

## Μεταβολισμός ασβεστίου και οστών στον σακχαρώδη διαβήτη

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής  
Α. Αβραμίδης

Συμμετέχουν  
Α. Αβραμίδης, Α. Κουκουβίτης, Μ. Κήτα  
Ε. Τριανταφυλλίδου, Γ. Σάντικ

### Εισαγωγή

Α. Αβραμίδης

Οι διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου στο ΣΔ και οι επιπτώσεις του ΣΔ στον μεταβολισμό των οστών<sup>1-18</sup> δεν αποτελούν θέματα που συζητούνται συχνά σε συμπόσια για το ΣΔ ή αναγράφονται σε ανασκοπήσεις σχετικές με τις επιπλοκές του ΣΔ. Σίγουρα δεν είναι τόσο εντυπωσιακές όσο π.χ. η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ή η διαβητική νεφροπάθεια και ούτε έχουν μελετηθεί τόσο έντονα όσο οι τελευταίες. Εκτός από το περιορισμένο ενδιαφέρον των ερευνητών για τις διαταραχές του μεταβολισμού ασβεστίου και οστών στο ΣΔ, μείζον πρόβλημα αποτελεί και το ότι σε αρκετές από τις δημοσιευμένες εργασίες υπάρχουν αντικρουόμενα συμπεράσματα. Σίγουρα υπάρχει ανάγκη πληρέστερης μελέτης και για τον επιπρόσθετο λόγο ότι η μακροζωία των διαβητικών που επιτεύχθηκε με καλύτερους τρόπους χρήσης ινσουλίνης ή με μεταμόσχευση παγκρέατος κάνει τους ασθενείς αυτοί πιο επιρρεπείς στην κλινική εμφάνιση των διαταραχών του ισοζυγίου του ασβεστίου και του μεταβολισμού των οστών.

Ο τρόπος που διαλέξαμε οι συνεργάτες μου στην Ενδοκρινολογική Κλινική του Ιπποκρατείου Νοσ/μείου και εγώ να αναπτύξουμε τα διάφορα στοιχεία του μεταβολισμού του ασβε-

