuna ljudi ima poremećaj tolerancije glukoze (predijabetes). U svijetu svake godine od šećerne bolesti umire 4,2 milijuna ljudi od kojih je gotovo polovica mlađa od 60 godina. (1)

Prema podacima CroDiab-a u Republici Hrvatskoj su 2018. godine registrirane 303 992 osobe s dijagnozom šećerne bolesti, a broj oboljelih povećava se iz godine u godinu. Na temelju ranijih istraživanja procjenjuje se da tek 60% oboljelih ima postavljenu dijagnozu, zbog čega bi ukupan broj oboljelih mogao biti oko 500 000. Šećerna bolest je 4. vodeći uzrok smrti u Republici Hrvatskoj s udjelom od 5.4% u 2018. godini. (2)

Šećerna bolest obuhvaća heterogenu grupu kroničnih metaboličkih bolesti karakteriziranih hiperglikemijom koja je posljedica poremećaja stvaranja, izlučivanja i/ili djelovanja inzulina te poremećaja metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina. Bolest je multifaktorijalna, nastaje složenom interakcijom genetskih i okolišnih faktora. (3)

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2019.godine, šećerna bolest se dijeli na tip 1, tip 2, gestacijski dijabetes, hibridni oblici dijabetesa te ostali specifični tipovi dijabetesa. (4)

Tip 1 dijabetesa nastaje destrukcijom β stanica Langerhansovih otočića gušterače koji proizvode inzulin. Najčešće je autoimunog podrijetla i dovodi do potpune deficijencije inzulina. Najčešće nastaje u djetinjstvu i mlađoj odrasloj dobi. Inzulin je hormon od vitalne važnosti za osobe s T1DM jer njegov manjak može dovesti do fatalnih posljedica poput ketoacidoze koja često može biti i prvi znak bolesti, kome i smrti. Glavnu ulogu u liječenju ima inzulin u kombinaciji s prilagođenom prehranom i tjelovježbom. (4, 5)

Tip 2 dijabetesa je najčešći tip dijabetesa, javlja se u 90-95% slučajeva, a nastaje zbog disfunkcije β stanica i posljedičnog poremećaja u sekreciji inzulina i/ili inzulinske rezistencije. Često je povezan s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću. T2DM često ostaje dugo nedijagnosticiran jer hiperglikemija nije dovoljna da bi uzrokovala tipične simptome dijabetesa, zbog čega postoji povećan rizik od razvoja makro i mikrovaskularnih komplikacija. Kod trećine pacijenata bolest se može regulirati pravilnom prehranom i tjelovježbom, dok ostali moraju uzimati oralne antihiperglikemike, a ponekad naposljetku i inzulin. (4, 5)

Trenutno postoje četiri dijagnostička testa za dijabetes: mjerenje glukoze natašte, mjerenje glukoze 2 sata nakon oralnog opterećenja sa 75 grama glukoze (OGTT), određivanje vrijednosti HbA1c i prigodno mjerenje glukoze kod simptomatske osobe. Dijagnoza dijabetesa postavlja se ako su vrijednosti glukoze u plazmi natašte $\geq 7,0$ mmol/L, $\geq 11,1$ mmol/L nakon OGTT-a, ako je HbA1c $\geq 6,5\%$ ili je slučajan nalaz glukoze u krvi $\geq 11,1$ mmol/L uz prisustvo znakova i simptoma dijabetesa poput učestalog mokrenja, pojačane žeđi i/ili gubitka tjelesne težine. (4)

Iako je dijabetes neizlječiva bolest, ona se može držati pod kontrolom pomoću farmakoloških i nefarmakoloških mjera čiji je cilj dobra kontrola glikemije, a čime se odgađa početak i progresija komplikacija bolesti. (5)

Kronične komplikacije šećerne bolesti su brojne i utječu na čitav niz organskih sustava. Pored komplikacija na velikim i malim krvnim žilama, osobe oboljele od dijabetesa izložene su povećanom riziku nastanka drugih bolesti, poput nealkoholne masne bolesti jetre, depresije, ali i poremećaja koštanog metabolizma koji može dovesti do razvoja osteoporoze. (5)

Osteoporoza je progresivna metabolička bolest koju karakterizira smanjena mineralna gustoća i poremećena arhitektura koštanog tkiva. Posljedica tih promjena je povećana lomljivost kostiju. Dijagnoza osteoporoze se postavlja na temelju mjerenja mineralne gustoće kosti (BMD). Zlatni standard za mjerenje BMD je denzitometrija (DXA), a kao standard preporuča se mjerenje na proksimalnom kraju bedrene kosti. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) osteoporozi karakterizira BMD najmanje 2,5 standardne devijacije (SD) niža od prosječne vrijednosti za mlade i zdrave žene, a izražava se kao T score -2.5 i više. Iste vrijednosti se koriste i za dijagnozu osteoporoze u muškaraca. Nalaz T score -1,0 do -2.5 također je rizik nastanka prijeloma i definiran je kao osteopenija odnosno niska koštana masa. Osteoporoza je u početku asimptomatska, a najčešće se prepozna tek kada se dogodi prijelom. Posljedice prijeloma mogu biti smanjena kvaliteta života, invalidnost, pa čak i smrt. (6)

Brojne prethodne studije otkrile su povezanost između šećerne bolesti i osteoporoze, a danas se definitivno zna da su i T1DM i T2DM povezani s povećanim rizikom osteoporotskih prijeloma.

2. Svrha rada

Svrha ovog rada je opisati poremećaj koštanog metabolizma u šećernoj bolesti, odnosno različite mehanizme koji dovode do nastanka koštanih promjena. Ujedno, svrha ovog rada je i opisati mogućnosti pravodobnog kliničkog prepoznavanja i terapije koštanih promjena u šećernoj bolesti s ciljem prevencije prijeloma te isticanje važnosti otkrivanja novih terapijskih strategija.

3. Pregled literature na zadanu temu

3.1. Građa kosti

Koštano tkivo je vezivno tkivo koje pruža potporu zglobovima, tetivama i ligamentima, štiti vitalne organe, mjesto je stvaranja krvnih stanica te djeluje kao spremnik za kalcij i fosfor čime održava normalnu mineralnu homeostazu u organizmu. (7)

Kost se sastoji od mineralizirane međustanične tvari i tri vrste stanica: osteoblasta, osteocita i osteoklasta. Unutarnju i vanjsku površinu kosti oblaže sloj vezivnog tkiva koji sadrži osteogene stanice, endost na unutarnjoj površini i periost (pokosnica) na vanjskoj. Koštani matriks građen je od anorganske i organske tvari. Anorganska tvar se većinom sastoji od kalcijeva fosfata u obliku kristala hidroksiapatita koji se nalazi između kolagenih vlakana i paralelno s njima, a koji osigurava tvrdoću kostiju. Preostali dio čine karbonatne, kloridne soli, soli magnezija i drugih metala. Organsku tvar čine čvrsta i elastična kolagena vlakna, uglavnom tip I i nekolagenski proteini poput glikozaminoglikana, glikoproteina, proteoglikana, osteonektina i osteokalcina. Glavna funkcija navedenih bjelančevina je regulacija umrežavanja kolagenih vlakana i kristala hidroksiapatita te povezivanje koštanih stanica s međustaničnom tvari. Kolagena vlakna u pojedinoj koštanoj lameli međusobno su gotovo paralelna. Kolagena vlakna u susjednim lamelama postavljena su pod određenim kutom, u pravilu pravim kutom. Specifična građa izvanstaničnog matriksa osigurava optimalna biomehanička svojstva koštanog sustava, a to su elastičnost i čvrstoća. (8, 9)

Osteoblasti su zrele stanice koštanog tkiva odgovorne za sintezu i kalcifikaciju koštanog matriksa i za regulaciju aktivnosti osteoklasta. Sinteza koštane tvari počinje stvaranjem strukturnog proteina, kolagena tip I koji pridonosi elastičnosti i čvrstoći koštanog tkiva. Iz osteoblasta se diferenciraju osteociti kao terminalno diferencirane stanice koštanog tkiva. Osteociti komuniciraju s ostalim stanicama i sa svojom okolinom putem izdanaka plazmatske

membrane i propusnih veza. Osteociti imaju sposobnost transformacije stimulansa uzrokovanog mehaničkim opterećenjem u biokemijske signale, što otvara mogućnost kontrole procesa stvaranja i razgradnje kosti, omogućavajući time pravilan odgovor tijela na mehaničko opterećenje. Osteoklasti su multinuklearne stanice odgovorne za resorpciju koštanog tkiva. Osteoklasti razgrađuju kost tijekom fiziološkog remodeliranja kosti i u patološkim stanjima gdje je koštana razgradnja povećana. Životni je vijek osteoklasta ograničen te nakon što su razgradili kost, odumiru apoptozom. (8, 9, 10)

Na temelju organizacije temeljnih sastojaka, koštano tkivo dijeli se u dvije vrste, kompaktnu (kortikalnu) i spužvastu (trabekularnu) kost. Kortikalna kost čini 80% skeleta, nalazi se u dugim kostima te čini površinski dio praktički svih kosti skeleta, tvrdo je i gusto koštano tkivo bez većih šupljina. Koncentrične lamele okružuju centralne Haversove kanale koji sadrže krvne i limfne žile, živce i vezivno tkivo. Haversov kanal s pripadajućim lamelama čini osnovnu morfološku jedinicu kompaktne koštane tvari-osteon. Trabekularna kost je manje gustoće i veće površine od kortikalne, brže remodelacije te ispunjava sredinu i krajeve dugih kostiju, sredinu ravnih kostiju te tijelo kralješaka. Sastoji se od međusobno povezane mreže koštanih trabekula ili gredica između kojih je koštana srž. Koštane gredice grupirane su u pravcima koji pokazuju smjer djelovanja sila tlaka i vlaka. Kortikalna poroznost iznosi svega 5-10%, s druge strane, poroznost trabekularnog dijela kosti je puno veća i iznosi 50-90%. Omjer i količina kortikalne i trabekularne kosti određuju kvalitetu, čvrstoću i funkciju kosti. (8, 9, 10)

