

Osteoporóza a diabetes mellitus

MUDr. Peter Jackuliak, prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitetnej nemocnice, Bratislava

Osteoporóza je častou komplikáciou pacienta s diabetes mellitus oboch typov. U diabetikov možno nájsť rôzne typy metabolického postihnutia kostí, pričom najväčšie riziko majú ženy s diabetes mellitus 1. typu. V patofyziológii vzniku osteoporotickej fraktúry sú predmetom výskumu účinky inzulínu, osteokalcínu, inzulínu podobných faktorov (IGF) a celého radu cytokínov. K rizikovým faktorom vzniku osteoporotických fraktúr patria jednak faktory priamo súvisiace s diabetom a jeho komplikáciami (nedostatočná metabolická kompenzácia, neuropatia, nefropatia, retinopatia a i.) ako aj zvýšené riziko pádov u diabetikov. U pacientov s 2. typom diabetu medzi dôležitými rizikovými faktormi vzniku osteoporotickej zlomeniny patrí aj užívanie glitazónov, a preto je u pacientov s rizikom osteoporózy pri indikácii dlhodobej liečby glitazónmi nutné zvážiť i tento potenciálny negatívny efekt. Prevencia a liečba osteoporózy u diabetikov sa riadi všeobecnými zásadami ako sú adekvátne zmena životného štýlu, suplementácia vápnika a vitamínu D a v prípade indikácie aj antiporotická terapia.

Kľúčové slová: osteoporóza, fraktúry, glitazóny.

Úvod

Osteoporóza sa v súčasnosti považuje spolu s kardiovaskulárnymi a onkologickými ochoreniami za civilizačnú chorobu. Predstavuje celosvetovo významne narastajúci zdravotný problém, ktorý vzhľadom na vysoký výskyt fraktúr výrazne prispieva k chorobnosti, úmrtnosti a zvyšuje náklady na zdravotnú starostlivosť. Jej nárast má exponenciálny charakter a súvisí, rovnako ako pri iných civilizačných ochoreniach, s predlžovaním priemerného veku populácie a zmenou životného štýlu (1). **Diabetes mellitus** je ďalšie závažné chronické ochorenie, ktoré v súčasnosti postihuje asi 246 miliónov ľudí na celom svete a očakáva sa že do roku 2050 ich bude viac ako 380 miliónov. V súčasnosti je každých 5 sekúnd niekto diagnostikovaný na toto ochorenie (2). Obe ochorenia teda patria medzi najčastejšie metabolické ochorenia súčasnosti s obrovským epidemiologickým a farmakoekonomickým rozmerom. Existuje množstvo údajov potvrdzujúcich vysoký výskyt osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus 1. aj 2. typu.

Osteoporóza u diabetikov

U diabetikov je možné nájsť rôzne typy metabolického postihnutia kostí, okrem osteoporózy aj osteomaláciu, osteopetrózu či osteodystrofiu. Nálezy zmien kostného metabolizmu u diabetikov sú nehomogénne, zhoda panuje len v tom, že ako u diabetikov 1. typu, tak aj 2. typu je zvýšené riziko fraktúr. Najväčšie riziko majú ženy s diabetes mellitus 1. typu. Hlavným poškodzujúcim mechanizmom je pokles kostnej formácie a znížený kostný obrat. Znížená koncentrácia inzulínu sa tiež považuje za nezávislý prediktor rizika fraktúr (3). Inzulín spolu s amylinom majú anabolický efekt na kosť a ich pokles poškodzuje kostnú novotvorbu predovšetkým poklesom IGF-1 (*insulin like growth factor*) (4). Avšak diabetes mellitus 2. typu, pri ktorom

je kostná hmota naopak zvýšená, je paradoxne tiež asociovaný so zvýšením rizika fraktúr (3).

Aj keď sa donedávna osteoporotická fraktúra nezaraďovala medzi tradičné komplikácie diabetes mellitus, už dávno sa vedelo, že **diabetici 1. aj 2. typu majú zvýšené riziko osteoporózy**.