Kost je prirodno dinamično tkivo koje se tijekom života stalno razgrađuje i izgrađuje kroz proces pregradnje (remodelacije) kosti. Koštana pregradnja omogućuje održavanje kvalitete kosti i aktivnu prilagodbu strukture kosti najčešćem djelovanju sila vlaka i tlaka čineći kost manje lomljivom. Pregradnjom kosti održava se i mineralna homeostaza organizma. Proces pregradnje kosti reguliran je metaboličkim, hormonskim, nutritivnim i mehaničkim

čimbenicima, a regulacija se odvija preko citokina uz aktivnost i međusobnu interakciju osteoklasta, osteoblasta i osteocita. (11)

3.2. Šećerna bolest i rizik prijeloma kostiju

Učinci šećerne bolesti na kosti su složeni. Studije koje su provedene na tu temu slažu se kako je rizik prijeloma povećan u šećernoj bolesti, ali također i da mineralna gustoća kostiju možda i nije pravi pokazatelj krhkosti kostiju, što je posebno istaknuto kod tipa 2 šećerne bolesti. Najčešći prijelomi su prijelomi kuka, distalnog radijusa, femura, kralježnice, proksimalnog humerusa i stopala. Prijelomi predstavljaju važan izvor morbiditeta i mortaliteta, posebno u starijoj populaciji. (12)

Meta-analize su pokazale smanjenu masu kosti na nekoliko mjerenih mjesta i posljedični povećani rizik prijeloma kod pacijenta s T1DM. T1DM je najčešće dijagnosticiran u djetinjstvu i adolescenciji te može rezultirati smanjenom vršnom koštanom masom i smanjenjem BDM-a. Osim toga, smanjena je snaga kostiju te postoji poremećaj stvaranja kosti, čime se objašnjava rizik razvoja osteoporoze. Niska koštana masa povezana je s postojanjem vaskularnih komplikacija poput retinopatije i neuropatije, trajanjem bolesti i lošom kontrolom glikemije. Dijabetička periferna neuropatija može indirektno utjecati na smanjenje BDM na način da je pacijent manje fizički aktivan uz postojanje neuro-mišićno-koštanih interakcija i povećane sklonosti padovima. (13, 14)

Za razliku od T1DM, kod pacijenta s T2DM povećan rizik od nastanka prijeloma paradoksalno nije povezan sa smanjenom BDM, nego češće s normalnom ili čak i povećanom BDM. Razlog se vidi u tome da je povećani rizik prijeloma posljedica nepravilnosti u čvrstoći koštanog materijala i biomehaničkoj kvaliteti kostiju. Snaga kostiju se definira kao zbroj koštane mase i kvalitete kostiju. Istraživanje pomoću HR-pQCT-a pokazalo je deficit u kortikalnoj kosti, odnosno povećanu kortikalnu poroznost kao mogući uzrok smanjenju

čvrstoće kosti i povećanoj sklonosti prijelomima u T2DM. Zbog izmijenjenog metabolizma glukoze dolazi do upalnih promjena u intimi krvnih žila i nastanka kalcifikacija, što ubrzava proces ateroskleroze. Pacijenti s T2DM i dokazanim mikrovaskularnim komplikacijama pokazuju porast kortikalne poroznosti prvenstveno zbog kompromitirane cirkulacije u kortikalnoj kosti. Prema tome, osim smanjene mineralne gustoće kostiju, krhkost kosti ovisi i o promjenama u koštanoj mikrostrukturi te o svojstvima samog koštanog materijala. Također, nalaz denzitometrije ovisi i o tome u kojoj fazi je T2DM. Dugogodišnji T2DM, uz starenje pacijenta predisponira veću učestalost padova, što povećava i mogućnost nastanka prijeloma. Utjecaj imaju i neadekvatna kontrola glikemije, hipoglikemija, nuspojave lijekova koje mogu dovesti do veće krhkosti kostiju i lomova. Kao mogući razlog za povećani BDM kod pacijenta s T2DM navodi se povećana tjelesna masa te kako visoki BDM ne mora biti pokazatelj dobre čvrstoće kostiju. Pretilost je kod pacijenata s T2DM rizični faktor nastanka prijeloma. Kod T2DM naglasak se stavlja na podležeći kompleksni mehanizam signalnih puteva koji sudjeluju u promjenama koštanog metabolizma, a koji utječu na kvalitetu kostiju. (13, 14)

Rizik pada u starijoj populaciji povećava istodobna uporaba više lijekova, smanjena oštrina vida, ortostatska disregulacija, poremećaj ravnoteže i hoda te oslabljena propriocepcija. Pored povećane krhkosti kostiju, bolesnici sa šećernom bolesti imaju povećanu sklonost padovima i shodno tome povećani rizik prijeloma kostiju. Nekoliko studija je pokazalo da se rizik od pada povećava kao rezultat komplikacija šećerne bolesti, osobito periferne neuropatije, zatim retinopatije, nefropatije, makrovaskularnih komplikacija kao i sarkopenije, koja je poremećaj karakteriziran degenerativnim gubitkom mase, kvalitete i snage skeletnih mišića, a javlja se češće u bolesnika s dijabetesom. Retinopatija povećava rizik pada zbog slabljenja vida, a kardiovaskularne komplikacije mogu voditi do zatajivanja srca, srčanih aritmija i cerebrovaskularnog infarkta prilikom kojih može doći do gubitka svijesti i pada. Hipoglikemija kao akutna komplikacija šećerne bolesti povećava rizik za pad. Slabost mišića uslijed

nedostatka vitamina D, promjene koštanog metabolizma u sklopu dijabetičke bolesti bubrega te neuropatija povećavaju rizik za pad, a time i prijelom kosti. Osteoporotski prijelomi povezani su sa smanjenjem tjelesne pokretljivosti i povećanim rizikom od pada. Prijelom kuka uzrokuje neravnotežu i smanjuje tjelesnu aktivnost, a prijelomi kralješaka uzrokuju promjenu držanja tijela zbog kifoze torakalne kralježnice i smanjene mišićne snage u leđima i donjim ekstremitetima. Prijelomi često sporo cijele zbog čega je povećan rizik od infektivnih i perioperativnih kardiovaskularnih komplikacija dugotrajne hospitalizacije. Studija je pokazala da su srčane komplikacije i dekubitalni ulkusi nakon frakture kuka 2 puta češći kod bolesnika s T2DM nego u zdravih pojedinaca te dovode do produženja hospitalizacije za 4 dana. Povećan je rizik od nastanka infekcija rana nakon prijeloma, odgođenog cijeljenja i visoke učestalosti nastanka pseudoartroza. Rizik prijeloma ovisi i o kvaliteti glikemijske kontrole i trajanju bolesti pa tako loša glikemijska kontrola i duže trajanje bolesti povećavaju rizik za prijelom. Smanjena tjelesna aktivnost i pokretljivost nakon prijeloma negativno utječu na kontrolu glikemije kod dijabetičara. (15, 16, 17, 18)

3.3. Patofiziologija poremećaja koštanog metabolizma u šećernoj bolesti

Mehanizmi koji su u podlozi krhkosti kostiju u šećernoj bolesti su složeni. Oni su rezultat interakcije nekoliko čimbenika koji su djelomično zajednički T1DM i T2DM. Pacijenti s T1DM imaju gotovo potpunu afunkciju beta stanica i nisku razinu IGF-1, što negativno utječe na funkciju osteoblasta tijekom rasta i u konačnici dovodi do niske vršne koštane mase. T2DM narušava zdravlje kostiju u kasnijim fazama kada nedostatak inzulina, toksičnost hiperglikemije, AGEs, proupalni citokini i adipokini iz masnog tkiva svi djeluju zajedno i narušavaju mehanostatsku funkciju osteocita, koštanu pregradnju i svojstva kolagena. (16)

Studije pokazuju kako je pregradnja kostiju kod pacijenata sa šećernom bolesti usporena. To je pokazala niža razina markera koštane pregradnje poput serumskog CTX-a,

P1NP-a i osteokalcina. Histomorfometrijom je na razini tkiva detektiran smanjen broj osteoblasta i smanjene količine osteoida. Mikrovaskularne komplikacije dovode do smanjene krvnožilne opskrbe kostiju, posebno kortikalne kosti, što može poremetiti stvaranje kostiju. (16, 19)

3.3.1. AGEs i hiperglikemija

AGEs su modifikacije proteina koji postaju neenzimski glikirani nakon izlaganja šećerima i povišeni su u šećernoj bolesti. Povišena razina AGEs kao posljedica hiperglikemije i povećane razine oksidativnog stresa, mogla bi imati glavnu ulogu u razvoju krhkosti kostiju kod oboljelih od šećerne bolesti. Aktivacija receptora za AGEs u koštanim stanicama može pojačati proizvodnju upalnih citokina i ROS-a rezultirajući začaranim ciklusom kronične upale i resorpcije kostiju. Nakupljanje AGEs u kostima također negativno djeluje na svojstva koštanog materijala i normalna biomehanička svojstva kortikalnih i trabekularnih kosti. Nasuprot normalnom umrežavanju kolagenih vlakana posredovanom enzimima, kod umrežavanja pod djelovanjem AGEs dolazi do stvaranja krhkijih, manje elastičnih kostiju koje su manje sposobne savijati se prije nego što nastane prijelom. Prekomjerna glikacija molekula kolagena dovodi do smanjenja promjera vlakana i manjeg umrežavanja zbog čega se smanjuje otpor kostiju. Pentozidin je najbolje proučeni biomarker AGEs. Serumske razine pentozidina, AGEs i RAGE su povišene u bolesnika sa šećernom bolesti. Povišena razina pentozidina u mokraći kod T2DM pacijenata povezana je s povećanjem rizika prijeloma kralješaka, a povišena razina pentozidina u serumu povećava prevalenciju prijeloma kralješaka. Zbog toga je razina pentozidina predložena kao marker sadržaja AGEs u kostima i kao važan marker čvrstoće kostiju u bolesnika sa šećernom bolesti. AGEs mogu pridonijeti i smanjenom stvaranju kostiju tako da inhibiraju sintezu kolagena i osteokalcina te mineralizaciju osteoblasta. Osim toga, mogu ometati normalan razvoj osteoblasta, njihovu funkciju i stvaranje koštanog

matriksa, mogu inducirati osteoklastogenezu, što u konačnici može rezultirati razvojem osteoporoze. (16, 20, 21)