V patofyziológii metabolickej kostnej choroby diabetikov je v súčasnej dobe v centre záujmu spôsob, akým je regulovaná diferenciácia mezenchymálnych kmeňových buniek na osteoblasty, resp. adipocyty. Kľúčovú úlohu pri tom zohrávajú PPAR- γ receptory (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Gamma*), ich aktivácia či útlm aktivity a takým spôsobom zmena smeru diferenciácie kmeňovej bunky na osteoblasty alebo adipocyty (4).

Posledných päť rokov sa vedci intenzívne pokúšajú vysvetliť vzájomné funkcie skeletu a ostatných systémov v organizme. Medzi novými poznatkami prepojenia „kosť – energetický metabolizmus“ je opísaný aj význam sekrécie osteokalcínu, hormónu produkovaného osteoblastom, ktorý ovplyvňuje aj sekréciu inzulínu, inzulínovú senzitivitu a energetický výdaj (10). Viaceré animálne modely dokázali, že inzulínová signalizácia v osteoblastoch bola pozitívnym regulátorom nielen v postnatálnom vývoji kosti (novotvorbe kostí), ale aj ovplyvňovala kostnú resorpciu. Zaujímavým zistením bol fakt, že inzulín indukuje tvorbu a aktiváciu osteokalcínu v osteoblaste cez stimuláciu osteoklastickej aktivity. Pokusné myši, ktorým chýbal inzulínový receptor na osteoblastoch, mali redukovanú trabekulárnu kostnú hmotu.

Príčiny vzniku osteoporózy u diabetikov sú mnohopočetné. Jednak sú to rizikové faktory rovnaké ako v populácii nediabetikov a jednak sú pacienti s diabetom predisponovaní k vzniku fraktúr mechanizmami, ktoré vyplývajú z mikrovaskulárných a makrovaskulárných diabetických komplikácií (tabuľka 1) (5). Diabetická neuropatia

Via pract., 2013, 10(3–4): 95–98

Tabuľka 1. Rizikové faktory vzniku osteoporotických fraktúr u diabetikov (6)

Rizikové faktory pre osteoporózu

Súvisiace priamo s diabetom

- zlá glykemická kompenzácia
- diabetická nefropatia
- liečba DM 2. typu glitazónmi

Súvisiace s diabetickými komplikáciami

- neuropatia
- diabetické hnačky

Súvisiace s ochoreniami asociovanými s diabetom

- Morbus Graves-Basedow, celiakálna sprue, amenorea, oneskorená puberta, poruchy výživy

Rizikové faktory pádov

- epizódy hypoglykémie
- noktúria
- znížený vízus pri diabetickej retinopatii alebo katarakte
- poruchy rovnováhy pre diabetickú neuropatiu a diabetickú nohu
- znížené reflexy

a retinopatia, ako aj cerebravaskulárne príhody vedú k zvýšenému riziku pádov; diabetická polyneuropatia môže spôsobovať lokálnu osteopéniu a v neposlednom rade chronické ochorenia obličiek na podklade diabetickej nefropatie sú tiež asociované s osteodystrofiou a narušením kostnej hmoty (renálne osteopatie). K novozisteným faktorom patria zmeny v kostnej geometrii a najmä narušená kvalita kolagénu spôsobená silnou enzymatickou a slabou neenzymatickou väzbou.

Diabetes mellitus 1. typu

Pacienti s DM 1. typu patria do **vysokorizikovej skupiny z pohľadu vzniku osteoporózy**.

Uvedená skutočnosť je zohľadnená aj pri výpočte 10-ročného rizika využitím FRAX. Už dávno je totiž známe, že diabetici 1. typu v porovnaní s nediabetickou populáciou majú zvýšené riziko fraktúr. V *Iowa Women's Health Study* (WHI) ženy s diabetes mellitus 1. typu mali 12,25-násobne vyššie riziko osteoporotickej fraktúry v porovnaní s nediabetickou

populáciou (7). Dôležitý vplyv na pokles kostnej hustoty má aj dĺžka trvania diabetes mellitus.