Kombinacija hiperglikemije i AGEs sinergistički inhibira mineralizaciju kosti. *In vitro* studije su pokazale da hiperglikemija ima izravan negativan učinak na osteoblaste. Akutna hiperglikemija i posljedična hiperosmolarnost inhibiraju ekspresiju osteokalcina i ostalih gena uključenih u sazrijevanje osteoblasta. Kronična hiperglikemija smanjuje ekspresiju gena koji kodira osteokalcin i ugradnju kalcija u kosti od strane osteoblasta. Osim što narušava funkciju osteoblasta, remeti i njihov odgovor na vitamin D. Acidoza uzrokovana hiperglikemijom također može povećati resorpciju kosti. Hiperglikemija i oksidativni stres mogu utjecati na diferencijaciju menzenhimalnih matičnih stanica pri čemu prednost pred stvaranju kosti ima adipogeneza, a glavnu ulogu u tom procesu ROS. Nekoliko studija je pokazalo kako je loša kontrola glikemije povezana s povećanim rizikom od prijeloma kod oboljelih od šećerne bolesti i povećanim rizikom od ateroskleroze. Visoka razina HbA1c povezana je sa smanjenjem markera koštane pregradnje poput osteokalcina i CTX-a i većim rizikom od višestrukih prijeloma kralješaka. Zaključak provedenih opservacijskih studija je da ciljna razina HbA1c bude manje od 8% kako bi se umanjio rizik nastanka prijeloma. Hiperglikemiju se povezuje i sa smanjenim sazrijevanjem, funkcijom i pokretljivošću osteoklasta. U studiji provedenoj na staničnim modelima koji su bili izloženi mediju s visokom koncentracijom glukoze mjerio se utjecaj na osteoklastogenezu izazvanu ligandom za receptor aktivator nuklearnog čimbenika kapaB (RANK-L) koji je dio signalnog puta koji regulira diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta. Aktivacija osteoklastogeneze pratila se mjerenjem aktivnosti tartarat-rezistentne kisele fosfataze, ekspresije kalcitoninskih receptora koji su karakteristični za zrele osteoklaste, katepsina K i kaspaze 3. Svi navedeni markeri osteoklastične aktivnosti bili su smanjeni u prisutnosti hiperglikemije. Sposobnost migracije i pokretljivosti osteoklasta bili su također smanjeni. Stoga je zaključeno da izloženost hiperglikemiji uzrokuje različite promjene

osteoklasta, uključujući smanjeno stvaranje, smanjenu aktivnost i pokretljivost, što u konačnici rezultira poteškoćama u zacjeljivanju mikrofraktura. Hiperglikemija također dovodi do glikozurije koja rezultira hiperkalciurijom, dovodi do hipokalcemije, ubrzane resorpcije kosti i tako pridonosi razvoju osteoporoze. (16, 20, 21, 22, 23)

3.3.2. Inzulin i IGF-1

Izrazito smanjenje vršne koštane mase kod nekih bolesnika s T1DM dovelo je do hipoteze da inzulin ima osteoanaboličke učinke. *In vivo* i *in vitro* ispitivanja pokazala su kako inzulin djeluje anabolički na koštano tkivo preko svojih receptora, IRS1 i IRS2 koji se nalaze na osteoblastima, stimulirajući stvaranje kostiju. Inzulin potiče proliferaciju osteoblasta i sintezu kolagena, a djelovanjem inzulina na osteoblaste povećava se i aktivnost osteokalcina. Putem istih receptora IGF-1 djeluje na povećanje broja osteoblasta i taloženja koštanog matriksa, a smanjuje razgradnju kolagena. Stanja u kojima nedostaje inzulin, poput T1DM, obično karakteriziraju i niske razine i/ili smanjeno djelovanje IGF-1. Disregulacija IGF-a vjerojatno je povezana s patogenezi povećane krhkosti kosti dijabetičara. Nekoliko *in vivo* studija pokazalo je kako visoke koncentracije AGEs i hiperglikemija smanjuju stimulativno djelovanje IGF-1 na osteoblaste i da potencijalno mogu stvoriti rezistenciju osteoblasta na IGF1. Kod T2DM dominantna promjena je inzulinska rezistencija, a relativni nedostatak inzulina javlja se u kasnijoj fazi bolesti. Ne zna se točno na koji način inzulinska rezistencija utječe na kost. Jedna od pretpostavki je da je opterećenje skeleta ugroženo zbog smanjene snage mišića, sekundarno smanjenom unosu glukoze u mišićne stanice. Prekomjerna ekspresija IGF-1 na osteoblastima povezana je s povećanom jakosti kortikalne kosti, međutim bez utjecaja na trabekularnu mikroarhitekturu. To saznanje bi barem dijelom moglo objasniti kortikalnu poroznost u T2DM. Studije su pokazale pozitivnu povezanost IGF-1 i BMD te negativnu povezanost IGF-1 i prijeloma kuka i kralješaka. (13, 16, 21)

3.3.3. PPAR γ

Protetin PPAR γ je važan regulator metabolizma ugljikohidrata i masti. Postoje dvije izoforme tog proteina, PPAR γ 1 i PPAR γ 2. PPAR γ 1 nalazimo u raznim vrstama stanica, uključujući i osteoklaste. On promiče njihovu diferencijaciju i resorpciju kosti. Ekspresija PPAR γ 2 ograničena je na stanice adipocitne loze. U kostima, PPAR γ ima značajnu ulogu u regulaciji diferencijacije mezenhimalnih stanica prema osteoblastima ili adipocitima. Kada je ta izoforma aktivirana, stanice osteoblastne loze pretvaraju se u terminalno diferencirane adipocite čime se remeti ravnoteža između adipocita koštane srži i osteoblasta. Slobodne masne kiseline koje adipociti oslobađaju u koštanoj srži stvaraju ROS koji potom inhibiraju proliferaciju i funkciju osteoblasta i potiču apoptozu osteoblasta. Jedna studija, provedena među postmenopauzalnim ženama s prekomjernom težinom koje su bolovale od T2DM, pokazala je obrnutu povezanost između masnog tkiva koštane srži i BDM. Žene s vrijednostima HbA1c >7% imale su značajno više razine masnog tkiva koštane srži od onih sa razinom \leq 7%, što bi moglo značiti da bi razina masnog tkiva koštane srži mogla biti pod utjecajem glikemijske kontrole. (16, 21)

3.3.4. Gastrointestinalni hormoni

GIP i GLP1, koje zovemo još i inkretini, su hormoni koje luče enteroendokrine stanice crijeva nakon unosa hrane, a koji djeluju tako da povećavaju oslobađanje inzulina iz beta stanica Langerhansovih otočića gušterače, smanjuju pražnjenje želuca i posljedično usporavaju apsorpciju hranjivih tvari u krvotok te smanjuju otpuštanje glukagona iz alfa stanica Langerhansovih otočića gušterače, što sve smanjuje razinu glukoze u krvi. Oboljeli od T2DM imaju smanjenu produkciju GLP1 nakon obroka. Receptori za GLP1 izraženi su na stromalnim stanicama koštane srži, nezrelim i zrelim osteoblastima i osteoklastima i djeluju u korist stvaranja kostiju. Pokazalo se da GLP1 potiče proliferaciju mezenhimalnih matičnih stanica i

inhibira njihovu diferencijaciju u adipocite. Davanje većih doza GLP1 agonista glodavcima dovelo je do proporcionalnog povećanja BDM, čvrstoće kostiju i stvaranja kosti. (16, 19)

3.3.5. Osteokalcin

Osteokalcin je kalcij-vežući protein u koštanom matriksu koji je ovisan o vitaminu K i stimuliran od vitamina D. Stvara se u osteoblastima za vrijeme stvaranja kosti i serumski je marker koštane pregradnje. Kod pacijenata s T2DM nađen je manjak tog faktora, dok su istovremeno razina glukoze, inzulinska rezistencija i masa masnog tkiva bili povišeni. Nadalje, kod pacijenata s T2DM u uzorcima kosti ilijačnog grebena nađeni su smanjeni volumen i debljina osteoida i smanjeni broj površinskog sloja osteoblasta. Pretpostavlja se da osteokalcin ima ulogu i u metabolizmu. U svojoj djelomično karboksiliranoj formi stimulira sekreciju inzulina i pojačava osjetljivost na inzulin u masnom i mišićnom tkivu. Obrnuta povezanost između osteokalcina i metaboličkog sindroma predlaže da smanjene razine osteokalcina mogu utjecati na patofiziologiju T2DM. Inzulin potiče diferencijaciju osteoblasta te shodno tome dovodi do povećanog stvaranja osteokalcina. Na modelima miševa pokazalo se kako je glukoza važan izvor energije za osteoblaste koji omogućuju proizvodnju kolagenih vlakana, međutim u T2DM visoka razina glukoze inhibira diferencijaciju osteoblasta. Smanjena razina osteokalcina kod oboljelih od T1DM može biti posljedica nedostatka inzulina. (20, 21, 24)

3.3.6. Sklerostin

Sklerostin je jedan od regulatora koštanog metabolizma, a stvaraju ga osteociti. On inhibira stvaranje kostiju preko inhibicije Wnt- β -katenin signalnog puta. Međutim, kada postoji djelovanje mehaničke sile na kost, osteociti prestaju lučiti sklerostin i dolazi do stvaranja koštanog tkiva. Wnt- β -katenin signalni put inducira osteoblastogenezu i na taj način poboljšava

stvaranje kostiju, a kada je on inhibiran sklerostinom, inhibira se i osteoblastogeneza. On također inhibira osteoklastogenezu tako da pojačava učinak osteoprotegerina, proteina kojeg luče matične stanice i koji inhibira razvoj i aktivaciju osteoklasta te posljedično smanjuje resorpciju kosti. Takav dvostruki učinak Wnt- β -katenin signalnog puta na stanice osteoblasta i osteoklasta dovodi do povećanja koštane mase, a osteociti na taj način koordiniraju aktivnost osteoblasta i osteoklasta. Dakle, kada se sklerostin veže za Wnt koreceptore dolazi do inhibicije osteoblastogeneze i stvaranja kosti. Ekspresija sklerostina bila je povećana u kostima modela štakora s T2DM. Povišena razina sklerostina pronađena je i u oboljelih od T2DM i povezana je sa smanjenjem koštane pregradnje. Smanjena razina sklerostina u žena u postmenopauzi povezana je s prijelomima kralješaka, gubitkom kortikalne kosti i povećanjem volumetrijskog BMD. Ta saznanja mogla bi koristiti u otkrivanju pacijenata s T2DM koji imaju visoki rizik za nastanak prijeloma. Studije su također pokazale da je razina sklerostina pozitivno povezana s trajanjem T2DM, inzulinskom rezistencijom i glikiranim hemoglobinom, a obrnuto povezana s razinom markera koštane pregradnje. (16, 21)