Mechanizmus zníženia kostnej hustoty u diabetikov 1. typu nie je presne objasnený, ale mnohé teórie potvrdili negatívny vplyv IGF a viacerých zápalových cytokínov na kostný metabolizmus. Taktiež dlhodobé diabetické komplikácie, ako diabetická retinopatia, neuropatia, sú asociované so zvýšením rizika fraktúr (8).

Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu bol v minulosti považovaný za ochranný faktor osteoporózy, pretože u pacientov s DM 2. typu je normálna, dokonca až zvýšená kostná hustota (BMD). Napriek tomu sa v štúdiách dokázalo **zvýšené riziko osteoporózy aj u pacientov s diabetes mellitus 2. typu**. Títo pacienti sú jednak vekovo starší, majú pridružené rizikové faktory, zvýšené riziko pádov. Zvýšená hmotnosť (zvýšené BMI) sa považovalo za ochranný faktor vzniku osteoporózy, avšak aj to sa v súčasnosti prehodnocuje.

Pri dobrej celkovej kostnej hmote je však u týchto pacientov postihnutá mikroarchitektonika kostí. Môže to byť podmienené aj mikrovaskulárnymi komplikáciami diabetu ovplyvňujúcimi cievné zásobenie dolných končatín a aj periostu. Zvýšenie rizika osteoporotických fraktúr je opisované častejšie u pacientov so zle kontrolovaným diabetes mellitus v porovnaní s pacientami s dobrou metabolickou kompenzáciou.

Pády u diabetikov

Osobitne treba spomenúť **zvýšené riziko pádov u diabetikov**. Pády sú vo všeobecnosti považované za pomerne častý rizikový faktor a mechanizmus vzniku osteoporotickej fraktúry. Zvýšené riziko pádov je u diabetes mellitus 1. aj 2. typu. Príčiny vzniku pádov uvádza tabuľka (2).

Sekundárna osteoporóza vyvolaná farmakoterapiou

Z etiopatogenetického hľadiska rozlišujeme dva základné typy osteoporózy. Primárnu osteoporózu, ktorá zahŕňa dva typy (postmenopauzálnu a senilnú osteoporózu) a sekundárnu osteoporózu, ktorá vzniká ako následok iného ochorenia, resp. liečby (tabuľka 3). Význam odlišenia sekundárnej osteoporózy spočíva najmä v často diametrálne odlišnom terapeutickom postupe. Medzi časté príčiny sekundárnej osteoporózy patria ochorenia gastrointestinálneho traktu, pankreasu, pečene a obličiek, endokrinné a reumatické ochorenia a liekmi indukovaná osteoporóza. Spektrum liekov, ktoré sú asociované so zvýšeným rizikom vzniku osteoporotickej fraktúry, sa postupne rozširuje.

Tabuľka 2. Rizikové faktory pádov u pacientov s diabetes mellitus (30)

Zmeny vízu	Poruchy chôdze a rovnováhy
<ul style="list-style-type: none"> ■ Diabetická retinopatia ■ Následky katarakty (výpady v zornom poli) ■ Laseroterapia retinopatie s následným zníženým periférnym a nočným videním ■ Hypoglykémia 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Periférna neuropatia ■ Defekty dolných končatín (diabetická noha) ■ Poylúria a noktúria ■ Zníženie reflexov

Rozličné epidemiologické štúdie, rozsiahle randomizované štúdie, menšie observačné štúdie a metaanalýzy preukázali tiež zvýšenú fragilitu kostí a vyššiu incidenciu fraktúr u diabetikov 2. typu dlhodobo užívajúcich tiazolidíndióny – glitazóny.

Riziko osteoporózy pri liečbe glitazónmi

Glitazóny (tiazolidíndióny) sú **skupinou antidiabetik** (hypoglykemizujúcich liekov), ktoré **ovplyvňujú inzulínovú senzitivitu**. V súčasnosti je na trhu dostupný len pioglitazón (farmaceutický prípravok Actos 15, 30 alebo 45 mg).

Glitazóny progresívne redukovujú hodnoty glykémie. Glykovaný hemoglobín (HbA1C) sa zníži o 0,5 – 1,5 % už po 1 – 3 mesiacoch liečby (11). Maximálny účinok sa prejaví však až po troch mesiacoch liečby a preto úprava dávky musí byť veľmi opatrná. Vzhľadom na výborný hypoglykemizujúci efekt sú glitazóny ako lieky ovplyvňujúce inzulínovú rezistenciu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu pomerne často predpísanou skupinou liekov, v USA tvorili až 21 % predpísaných antidiabetík a v Európe asi 5 % (12).

Glitazóny majú viaceré pozitívne účinky zasahujúce do komplexných mechanizmov metabolického syndrómu (14). Vieme, že znižujú glykémiu, glykovaný hemoglobín, ovplyvňujú lipidy, zlepšujú inzulínovú rezistenciu, znižujú mikroalbuminúriu, znižujú hladiny C-reaktívneho proteínu, PAI-1 (inhibitor plazmínového aktivátora), priaznivo ovplyvňujú hyperkoagulačný stav, znižujú krvný tlak, znižujú objem centrálného tuku (priaznivo ovplyvňujú centrálnu obezitu) (12, 13). Majú taktiež pozitívny inotropný účinok, zlepšujú periférnu cievnú rezistenciu, znižujú rozsah infarktového ložiska, potencujú koronárnu vazodilatáciu a znižujú restenózy v koronárnom stente (12).

Glitazóny pôsobia ako selektívne agonisty skupiny nukleárných receptorov tzv. PPAR- γ (*Peroxisome Proliferator-Activated receptors gamma*) receptorov. Expresia PPAR- γ receptorov prebieha v mnohých tkanivách, ako je kostrové svalstvo, pečeň, srdce, hrubé črevo, aktivované makrofágy, ale hlavne sú viazané na adipocyty (15). Pri aktivácii sa PPAR- γ receptory naviažu na 9-cis *retinoid acid receptor RXR (retinoid X receptor)* za tvorby heterodiméru, ktorý sa naviaže na DNA, a tak ovplyvňuje génovú transkripciu a transláciu rozličných

Tabuľka 3. Sekundárna osteoporóza vyvolaná farmakoterapiou (9)

■ Liečba glukokortikoidmi
■ Vysoké dávky L-tyroxínu
■ Antiepileptiká (fentyoín, fenobarbital)
■ Lítium
■ Hliník
■ Cytostatiká a imunosupresíva (napr. cyklosporín A, takrolimus)
■ Heparín (podávaný dlhodobo)
■ Glitazóny
■ Lieky spôsobujúce hypogonadizmus (inhibitory aromatázy, metotrexát, antimetabolity, medroxyprogesterón acetát, analógy gonadoliberínu – busorelín, leuprolid, nafarelín)

proteínov ovplyvňujúcich diferenciáciu buniek a zasahujúcich do metabolizmu cukrov a tukov (15).

Bolo dokázané, že PPAR- γ receptory hrajú dôležitú úlohu aj v kostnom a minerálnom metabolizme (16). Na jednej strane aktivácia PPAR- γ receptorov glitazónmi inhibuje diferenciáciu osteoblastov z mezenchýmovej kmeňovej bunky tým, že stimuluje jej diferenciáciu na adipocyty. Na druhej strane je preukázané, že aktivácia PPAR- γ receptorov má úlohu v stimulácii diferenciácie osteoklastov z hematopoetickej bunky. Jedným z cieľových génov PPAR- γ je *c-fos*, kľúčový regulátor makrofágovej/monocytovej línie, teda línie, ktorá ovplyvňuje osteoklasty. Glitazóny teda ovplyvňujú kostný obrat aktiváciou PPAR- γ receptorov v mezenchýmovej ako aj hematopoetickej kmeňovej bunke, a tak vedú k poklesu novotvorby kostí a, naopak, k akcentácii kostnej resorpcie. Vysoké dávky glitazónov taktiež vedú k nárastu adipozity kostnej drene, čo tiež prispieva k ovplyvneniu kostného metabolizmu (18).