3.3.7. Vitamin D i PTH

Nedostatak vitamina D prisutan je kod velikog dijela populacije, a prema istraživanjima, učestalost je još veća kod oboljelih od šećerne bolesti i pretilih. Vitamin D se nakuplja u masnom tkivu, što dovodi do njegovog smanjenja u cirkulaciji i objašnjava nisku razinu 25-hidroksi vitamina D u osoba s BMI većim od 30 kg/m². Vitamin D kontrolira koncentraciju kalcija i fosfata i održava gustoću kostiju. Hiperglikemija narušava homeostazu vitamina D i kalcija na različite načine. Hiperglikemija smanjuje broj receptora za 1,25-dihidroksi vitamin D te posljedično smanjuje sposobnost osteoblasta da sintetiziraju osteokalcin. Zbog nastanka dijabetičke bolesti bubrega smanjuje se aktivacija vitamina D u bubrezima, a samim time moguć je razvoj sekundarnog hiperparatireoidizma koji dovodi do demineralizacije kostiju,

povećava rizik za pad i nastanak prijeloma. Osim toga, hiperglikemija oštećuje i apsorpciju kalcija u bubrezima. Vitamin D može poboljšati osjetljivost stanica na inzulin, funkciju beta stanica i izlučivanje inzulina. Smatra se da protuupalna svojstva vitamina D mogu modulirati inzulinsku rezistenciju. Također putem svojih receptora na beta stanicama gušterače vitamin D ima izravan učinak na proizvodnju inzulina. Nedostatak vitamina D može biti rizični faktor za razvoj inzulinske rezistencije i T2DM. S obzirom da je lučenje inzulina ovisno o kalciju, poremećaj metabolizma kalcija može poremetiti sekretornu funkciju beta stanica. Nadomjesno liječenje vitaminom D poboljšalo je osjetljivost na inzulin, funkciju beta stanica i toleranciju na glukozu. Istraživanje u Finskoj otkrilo je kako je kod dojenčadi koja je primala minimalno 2000 IU vitamina D na dan tijekom prve godine života, nakon 31 godine rizik od razvoja T1DM smanjen za 88%. (16, 21, 22, 23)

Prema studiji Canalis E. i suradnika povremena primjena niskih doza PTH djelovala je anabolički na koštani sustav. Izravni učinak postignut je stimulacijom proliferacije i smanjenjem apoptoze osteoblasta, a neizravni učinak putem regulacije koštanih faktora rasta poput IGF-1 i antagonista faktora rasta poput sklerostina. S druge strane, u regulaciji homeostaze glukoze, PTH može imati važnu ulogu u pogoršanju inzulinske rezistencije i smanjenju sekrecije inzulina. Međutim, otkriveno je da je razina PTH smanjena kod pacijenata s T2DM. U prospektivnoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila pacijente s T2DM starijim od 70 godina, vrijednosti serumskog PTH i osteokalcina bile su značajno niže kod bolesnika liječenih oralnim antihyperglikemicima u usporedbi s kontrolnom skupinom, unatoč nižoj razini vitamina D i nešto višoj razini serumskog kalcija. (22, 25)

3.3.8. Pretilost i adipokini

Pretilost se nekada smatrala zaštitnim faktorom u razvoju osteoporoze jer je BMI u pozitivnoj korelaciji s koštanom masom, a nizak BMI predstavlja povećani rizik od nastanka prijeloma. Međutim, recentnija literatura sugerira da povećana tjelesna masa predstavlja i povećan rizik prijeloma. Pretilost povećava rizika za pad, smanjenu pokretljivost, nedostatak vitamina D, hipogonadizam kod muškaraca i negativne učinke adipoznog tkiva na pregradnju kostiju. Budući da osteoblasti i adipociti nastaju od iste progenitorne stanice, pretilost može smanjiti osteoblastogenezu i stvaranje kosti. Pretilost je stanje kronične upale u kojoj masno tkivo proizvodi brojne citokine poput TNF alfa, IL-6, CRP, adiponektina i leptina koji imaju važnu ulogu u homeostazi kostiju. Proupalni citokini imaju tendenciju da stimuliraju aktivnost osteoklasta, resorpciju kosti, ali i angiopatiju. Jedan od dodatnih faktora u pretilosti je i prehrana s visokim udjelom masti koja može ometati apsorpciju kalcija u crijevima. Pretilost je povezana sa značajnim povećanjem razine leptina i smanjenjem adiponektina u serumu. Leptin ima jednu od glavnih uloga u kontroli apetita i energetske homeostazi. Centralni leptinski receptori se nalaze u hipotalamusu, a periferni u raznim tkivima uključujući i skeletne mišiće, masno tkivo, jetru, beta stanice gušterače i koštano tkivo. Na razini hipotalamusa leptin ostvaruje svoj anoreksigeni učinak putem smanjenja neuropeptida Y koji je stimulator apetita. Proizvodnja leptina snažno je povezana s BMI. Većina pretilih osoba pokazuje visoku razinu serumskog leptina koja gubitkom tjelesne mase pada. U pokušaju da se razumije veza između leptina i inzulinske rezistencije, učinak leptina na metabolizam glukoze i izlučivanje inzulina, utvrđeno je da je leptin medijator oslobađanja inzulina iz beta stanica gušterače. Nakon sekrecije od strane adipoznog tkiva, leptin može izravno djelovati na periferna tkiva, a putem središnjeg živčanog sustava i na kontrolu bazalne i inzulinom posredovane homeostaze glukoze. Postoje podaci i o utjecaju leptina na metabolizam kostiju, međutim studije daju oprečne rezultate pri čemu su utvrđene i pozitivna i negativna povezanost između serumske koncentracije leptina i

gustoće kostiju. Leptin regulira izlučivanje inzulina izravno i posredno putem učinka na osteoblastima i osteokalcinu. (22, 23, 25)

Adiponektin smanjuje razinu slobodnih masnih kiselina i povezan je s poboljšanjem lipidograma, boljom kontrolom glikemije i smanjenjem upale kod bolesnika sa šećernom bolesti. Za razliku od leptina, adiponektin je u negativnoj korelaciji s BMI. Receptor za adiponektin nalazimo na osteoblastima i njegovom aktivacijom dolazi do proliferacije, diferencijacije i mineralizacije osteoblasta. Presječno istraživanje provedeno među Afroamerikancima oboljelima od T2DM pokazalo je obrnutu povezanost BMD torakalnih i lumbalnih kralješaka i visceralne pretilosti, što je i bilo razmjerno ostalim studijama koje su pokazale negativnu povezanost adiponektina i BMD. (22, 23, 25)

3.3.9. Oralni antihyperglikemici i inzulin

Oralni antihyperglikemici predstavljaju prvi izbor u farmakološkom liječenju šećerne bolesti tipa 2. Postizanje dobre kontrole glikemije cilj je svakog antihyperglikemijskog liječenja i presudno je za smanjenje rizika od komplikacija šećerne bolesti. Studije su pokazale kako je povećanje razine HbA1c povezano s većim rizikom od mikrovaskularnih komplikacija. S obzirom na odnos između razine HbA1c, mikrovaskularne bolesti i krhkosti kostiju, cilj je održavati optimalnu razinu glukoze u krvi i time smanjiti rizik prijeloma. (16)

Metformin je lijek prvog izbora u liječenju T2DM. Smanjuje proizvodnju glukoze u jetri, povećava osjetljivost na inzulin i stimulira unos glukoze na periferiji. Studije provedene na štakorima pokazale su osteogeni učinak metformina na progenitorne stanice koštane srži *in vitro* i *in vivo* u vidu povećanja ekspresije faktora transkripcije specifičnog za osteoblaste i stimulacije osteoblastičke diferencijacije. Dvogodišnje prospektivno kliničko ispitivanje pokazalo je nižu razinu P1NP u skupini T2DM bolesnika liječenih metforminom ili kombinacijom metformina i rosiglitazona u usporedbi sa samo rosiglitazonom ili različitim

kombinacijama inzulina. Klinički podaci potvrdili su da metformin može ili smanjiti rizik prijeloma ili biti bez učinka na isti, što ovaj široko korišteni lijek čini sigurnom opcijom s obzirom na zdravlje kostiju. (19, 20)

Derivati sulfonilureje povećavaju sekreciju inzulina koja je neovisna o razini glukoze u serumu, što za čestu nuspojavu ima hipoglikemiju koja može predstavljati rizik pada i nastanka prijeloma. Ispitivanje je pokazalo da glimepirid pojačava stvaranje kostiju kod štakora. (16, 19)

Tiazolidindioni aktiviraju PPAR γ , što povećava inzulinsku osjetljivost adipocita, promiče adipogenezu na štetu diferencijacije osteoblasta i nakupljanje triglicerida u obliku kapljica te dovodi do povećanja količine masnog tkiva. Broja *in vitro* kao i klinička ispitivanja dokazala su da rosiglitazon i pioglitazon mogu uzrokovati gubitak koštane mase. Kohortna studija pokazala je da je liječenje pioglitazonom kod žena s T2DM povećalo količinu masnog tkiva u koštanoj srži kralješaka, smanjilo osteoblastogenezu i povećalo rizik za prijelom kuka i zapešća. Zbog toga se liječenje pioglitazonom ne preporuča ženama u postmenopauzi. Zanimljivo je da liječenje pioglitazonom nije povezano s rizikom prijeloma kod muškaraca, međutim ipak se ne preporuča ako postoje drugi faktori rizika povećane krhkosti kostiju. Nedavno je otkriveno da primjena rosiglitazona u kombinaciji s metforminom ne dovodi do smanjenog stvaranja kostiju. (20, 19)