Prelom v úvodnom nadšení z glitazónov pri niesla v roku 2006 veľká randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*), ktorá porovnávala účinok rosiglitazónu, metformínu a glyburidu na kontrolu glykémie u 4 360 pacientov vo veku 30 – 75 rokov (medián 57 rokov, 42 % žien). Analýza nežiaducich účinkov ukázala, že 9,3 % žien liečených rosiglitazónom utrpelo fraktúru, v porovnaní s 5,1 % žien v skupine liečenej metformínom a 3,5 % žien v skupine liečenej glyburidom. Relatívne riziko (RR) fraktúry u žien užívajúcich rosiglitazón

Tabuľka 4. Liečba a prevencia osteoporózy

■ Správna diagnóza primárnej osteoporózy
■ Diferenciálna diagnostika sekundárnej osteoporózy
■ Zváženie potreby terapeutickú intervencie
■ Odstránenie rizikových faktorov
■ Suplementácia kalcia
■ Suplementácia vitamínu D
■ Antiporotická liečba

Tabuľka 5. Účinok prípravkov v liečbe osteoporózy

Skupina	Kostná resorpcia	Kostná formácia
Kalcium a vitamín D	↓	↓
Hormonálna substitučná terapia	↓	↓
SERM	↓	↓
Bisfosfonáty	↓	↓
Kalcitonín	↓	↓
Denosumab	↓	↓
Teriparatid (rPTH)	↑	↑
Stroncium ranelát	↓	↑

v porovnaní s inou medikáciou (metformín alebo glyburid) bolo 2,18 (95 % CI, 1,52 – 3,13) (19, 20).

Vo viacerých štúdiách sa preukázalo, že riziko vzniku fraktúr je nezávislé od veku (22). Avšak Habib a spol. vo svojom sledovaní preukázali zvýšené riziko vzniku fraktúr u žien starších ako 65 rokov. Výsledky tejto kohortnej štúdie, ktoré boli publikované vo februári 2010, potvrdili zvýšené riziko vzniku fraktúr v celej kohorte starších ako 65 rokov (aHR – *adjusted hazard ratio* 1,35), u žien (aHR 1,57) avšak nie u mužov (aHR 1,05). Pričom ženy staršie ako 65 rokov mali štatisticky významne vyššie riziko fraktúry (aHR 1,72), ktoré bolo zjavné už po roku liečby glitazónmi, podobne ako ukázala *post hoc* analýza štúdie ADOPT (20, 23). Pri zohľadnení týchto výsledkov treba však brať do úvahy známy efekt, že ženy staršie než 65 rokov sú vo všeobecnosti viac ohrozené vznikom osteoporózy a osteoporotických fraktúr, a tak sa tu riziká fraktúry vzájomne potencujú.

Meier a spol. dokázali že zvýšené OR (*odds ratio*) vzniku fraktúry je asociované s dlhodobším užívaním glitazónov. Dĺžku užívania rozdelil do troch skupín na základe počtu preskripcií a výsledky ukázali, že pri ≥ 15 preskripcií je OR 2,86 v porovnaní s OR 0,90 pri 1 – 7 preskripciách a OR 1,85 pri 8 – 14 preskripciách (24).

Na základe vyššie uvedených výsledkov klinických štúdií boli fraktúry opísané ako nežiaduce účinky iba u žien. Na druhej strane ob-

servačné štúdie preukázali aj akcelerovanú stratu kostnej hmoty u mužov – diabetikov užívajúcich glitazóny (25).