GLP-1 agonisti povećavaju sekreciju inzulina nakon obroka i vrlo rijetko uzrokuju hipoglikemiju. Model miša s inaktiviranim GLP-1 receptorom pokazao je povećanje broja osteoklasta, povećanu resorpciju i krhkost kosti te nisku razinu kalcitonina. Liječenjem miševa i štakora s normalnim ili visokim vrijednostima glukoze GLP-1 agonistima došlo je do pojačanog stvaranja kosti, smanjene resorpcije i značajnog povećanja mineralne gustoće i snage bedrene kosti. Davanje eksenatida glodavcima s T2DM dovelo je do smanjenja markera koštane pregradnje uz djelomično povećanje koštane mase. Unatoč obećavajućim pretkliničkim

rezultatima, klinička istraživanja pokazala su samo neutralan učinak na koštano tkivo i BMD te nisu pokazala podatke za rizik prijeloma. Razne meta-analize randomiziranih kontroliranih ispitivanja gdje su prijelomi zabilježeni kao moguća nuspojava GLP-1 agonista nisu imale dosljedne rezultate. Studije su bile ograničene različitim definicijama prijeloma i manjkavosti u radiografskoj dijagnostici istih. Žene liječene liraglutidom kroz 52 tjedna izgubile su 12% početne tjelesne težine te su imale poboljšani ukupni udio minerala u zdjeličnoj kosti te kostima ruku ili nogu. Iako je potrebno više kliničkih dokaza, čini se da GLP-1 agonisti imaju povoljan učinak na zdravlje kostiju. (20, 26)

DPP-4 inhibitori povećavaju sekreciju inzulina ovisno o glikemiji. Istraživanje provedeno 2017. godine pokazalo je da postoje razlike između DPP-4 inhibitora, ostalih oralnih antihyperglikemika i placeba ovisno o utjecaju na prijelom kosti. Alogliptin je pokazao smanjenje rizika prijeloma u usporedbi s placebom, linagliptinom i saxagliptinom, sitagliptin je također imao povoljan učinak u usporedbi sa saxagliptinom, dok ostali oralni antihyperglikemici nisu imali utjecaj na prijelom kosti. Prema drugoj, *in vitro* studiji provedenoj iste godine sitagliptin ima izravan negativan utjecaj na osteoklastogenezu zbog supresije RANKL posredovane diferencijacije osteoklasta i resorpcije kostiju. (19) Dvije retrospektivne studije pokazale su smanjenje rizika prijeloma primjenom DPP-4 kod pacijenata s T2DM u usporedbi s grupom koja ih nije primjenjivala. U obje studije praćenje je trajalo 5 godina. (19, 27)

SGLT-2 inhibitori su novija generacija antihyperglikemika koji inhibiraju reapsorpciju glukoze u proksimalnim tubulima bubrega. Postavilo se pitanje da li glukozurija može dovesti do poremećaja homeostaze kalcija i fosfata. Dosadašnje meta-analize nisu pokazale učinak SGLT-2 inhibitora na rizik prijeloma, ali potrebna su daljnja ispitivanja. Prema nekoliko studija, dapagliflozin i empagliflozin pokazuju neutralan učinak na metabolizam kostiju, bez značajnih promjena u koštanoj pregradnji ili BMD zbog čega se preferiraju kod bolesnika s

poznatom krhkosti kostiju. S druge strane, kanagliflozin se povezuje s povećanim gubitkom koštane mase, povećanom resorpcijom kosti i većom učestalosti prijeloma. Ne zna se točan uzrok, ali jedna od pretpostavki je da zbog glukozurije dolazi do povećanja razine fosfata u serumu koji mogu potaknuti lučenje PTH i utjecati na koštani metabolizam. (19, 20, 25, 28)

Potrebne su daljnje studije kako bi se utvrdio mogući učinak oralnih antihyperglikemika na metabolizam kosti. Iako rizik prijeloma nije glavna zabrinutost liječnika prilikom propisivanja oralnih antihyperglikemika, potreban je oprez kod onih koji su već i prije liječenja izloženi povećanom riziku nastanka prijeloma. (20)

Nekoliko opservacijskih studija pokazalo je porast broja prijeloma među pacijentima s T2DM koji su liječeni inzulinom. Smatra se da su pacijenti koji primaju inzulin indirektno izloženi većem riziku prijeloma zbog padova uzrokovanih hipoglikemijom. Također, pacijenti kojima je potreban inzulin duže boluju od šećerne bolesti, često imaju lošiju glikemijsku kontrolu i pridružene komplikacije bolesti poput retinopatije i periferne neuropatije, a što sve može smanjiti kvalitetu kostiju i ravnotežu te povećati rizik od pada. (16)

Tablica 1: Utjecaj oralnih antihiperглиkemika na mineralnu gustoću kostiju (BMD) i rizik prijeloma (25)

Lijek	Mehanizam djelovanja	Utjecaj na mineralnu gustoću kostiju (BMD)	Utjecaj na rizik prijeloma
Derivati sulfonilureje	Nije poznat direktni utjecaj na kost, ali mogu povećati rizik pada zbog hipoglikemije	Nema podataka	↑↓ ili bez promjene
Metformin	Stimulira osteoblastogenezu, smanjuje resorpciju kosti u prekliničkim studijama	Nema promjene	↓ ili bez promjene
Tiazolidindioni	Aktiviraju PPAR γ , supresija osteoblastogeneze, povećana osteoklastogeneza	↓	↑
GLP-1 agonisti i DPP-4 inhibitori	Antiresorptivni utjecaj u prekliničkim studijama	Nema promjene	↓ ili bez promjene
SGLT-2 inhibitori (kanagliflozin)	Povećavaju reapsorpciju fosfata u bubrezima	↓ (kanagliflozin)	↑

3.4. Dijagnoza koštanih promjena u šećernoj bolesti

Trenutno je BMD mjerena dvostrukom apsorpciometrijom rendgenskih zraka (DXA) zlatni standard i za dijagnozu osteoporoze i za praćenje učinkovitosti terapije. Vrijednosti manje od -2.5 SD dijagnosticiraju osteoporozu, a vrijednosti u rasponu od -1 do -2.5 SD definirane su kao osteopenija. Istraživanja su pokazala kako je BMD niža kod oboljelih od T1DM, dok s druge strane oboljeli od T2DM obično pokazuju normalne vrijednosti ili čak i iznad prosjeka. Prema tome, kod oboljelih od T2DM kvaliteta kostiju može biti smanjena i može postojati rizik prijeloma, a što se ne može reflektirati izmjerenim vrijednostima BMD-a. (23, 29, 30)

Alat za procjenu rizika prijeloma (FRAX) razvila je SZO te nam služi za procjenu 10-godišnje vjerojatnosti prijeloma. FRAX obuhvaća 12 čimbenika rizika, uključujući i podatak o spolu i BMD vrata bedrene kosti. Čimbenici rizika su: dob, tjelesna masa, povijest prijeloma, prijelom kuka kod roditelja, pušenje, uporaba kortikosteroida, reumatoidni artritis, sekundarna osteoporoza, konzumacija ≥ 3 alkoholnih pića na dan. FRAX se naširoko koristi za procjenu rizika prijeloma u bolesnika s šećernom bolesti. Iako su BMD i FRAX važni u procjeni rizika prijeloma, njihova primjena ograničena je kod bolesnika s T2DM. S obzirom da T2DM nije kao parametar uključen u FRAX, može se podcijeniti rizik prijeloma pa treba biti oprezan u interpretaciji i uzeti u obzir i veći rizik prijeloma zbog šećerne bolesti. S obzirom da T2DM višestruko povećava rizik prijeloma, predloženo je da se razmotri uvođenje T2DM kao parametra u FRAX alat. Procijenjeno je da je rizik prijeloma izračunat FRAX-om jednak dodavanju 10 godina starosti ili smanjenju BMD za 0.5 SD. Kao jedna od mogućnosti predlaže se koristiti reumatoidni artritis kao zamjenu za T2DM. (23, 29, 30)

Trabekularna struktura kosti (TBS) novi je parametar koji analizira DXA snimke kosti s mogućnošću detaljnog prikaza mikroarhitekture kosti te daje podatke važne u predviđanju rizika za prijelom. Rezultat TBS među pacijentima sa šećernom bolesti obično je niži od kontrolnih. Pokazalo se da je unutar skupine oboljelih od T2DM TBS bio bolji u onih s dobrom kontrolom glikemije pa je TBS definiran BMD neovisnim prediktorom prijeloma. Smatra se kako je smanjenje TBS rezultat loše kontrole glukoze u krvi i prisutnosti inzulinske rezistencije kod T2DM. Studije su pokazale i negativnu povezanost između TBS i HbA1c, vrijednosti glukoze u krvi i inzulinske rezistencije. (23, 29, 30)

Budući da smanjena BMD sama po sebi u potpunosti ne objašnjava krhkost kostiju, posebno kod T2DM, promjene u kvaliteti kostiju istražuju se različitim tehnikama. Studije kod žena u postmenopauzi s/bez šećerne bolesti koristile su HR-pQTC na distalnom radijusu i/ili tibiji i pokazale da kod T2DM postoji trend povećane kortikalne poroznosti u usporedbi s

kontrolama. HR-pQTC omogućuje i mjerenje volumetrijskog BMD (vBMD). Mehanička svojstva kosti također mogu biti procijenjena iz QCT slika pomoću mikrostrukturne analize (μ FEA) koja je pokazala smanjenu čvrstoću kostiju kod T2DM u usporedbi s kontrolama. Volumen trabekularne kosti bio je heterogen i očuvan ili čak povećan, čemu razlog može biti trabekularizacija korteksa. Povećana kortikalna poroznost i veća trabekularna heterogenost više je izražena u T2DM s povijesti prijeloma nego bez, što može značiti da bi kortikalni dijelovi kosti mogli biti osjetljiviji na toksičnost induciranu dijabetesom i biti odraz mikrovaskularnih komplikacija bolesti. Studije kod pacijenta s T1DM također su pokazale sniženi kortikalni vBMD, smanjenje mineralnog sadržaja i smanjenu čvrstoću kosti. Međutim, malo je vjerojatno da će HR-pQTC postati široko dostupan za rutinsku kliničku praksu. (23, 29, 30)

Mikroindentacija je tehnika kojom se izravno može procijeniti stanje mehaničkih karakteristika kortikalne kosti *in vivo*. Nekoliko studija koristilo je mikroindentaciju vanjskog korteksa tibije i procijenilo da je indeks snage koštanog materijala (BMSi) smanjen kod T2DM, što označava smanjenu otpornost na prijelom. Istraživanja su također povezala višu razinu HbA1c s nižim BMSi. Smatra se da bi to mogla biti posljedica poremećenog umrežavanja kolagenih vlakana i mineralizacije zbog nakupljanja AGEs. (23, 29, 30)

Zlatni standard za proučavanje koštane pregradnje je kvantitativna koštana histomorfometrija. S obzirom da je biopsija invazivan test, provedeno je samo nekoliko kliničkih studija. Jedna od najboljih procjena brzine koštane pregradnje je stopa stvaranja kostiju podijeljena s površinom kosti i to se pokazalo smanjenim u području endo i intrakortikalnih površina i trabekularne kosti za 70-80% kod šećerne bolesti. Zbog nepodudarnosti različitih studija potrebne su kvalitetnije kliničke studije za utvrđivanje histoloških promjena na kostima oboljelih od šećerne bolesti. (23, 29, 30)

U šećernoj bolesti razine markera koštane pregradnje su promijenjene. Meta-analiza je pokazala snižene razine osteokalcina, CTX-1 i P1NP, dok su razine ALP, NTX i HYP ostale nepromijenjene. Razina PTH obično je 20-50% niža kod ispitanika s T2DM nego u kontrolnim skupinama. Osim sniženih razina navedenih markera, neke studije pokazuju sniženje i P1NP. Povećana razina pentozidina u serumu povezana je s većim rizikom prijeloma kralješaka u bolesnika s T2DM. Iako su ovi rezultati obećavajući, potrebne su daljnje studije kako bi se otkrilo mogu li markeri koštane pregradnje predvidjeti promjene u kvaliteti kostiju i rizik prijeloma. (23, 29, 30)

3.5. Terapijski pristup koštanim promjenama u šećernoj bolesti

Trenutno postoje vrlo ograničeni dokazi na kojima bi se temeljila strategija prevencije i liječenja koštanih promjena u šećernoj bolesti. Vrlo je bitno održavanje dobre kontrole glikemije i izbjegavanje epizoda hipoglikemije i hiperglikemije koje bi mogle uzrokovati pad i prijelom. Osim toga, dokazana je snažna povezanost između komplikacija šećerne bolesti i rizika prijeloma. Periferna neuropatija, retinopatija i svaki poremećaj vida, hipotenzija i autonomna neuropatija trebaju biti pod kontrolom kako se rizik pada ne bi dodatno povećao, s posebnim naglaskom na starije osobe. Prilikom odabira oralnog antihyperglikemika potrebno je razmotriti moguće nuspojave lijeka na kost. Većina studija o učinku oralnih antihyperglikemika na kost je retrospektivna ili se temelji na prikupljenim podacima, što ograničava interpretaciju rezultata. Preporuča se izbjegavanje tiazolidindiona kod dijabetičara s postojećom krhkosti kostiju, a isto se preporučuje i za kanagliflozin. Lijekovi poput metformina i GLP-1 agonista te DDP-4 inhibitora su lijekovi koji se preferiraju u toj skupini zbog ili povoljnog ili neutralnog učinka na metabolizam kostiju. (19, 25, 30, 31)

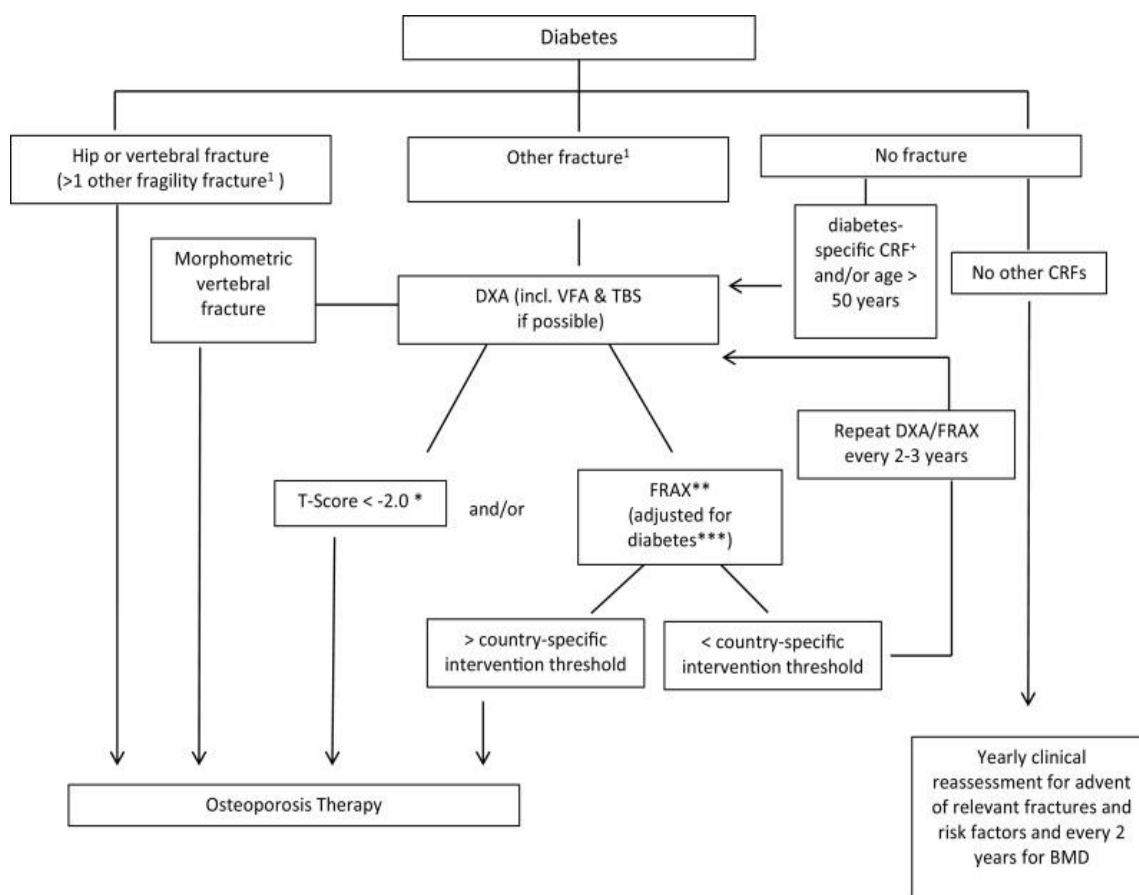
Promjene životnih navika uvijek se preporučuju oboljelima od šećerne bolesti i čine osnovu svih smjernica. Gubitak tjelesne mase ključan je prioritet u bolesnika s T2DM jer je

pretilost neovisan faktor rizika za pad. Međutim, gubitak tjelesne mase povezan je i s gubitkom mišića i koštanog tkiva koji pak mogu povećati rizik krhkosti kosti i sarkopenije. Sarkopenija i sarkopenična pretilost rizični su faktori za pad i krhkost kosti zbog čega ih je potrebno prevenirati odgovarajućim unosom proteina i vježbanjem s opterećenjem. Tjelesna aktivnost pomaže kako bi se spriječio gubitak koštane mase tijekom programa mršavljenja te se povezuje sa smanjenjem razine sklerostina i poboljšanjem kvalitete života čak i u starijih osoba. Barijatrijska kirurgija se sve više koristi u liječenju pretilosti kod T2DM. Neke studije su pokazale porast rizika prijeloma nakon operativnog liječenja debljine. Smatra se da barijatrijska kirurgija može imati negativan utjecaj na koštanu pregradnju zbog neadekvatne apsorpcije vitamina i minerala, mogućnosti nastanka sekundarnog hiperparatireoidizma i negativnog učinka gubitka tjelesne težine na kost. Učinak barijatrijske kirurgije na kost može se razlikovati ovisno o postupku i potrebno je dugoročno praćenje učinka različitih kirurških pristupa. Ostale nefarmakološke mjere poput izbjegavanja pušenja i ograničenog unosa alkohola (<3 jedinice dnevno) uvijek ostaju važne u terapiji. Trebao bi se procijeniti rizik od pada i prema potrebi provesti preventivne mjere. Provođenje programa prevencije pada kod oboljelih od T2DM s perifernom neuropatijom i starijih osoba s T2DM pokazali su poboljšanje ravnoteže i hoda. (19, 25, 30, 31)

Ustanovljeno je da već pri dijagnozi T1DM razina 25-hidroksi vitamina D u serumu može biti snižena, također pretile osobe s T2DM često imaju sniženu razinu vitamina D. Iako prednost suplementacije vitaminom D na kost nije dokazana kod dijabetičara, prema analogiji sa zdravom populacijom može se preporučiti dnevni unos vitamina D od 800 IU dnevno s time da bi T2DM mogao zahtijevati i veći dnevni unos. Također se preporučuje dovoljan unos kalcija po mogućnosti iz prehrane u količini 1000 mg/dan. (19, 25, 30, 31)

S obzirom na smanjenu koštanu pregradnju i oslabljeno stvaranje kostiju u T2DM, postoji određena osnova za uporabu anaboličkih sredstava kod osoba s visokim rizikom

prijeloma, međutim nije provedena niti jedna studija u kojoj bi se prikazali učinci antiresorptivnih i anaboličkih lijekova kod osoba s T2DM niti su dostupni podaci o smanjenju rizika prijeloma. *Post hoc* analize randomiziranih kontroliranih ispitivanja pokazuju slična povećanja BMD kod dijabetičara i nedijabetičara koji su liječeni alendronatom ili raloksifenom. U nacionalnoj kohortnoj studiji iz Danske uočena je slična učinkovitost u smanjenju incidencije prijeloma kao odgovora na terapiju bisfosfonatom ili raloksifenom u osoba s T1DM, T2DM i nedijabetičara. *Post hoc* analiza opservacijske studije DANCE pokazala je slične učinke teriparatida (rekombinantni paratireoidni hormon) u bolesnika s i bez šećerne bolesti. Liječenje teriparatidom imalo je sličan učinak na povećanje BMD, incidenciju nevertebralnih prijeloma i bolove u leđima. Novi lijek u terapiji osteoporoze u postmenopauzi je romosozumab, monoklonsko protutijelo na sklerostin koji sprječava inhibiciju osteoblasta u kombinaciji s inhibicijom aktivacije osteoklasta čime se pospješuje stvaranje novog i smanjuje razgradnja postojećeg koštanog tkiva. Pokazalo se da romosozumab povećava BMD odnosno doprinosi jačanju kostiju i smanjuje rizik od prijeloma. S obzirom da povišena razina sklerostina u T1DM i T2DM može pridonijeti poremećaju metabolizma kosti, potrebno je istražiti učinak romosozumaba kod pacijenata sa šećernom bolesti. (19, 25, 30, 31)



Slika 1: Procjena rizika prijeloma kod pacijenata sa šećernom bolesti (30).