V *post hoc* analýzách sa zistilo, že užívanie glitazónov bolo asociované hlavne s vznikom fraktúr horných končatín a distálnych častí dolných končatín. Bolo reportovaných taktiež niekoľko zlomenín krčka femuru, avšak asociácia so zlomeninami krčka femuru a vertebrálnymi zlomeninami nebola vo väčšine štúdií štatisticky významná. Vysvetliť sa to dá hlavne tým, že vplyvom glitazónov ide predominantne o stratu kortikálnej kostnej hmoty v distálnych častiach dlhých kostí horných a dolných končatín (26).

Základom liečby osteoporózy u diabetikov užívajúcich glitazóny je ukončenie liečby. Dôležitým faktorom komplexného prístupu je zaistenie dostatočného prísunu vitamínu D a kalcia. Liečba osteoporózy u diabetikov sa inak v zásade nelíši od štandardnej antiporotickú liečby ako pri postmenopauzálny osteoporóze.

Vitamín D a diabetes mellitus

Hoci **vitamín D** je známy približne 80 rokov, jeho **aktívny metabolit 1,25(OH)2D3** bol objavený pred menej ako 25 rokmi. Patrí do skupiny steroidných hormónov a podlieha chemickej transformácii pri vzniku biologicky aktívnej formy a jeho biologický účinok spočíva vo väzbe na receptory v cieľových tkanivách.

Vitamín D je syntetizovaný v koži účinkom ultrafialového žiarenia na 7-dehydrocholesterol. Vitamín D (cholecalciferol) sa viaže na plazmatické bielkoviny a je transportovaný do pečene, kde podlieha hydroxylácii na 25-hydroxycholecalciferol. Kapacita pečene na tvorbu kalcidiolu je vysoká. Takto naviazaný na plazmatické nosiče je transportovaný do obličky, kde prebieha jeho ďalšia hydroxylácia. Hladina hlavného aktívneho metabolitu vitamínu D, 1,25(OH)2D3 je závislá od koncentrácie kalcia, fosforu a PTH (parathormónu). Nízka hladina kalcia, fosforu a vysoká hladina PTH stimuluje produkciu 1,25(OH)2D3 a, naopak, vysoké hladina kalcia, fosforu a nízka hladina PTH redukuje jeho syntézu.

U ľudí sa väčšina metabolických účinkov pripisuje biologicky aktívnej forme 1,25(OH)2D3. Hlavným miestom jeho pôsobenia je črevo, kosti, obličky a svaly. Nedávne objavy ukazujú, že **1,25(OH)2D3 je dôležitým imunoregulačným hormónom a má antitumorálne účinky**. Vitamín D stimuluje osteoblasty (kostnú formáciu) a osteoklasty (kostnú resorpciu), ako aj diferenciáciu buniek. Jednou z najdôležitejších vlastností vitamínu D v kosti je spustenie mineralizácie osteoidu (*the collagen matrix of bone*).

Takže deficit vitamínu D je príčinou vzniku tenkej kosti s tendenciou k fraktúram a deformitám hlavne na dlhých kostiach u detí s rachitídou.

V poslednom období sa začínajú zdôrazňovať extraskeletálne účinky vitamínu D a jeho postavenie v komplexnom manažmente pacientov aj s metabolickými poruchami (17). Chýbanie vitamínu D zvyšuje riziko niektorých autoimunitných ochorení, ako sú diabetes mellitus 1. typu, sklerózy multiplex, reumatoidnej artritídy, malignít (čreva, prostaty a prsníka), infekcií (tuberkulóza), ako aj kardiovaskulárnych ochorení (artériová hypertenzia), diabetes mellitus 2. typu. (21), zníženia kognitívnych a fyzických funkcií, psychiatrických ochorení (depresia a schizofrénia) a poruchy imunitného systému. Viaceré experimentálne a klinické štúdie potvrdili, že suplementácia vitamínom D sa spája s poklesom glykémie nalačno a zlepšením inzulínovej senzitivity u pacientov s prediabetom ako aj s diabetes mellitus. Podávanie aktívneho analógu vitamínu D má **potenciálny preventívny účinok u pacientov s prediabetom** (t. j. hraničná glykémia nalačno, zvýšená postprandiálna glykémia) a uvažuje sa tiež o tom, že by mohlo mať vplyv aj na zlepšenie kompenzácie diabetes mellitus 2. typu. V súčasnosti sa začína zdôrazňovať prediabetes ako rizikový stav, ktorý môže viesť k rozvoju kardiometabolického rizikového profilu jedinca. Zdôrazňuje sa jednak včasná diagnostika, avšak aj včasné intervencie. A práve v tejto rizikovej skupine môže mať vitamín D tiež svoje postavenie. Prospektívna 10-ročná štúdia potvrdila inverznú asociáciu medzi bazálnou hladinou 25-OH vitamínu D a glykémiou a inzulínovou rezistenciou v budúcnosti.