* Kod dijabetesa rizik prijeloma s T-score <-2 ekvivalentan je za T-score <-2.5 kod nedijabetičara. **Ovisno o smjernicama za terapiju pojedinih zemalja. ***Na primjer, s TBS i/ili „reumatoidni artritis“ označen s da. +Rizični faktori specifični za dijabetes: trajanje bolesti >5 godina, lijekovi za šećernu bolest: inzulin, TZDs, moguće i SGLT-2 inhibitori (kanagliflozin), HbA1c >7%, mikrovaskularne komplikacije: periferna i autonomna neuropatija, retinopatija, nefropatija. ¹U pojedinim zemljama prijelomi nadlaktične kosti ili zdjelice su također dovoljni za početak terapije.

4. Rasprava

Krhkost kostiju je prepoznata kao važno obilježje šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2. Višestruki i međusobno povezani patofiziološki mehanizmi koštanih poremećaja kod T1DM uključuju manjak inzulina, nakupljanje AGEs, promjene u mikroarhitekturi kostiju i disfunkciju osteocita. Dok se pacijenti s T1DM obično prezentiraju sa smanjenom BMD i povećanim rizikom prijeloma, kod T2DM koštani poremećaj je više složen i još uvijek nedovoljno istražen proces. Iako je BMD često normalna ili čak blago povišena, rizik prijeloma je nerazmjerno visok. Također, duže trajanje bolesti i loša kontrola glikemije povezani su s većim rizikom prijeloma. Neovisne skupine istraživača zabilježile su promjene u kvaliteti kostiju, a čini se da ključnu ulogu imaju kortikalna poroznost i taloženje AGEs. Sekundarne komplikacije bolesti poput nefropatije, neuropatije i angiopatije zajedno sa smanjenom koštanom pregradnjom dodatno idu u prilog složenoj prirodi poremećaja kostiju kod T2DM. Dodatan klinički značaj ima i manjak vitamina D i pretilost. Smatra se da taloženje AGEs u koštanom matriksu pridonosi lošijoj kvaliteti kostiju i samim time dovodi do visoke osjetljivosti na prijelom čak i pri manjoj traumi. AGEs se mogu specifično prepoznati po AGE receptorima (RAGE) koji su izraženi na velikom broju koštanih stanica. Interakcija AGE-RAGE inducira aktiviranje NF- κ B u stanicama, a kao rezultat dolazi do proizvodnje proupalnih citokina i ROS-a koji aktiviraju osteoklastogenezu i suprimiraju diferencijaciju osteoblasta. Mikrovaskularna bolest može dovesti do neadekvatnog protoka krvi u koštanom tkivu i nepovoljno utjecati na stvaranje kostiju kod bolesnika s T2DM. BMI je često povećan kod pacijenta s T2DM i pozitivno je povezan s BMD, a negativno s rizikom od prijeloma. Zbog toga visoki BMI može djelomično objasniti viši BMD kod T2DM. (25, 29, 31, 32)

Pacijenti s T1DM imaju niske razine inzulina i IGF-1 od samog početka bolesti, dok T2DM karakterizira inzulinska rezistencija, a tek u kasnijoj fazi bolesti postoji i relativni nedostatak inzulina. Niska razina inzulina i IGF-1 negativno utječe na osteoblaste tijekom rasta

kostiju i može rezultirati niskom vršnom koštanom masom u ranoj dobi. Studije su zaključile da hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija mogu pridonijeti smanjenju koštane pregradnje čak i u nedostatku hiperglikemije. (29)

Istraživanja su pokazala i potencijalno oštećenje osteocita kod oboljelih od šećerne bolesti. Osteociti su stanice koje imaju glavnu ulogu u pretvorbi signala, oni moduliraju aktivnost osteoblasta prema postojećim fiziološkim potrebama. Nedavna studija provedena na mišjem modelu T1DM pokazala je povezanost hiperglikemije s oslabljenim skeletnim odgovorom na mehaničko opterećenje, prvenstveno zbog utjecaja na staničnu signalizaciju kalcija u osteocitima. Disfunkcija osteocita u šećernoj bolesti ističe se u nekoliko studija, pri čemu se spominje i poremećaj funkcije sklerostina. Razina sklerostina bila je viša kod oboljelih od šećerne bolesti koji u anamnezi imaju povijest prijeloma nego kod onih koji nemaju. Paralelno s kliničkim testiranjima inhibitora sklerostina kod oboljelih od osteoporoze, obećavajući rezultati također se vide na modelima glodavaca sa šećernom bolesti pa bi u budućnosti terapija anti-sklerostinom mogla imati ulogu u liječenju koštanog poremećaja u sklopu šećerne bolesti. Pokazalo se da tiazolidindioni povećavaju rizik prijeloma. Kao agonisti PPAR γ receptora, tiazolidindioni potiču diferencijaciju mezenhimalnih matičnih stanica prema adipocitima na račun diferencijacije osteoblasta. Studije su otkrile kako osteokalcin, protein koštanog matriksa kojeg stvaraju osteoblasti, ima značajnu ulogu u endogenom povećanju osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin. Prema tome, koštano tkivo ovisi o metabolizmu glukoze, ali ga ono može i modulirati. (32)

U nekim studijama dokazani su deficiti u kortikalnoj kosti uz smanjeni indeks snage koštanog materijala (BMSi) procijenjen mikroindentacijom. Korištenjem FRAX-a može se procijeniti vjerojatnost nastanka prijeloma. Otkriveno je da su markeri koštane pregradnje izmijenjeni u bolesnika sa šećernom bolesti i da mogu biti povezani s lomovima. Nedavna istraživanja pokazuju da se T1DM i T2DM razlikuju u razini markera koštane pregradnje, pa

su tako razine osteokalcina, P1NP i RANKL niže kod T1DM. Razlike u razini biomarkera mogu se protumačiti statusom inzulinske rezistencije u T2DM, međutim kako ove razlike utječu na zdravlje kostiju nije u potpunosti jasno. (25, 29)

Prilikom pristupa oboljelima od dijabetesa s visokim rizikom prijeloma trebalo bi se usredotočiti na prevenciju pada, izbjegavanje poznatih rizičnih faktora i održavanje dobre kontrole glikemije. Budući istraživački prioriteti uključuju bolje poznavanje mehanizama koji uzrokuju povećani rizik prijeloma kod oboljelih od šećerne bolesti i optimalne strategije za prepoznavanje i liječenje onih koji su pod visokim rizikom. (25)

5. Zaključci

Šećerna bolest i osteoporozna su dva vrlo česta medicinska stanja sa sve većim porastom prevalencije u starijoj populaciji. Oboljeli od šećerne bolesti imaju povećan rizik za nastanak osteoporotskih fraktura i to najčešće prijeloma kuka. Zbog krhkosti kostiju skelet je prepoznat kao važan ciljni organ sekundarnih komplikacija šećerne bolesti. Početno razdoblje nedostatka inzulina kod T1DM može rezultirati smanjenim stvaranjem koštane mase. Kasnije loša kontrola glikemije zajedno s komplikacijama šećerne bolesti dodatno smanjuju koštanu masu i pregradnju kostiju te povećavaju rizik prijeloma kod oboljelih od šećerne bolesti. Patogeneza povećanog rizika nastanka prijeloma je multifaktorna: povećani rizik od pada, poremećaj metabolizma glukoze, komorbiditeti, pretilost, sarkopenija i učinci antihiperglikemijske terapije svi zajedno doprinose povećanom riziku. Hiperglikemija dovodi do oksidativnog stresa, upale i produkcije AGEs koji uzrokuju disfunkciju koštanih stanica te ugrožavaju normalnu strukturu kolagena, mineralizaciju, kvalitetu i čvrstoću kostiju. Zato je bitno na vrijeme raditi na prevenciji nastanka navedenih komplikacija, a kada nastanu, iste i liječiti.

Gustoća i kvaliteta kostiju važne su odrednice čvrstoće kostiju. Iako su BMD i alat za procjenu rizika loma FRAX vrlo korisni klinički alati za procjenu čvrstoće kostiju, mogu podcijeniti rizik prijeloma kod oboljelih od T2DM s obzirom da oni imaju povećan rizik prijeloma unatoč kod nekih i povišenom BMD. Zbog toga vrijednosti BMD mogu biti i pogrešno interpretirane. Kroz napredak u novim tehnologijama poput TBS i HR-pQCT možemo bolje procijeniti kvalitetu kostiju i rizik prijeloma. Kako se TBS temelji na DXA, može biti široko dostupan bez uvođenja nove opreme. Invazivne procjene poput mikroindentacije i histomorfometrije ograničene su u kliničkoj procjeni, ali su korisne u istraživanju kvalitete kostiju kod oboljelih od šećerne bolesti. Temeljni patofiziološki mehanizmi poremećaja koštanog metabolizma u šećernoj bolesti samo su djelomično shvaćeni. Iako T1DM i T2DM dijele mnoge mehanizme u indukciji osteoporoze i osteoporotskih fraktura, ti mehanizmi mogu

različito utjecati na koštani metabolizam ovisno o kojem tipu šećerne bolesti je riječ, a isto tako svaki tip šećerne bolesti može imati svoje posebne mehanizme.

Oslonac terapije kod šećerne bolesti je adekvatna kontrola glikemije i dijabetičkih komplikacija. Time se smanjuje rizik nastanka osteoporoze, smanjuju mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije, može se doprinijeti smanjenju proizvodnje AGEs, smanjuje se vaskularno oštećenje koštanog tkiva, rizik hipoglikemije, a time i pada. Osim toga, rizični faktori za pad poput starije životne dobi, poremećaja ravnoteže, kardiovaskularnih bolesti i neuropatije moraju biti prepoznati i svedeni na najmanju moguću mjeru. To se postiže provođenjem programa koji uključuje redovitu tjelovježbu s poboljšanjem mišićne snage i ravnoteže, prevencijom dijabetičkih komplikacija te suplementacijom vitaminom D. Iako rizik prijeloma nije glavna zabrinutost liječnika prilikom propisivanja oralnih antihiperglikemika, potreban je oprez kod onih koji su već i prije liječenja izloženi povećanom riziku nastanka prijeloma te se kod njih preporučuju lijekovi s neutralnim ili povoljnim učinkom na metabolizam kostiju. Dijagnostički algoritmi i terapijski pristup u budućnosti trebaju biti optimizirani i standardizirani kako bi se osigurao jedinstveni interdisciplinarni pristup koštanom poremećaju kod oboljelih od šećerne bolesti.

6. Sažetak

Šećerna bolest i osteoporoza u porastu su širom svijeta i dva su važna uzroka pobola i smrtnosti kod starijih bolesnika. Bolest kostiju je ozbiljna komplikacija dijabetesa. Pacijenti sa šećernom bolesti imaju povećani rizik od pada i prijeloma, najčešće kuka. Dok pacijenti s T1DM imaju nisku BMD, oni s T2DM imaju normalnu ili čak blago povišenu BMD. Oboljeli od šećerne bolesti obično imaju smanjenu koštanu pregradnju i smanjeno stvaranje te povećanu resorpciju kosti. Patofiziološki mehanizmi u podlozi povećane krhkosti kostiju u šećernoj bolesti su složeni. Niske razine inzulina i IGF-1 u T1DM mogu oslabiti funkciju osteoblasta. I u T1DM i T2DM, hiperglikemija i nakupljanje AGEs narušavaju svojstva kolagena, oslobađaju upalne čimbenike i adipokine iz adipoznog tkiva i potencijalno narušavaju funkciju osteocita. Nadalje, poznato je da neki od antihiperglikemijskih lijekova utječu na metabolizam kostiju i rizik od prijeloma. Dijagnoza koštane bolesti u bolesnika s dijabetesom predstavlja izazov jer postojeće metode predviđanja prijeloma poput BMD i FRAX podcjenjuju rizik prijeloma za bolesnike s dijabetesom. Napretkom novih tehnologija poput TBS i HR-pQCT možemo bolje procijeniti kvalitetu kostiju i rizik prijeloma kod ove skupine bolesnika. Prilikom pristupa oboljelima od dijabetesa s visokim rizikom prijeloma trebalo bi se usredotočiti na prevenciju pada, izbjegavanje poznatih rizičnih faktora, održavanje dobre kontrole glikemije i zaštitne intervencije.

Ključne riječi: šećerna bolest, koštana pregradnja, prijelom, metabolizam kostiju

7. Summary

Both diabetes mellitus and osteoporosis are increasing worldwide and are two of the most important causes of morbidity and mortality in older patients. Bone disease is a serious complication of diabetes. Patients with diabetes mellitus have an increased risk of falls and fracture, most notably at the hip. Whereas patients with T1DM have a low BMD, those with T2DM tend to have normal or even slightly elevated BMD. Patients with diabetes typically have low bone turnover with reduction in bone formation and increased bone resorption. The pathophysiological mechanisms underlying bone fragility in diabetes mellitus are complex. In T1DM low levels of insulin and IGF-1 may impair osteoblast function. In both T1DM and T2DM hyperglycaemia, and the accumulation of AGEs compromise collagen properties, release proinflammatory factors and adipokines from adipose tissue, and potentially alter the function of osteocytes. Furthermore, several antidiabetic drugs are known to affect bone metabolism and fracture risk. Diagnosis of bone disease in patients with diabetes is a challenge as current methods for fracture prediction such as BMD and FRAX underestimate fracture risk for patients with diabetes. Through advances in new technologies such as TBS and HR-pQCT, we can better assess the bone quality and fracture risk in this group of patients. Clinical management should focus on falls prevention strategies, avoidance of known risk factors, maintenance of good glycaemic control and bone protective intervention in individuals at high risk of fracture.

Keywords: diabetes mellitus, bone turnover, fracture, bone metabolism

8. Literatura

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 9th ed. 2019. Pristupljeno 15.4.2020. Dostupno na: <http://www.diabetesatlas.org>
2. CroDiab registar, Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću. [Internet]. Pristupljeno 15.4.2020. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija/prevencija-nezaraznih-bolesti/crodiab-registar/>
3. Powers AC. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. U Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw Hill. 2015:2399-400.
4. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus [Internet]. 2019. Pristupljeno 20.4.2020. Dostupno na: <https://www.who.int/publications-detail/classification-of-diabetes-mellitus>
5. B. Vrhovac i sur.: Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. p.1244-1264.
6. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. European Journal of Rheumatology 2017;4:46–56.
7. Ralston S. H. Bone structure and metabolism. Medicine 2013;41(10):581-585.
8. Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije: udžbenik i atlas. Bradamante Ž, Kostović-Knežević L, editors. Zagreb: Školska knjiga; 2005. p.141-155.
9. Đudarić L, Zoričić Cvek s, Cvijanović O, Fužinac-Smojver A, Čelić T, Martinović D. Osnove biologije koštanog tkiva. Medicina Fluminensis Fluminensis 2014;50(1):21-38.
10. Noble BS, Reeve J. Osteocyte function, osteocyte death and bone fracture resistance. Molecular and Cellular Endocrinology 2000;159(1-2):7-13.
11. Zoričić Cvek S, Bobinac D, Đudarić L, Cvijanović O. Pregradnja koštanog sustava. Medicina Fluminensis 2015;51(4):482-493.

12. Lesley D Hordon, MD. Bone disease in diabetes mellitus. U: UpToDate [Internet] 2019.
Dostupno na: www.uptodate.com
13. Domic-Cule I, Ivanac G, Lucijanic T, Katicic D, Jurin I, Birkic D, Rahelic D, Blaslov K. Type 2 diabetes and osteoporosis: Current knowledge. *Endocrine Oncology and Metabolism* 2018; (1)
14. Hofbauer L.C, Brueck C, Singh S, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007;22(9):1314-28
15. Hamann C, Kirschner S, Günther KP, Hofbauer LC. Bone, sweet bone - Osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 2012;8(5):297–305.
16. Napoli N, Chandran M, Pierroz D, Abrahamsen B, Schwartz A, Ferrari S. Mechanisms of diabetes mellitus induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology* 2017;13(4):208-2019.
17. Kanazawa I, Sugimoto T. Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility. *Internal Medicine* 2018;57(19):2773-2785.
18. Valderrábano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2018;4:9.
19. Hygum K, Starup-Linde J, Langdahl BL. Diabetes and bone. *Osteoporosis and Sarcopenia* 2019;5(2):29-37.
20. Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties, *Endocrine Connections* 2019;8(3)55-70.
21. Pinheiro Sanche C, Daher Vianna AG, Carvalho Barreto F. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2017;9:85.

22. Chaiban JT, Nicolas KG. Diabetes and Bone: Still a Lot to Learn. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2015;13:20-35.
23. S.Martínez B, Cenarruzabeitia V, Escalada San Martín J, Calleja Canelas A. The diabetic paradox: Bone mineral density and fracture in type 2 diabetes. *Endocrinología y nutrición* 2016;63(9):495-501.
24. Hull B, R. Smith. Diabetes and Bone. *The American Journal of the Medical Sciences* 2016;351(4):356-360.
25. Compston J. Type 2 diabetes mellitus and bone. *Journal of Internal Medicine* 2018; 283(2):140–153.
26. Ceccarelli E, G. Guarino E, Merlotti D, Patti A, Gennai L, Nuti R, Dotta F. Beyond Glycemic Control in Diabetes Mellitus: Effects of Incretin-Based Therapies on Bone Metabolism. *Frontiers in Endocrinology* 2013;4:73.
27. Yang J, Huang C, Wu S, Xu Y, Cai S, Chai S, Yang Z, Sun F, Zhan S. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus: A network metaanalysis of randomized controlled trials. *PloS One* 2017;12(12).
28. Zhou Z, Jardinel M, Perkovic V, R. Matthews D, W. Mahaffey K, Zeeuw D, Fulcher G, Desai M, Oh R, Simpson R, B. Watts N, Neal B. Canagliflozin and fracture risk in individuals with type 2 diabetes: results from the CANVAS Program. *Diabetologia* 2019;62(10):1854–1867.
29. Jiang N, Xia W. Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus. *Osteoporosis International* 2018;29(8):1721–1736.
30. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, Akesson K, Chandran M, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Josse R, Kendler DL, Kraenzlin M, Suzuki A, Pierroz DD, Schwartz AV, Leslie WD, Bone and Diabetes Working Group of IOF. Diagnosis and management of

bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporosis International* 2018;29(12):2585–2596.

31. Cortet B, Lucas S, Legroux-Gerot I, Penel G, Chauveau C, Paccou J. Bone disorders associated with diabetes mellitus and its treatments. *Joint Bone Spine* 2018;86(3):315-320.

32. Heilmeyer U, Patsch JM. Diabetes and Bone. *Seminars in Musculoskeletal Radiology* 2016;20(3):300-304.

9. Životopis

Katarina Rešetar rođena je 22.08.1992. godine u Varaždinu. Osnovnu školu završila je u Ljubešćici nakon čega upisuje Prvu gimnaziju u Varaždinu. Medicinski fakultet u Rijeci upisuje u akademskoj godini 2011./2012. te sudjeluje u nastavi kao demonstrator na Katedri za medicinsku biologiju i genetiku, Katedri za medicinsku fiziku i biofiziku te Katedri za medicinsku informatiku.