Prevencia a liečba

Preveniou osteoporózy a následne aj osteoporotických fraktúr je vhodné začať sa zaoberať nielen u pacientov s prítomnými rizikovými faktormi osteoporózy, ale aj u rizikových pacientov – diabetikov bez osteoporotickú zlomeniny. V rámci preventívnych opatrení je na začiatku najdôležitejšia prevencia samotných rizikových faktorov (fyzická inaktivita, nedostatočný prívod kalcia v potrave, porucha jeho resorpcie v gastrointestinálnom trakte, zvýšená exkrécia v obličkách, fajčenie, alkohol, užívanie niektorých liekov, ochorenia vedúce k sekundárnej osteoporóze). Ďalej je potrebný fyzicky aktívny životný štýl, primeraná expozícia slnečnému žiareniu, eventuálne suplementácia vitamínu D (najmä vo vyšších vekových skupinách), adekvátny príjem kalcia v diéte a u žien po menopauze s rizikovými faktormi vzniku osteoporózy, respektíve denzitometricky verifikovanou zníženou kostnou denzitou (osteopénia) a klimakteric-

kým syndrómom je vhodné zvážiť možnosť hormonálnej substitučnej liečby (pokiaľ nie je kontraindikovaná).

Cieľom terapie osteoporózy (tabuľka 4) je predovšetkým redukcia rizika fraktúr. Pred začiatkom liečby je potrebné vylúčiť sekundárnu osteoporózu a iné metabolické ochorenia kosti prejavujúce sa nízkou denzitou. V rámci medikamentózneho liečenia sa používa podávanie kalcia a vitamínu D (sú indikované na liečbu i na prevenciu osteoporózy). Suplementácia kalcia a D vitamínu je trvalá, podávajú sa najmä u starších žien v postmenopauze s nízkou expozíciou slnečnému žiareniu, nižším príjmom kalcia v strave a nízkou fyzickou aktivitou. Ďalšou modalitou v liečbe osteoporózy sú bisfosfonáty (alendronát, rizedronát, ibandronát, zoledronát). Indikáciou na liečbu bisfosfonátmi je denzitometricky verifikovaná osteoporóza, fraktúra (v lokalitách, kde sa predpokladá zlomenina na podklade osteoporózy) po neadekvátnej traume. Okrem bisfosfonátov sa v liečbe osteoporózy využívajú aj kalcitonín, raloxifén, stroncium ranelát, denosumab, teriparatid alebo parathormón. Indikácia liečby teriparatidom a parathormónom podlieha špeciálnym indikačným kritériám.

Záver

Pri komplexnej starostlivosti o diabetikov treba myslieť aj na riziko osteoporózy. V súčasnosti je známe, že zvýšené riziko je nielen u diabetikov 1. typu, ale aj u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Medzi rizikové faktory nepochybne patrí samotná zlá metabolická kompenzácia a v etiopatogenéze majú úlohu inzulín, *insulin-like-growth* faktory a cytokíny. Aj keď kostná denzita určená denzitometricky sa v súčasnosti považuje za dominantný prediktor a nástroj diagnostiky osteoporózy, treba si uvedomiť, že u diabetikov 2. typu nie je práve najvhodnejšou diagnostickou modalitou. Pri denzitometrickom vyšetrení mikroarchitektúra a geometria kosti unikajú detekcii a práve táto

denzitometricky nemerateľná „kvalita kosti“ je pravdepodobne dominantná v patogenéze zvýšeného rizika osteoporózy diabetikov 2. typu (28).

Osobitnú rizikovou skupinu predstavujú pacienti liečení glitazónmi. Glitazóny ako aktívatory PPAR- γ receptorov vedú komplexnými mechanizmami k zvýšeniu rizika osteoporotických fraktúr. Z pohľadu diabetológie sú glitazóny účinné látky (inzulínové senzitizery) používané v liečbe diabetikov 2. typu, aj keď v súčasnej dobe sa ich preskripcia obmedzuje, hlavne pre ich kardiovaskulárny rizikový profil (29).

Literatúra

1. Blahos J. Osteoporóza. Praha, Galén, 1995; 172 s.
2. Mokáň M. Epidemiológia diabetes mellitus. In: Mokáň M., Martinka E., Galajda P. et al. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin, Vyd. P+M, 2008; 1003 s.
3. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care*, 2001; 24: 1198–1203.
4. Palička V. Léky ovlivňující kostní metabolismus diabetiků. *Vnitřní Léč*, 2009; 55(4): 368–370.
5. Schwartz AV, Sellmeyer DE. Women, type 2 diabetes, and fracture risk. *Curr Diab Rep*, 2004; 4: 364–369, Marcus R, Feldman D, Nelson D, Rosen C. Osteoporosis 3rd Edition. Elsevier 2008.
6. Brown SA, Sharpless JL. Osteoporosis: An Under-appreciated Complication of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 2004; 22(1): 10–19.
7. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2011; 24: 1192–1197.
8. Iver RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 2011; 24: 1198–2003.
9. Ochodnický M. Vybrané metabolické ochorenia. In: Mokáň M., Martinka E., Galajda P. et al. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin, Vyd. P+M, 2008; 1003 s.
10. Clemens TL, Karsenty G. The Osteoblast: An Insulin Target Cell Controlling Glucose Homeostasis. *JBM* 2011; 26(4): 677–680.
11. Maclsaac RJ, Jerums G. Clinical indications for thiazolidinediones. *Austr Prescr* 2004; 27: 70–74.
12. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*, 2004; 351: 1106–1018.
13. Uličiansky V. Algoritmus liečby diabetes mellitus 2. typu. Prešov, Diabetol s.r.o., 2009; 285 s.
14. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of Thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001; 134: 61–71.
15. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355: 1008–10.

16. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporosis Int*, 2008; 19: 129–137.
17. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 471–478.
18. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanism of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Natur Clinical Practice Rheumatology* 2006; 2: 35–43.
19. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *New Engl J Med*, 2006; 355: 2427–2443.
20. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*, 2008; 31: 845–851.
21. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*. 2009; 30: 980–986.
22. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168: 820–825.
23. Habib ZA, Havstad SL, Wells K, et al. Thiazolidinedione Use and the Longitudinal Risk of Fractures in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 592–600.
24. Hsiao F-Y, Mullins CD. The association between thiazolidinediones and hospitalisation for fracture in type 2 diabetic patients: a Taiwanese population-based nested case-control study. *Diabetologia*, 2010; 53: 489–496.
25. Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinediones treatment decrease bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2007; 30: 1574–1576.
26. Sanders KM, Seeman E, Ugoni AM, et al. Age- and gender-specific rate of fractures in Australia: a population-based study. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 240–247.
27. Loke Y, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*, 2009; 180(1): 32–39.
28. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 283–289.
29. Payer J, Jackuliak P, Killinger Z. Riziko osteoporotických fraktúr u diabetikov liečených glitazónmi. *Osteologický bulletin* 2010; 15(2): 57–60.
30. Chau DL, Edelman SV, Chandran M. Osteoporosis and Diabetes. *Current Diabetes Reports* 2003; 3: 37–42.

MUDr. Peter Jackuliak

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava 2
jackuliak@chello.sk