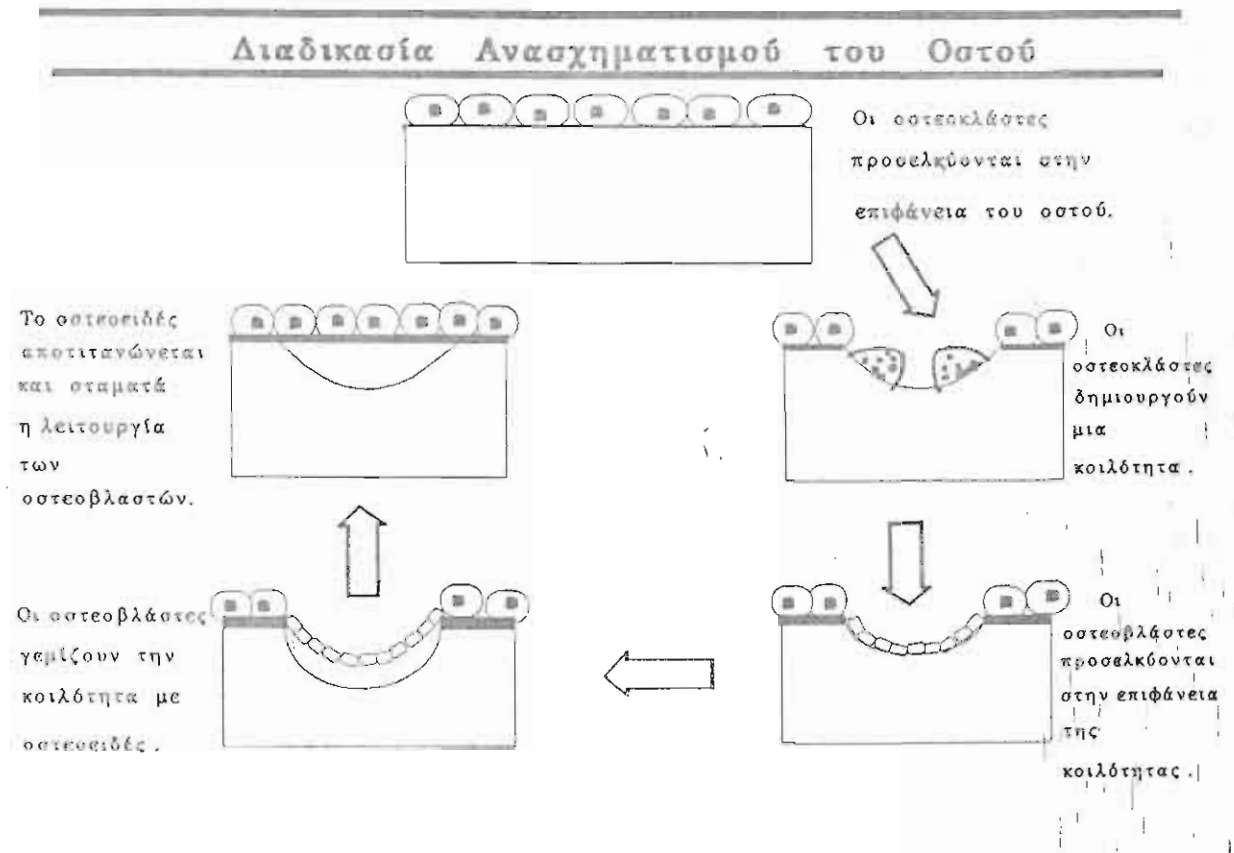
στίου δηλαδή α) τις καλσιοτρόπες (ασβεστιοτρόπες) ορμόνες (Παραθορμόνη = PTH, Καλσιτονίνη = CT, Βιταμίνη D = Βιτ D) και β) τους δείκτες του μεταβολισμού των οστών (Αλκαλική Φωσφατάση, Οστεοκαλσίνη = Bone Gla Protein = BGP, Tartrate Resistant Acid Phosphatase = TRAP, Υδροξυπρολίνη ούρων = OHPr) είναι να τα περιγράψουμε πρώτα ως έχουν στα φυσιολογικά άτομα και μετά να τονίσουμε τις διαφορές που παρατηρούνται στα άτομα με ΣΔ.

Η κατανόηση του τρόπου λειτουργίας της αποδόμησης και αναδόμησης του οστού είναι απαραίτητη. Η λειτουργία αυτή εποτελείται σε ειδικές μεταβολικές μονάδες του οστού (Bone Remodelling Units).

Υπό την επίδραση ορμονικών και άλλων παραγόντων π.χ. μυική έλξη, στρατολογούνται μονοκύτταρα τα οποία εξελίσσονται σε οστεοκλάστες δηλαδή πολυπύρηνια κύτταρα που απορροφούν το οστόν. Στη συνέχεια κάνουν την εμφάνισή τους μακροφάγα μονοπύρηνια κύτταρα οι οστεοβλάστες που δημιουργούν νέο οστόν παράγοντας θεμέλια ουσία πάνω στην οποία εναποτίθεται αβέστιο. Το όλο σύστημα επανέρχεται στη συνέχεια σε μια καινούργια ισορροπία. Τα διάφορα στάδια αυτής της διεργασίας (Εικ. 1) είναι Ενεργοποίηση (Activation) των οστεοκλαστών, Δημιουργία (Formation) νέου οστού και τέλος Ηρεμία (Resting) του όλου συστήματος.

Αυτή την αλληλουχία (ADFR) θέλουν να μιμηθούν διάφορα θεραπευτικά σχήματα χρησιμοποιούμενα στην οστεοπόρωση και την οστεοπε-

νία (ADFR). Πάνω σ' αυτές τις μεταβολικές μονάδες των οστών δρουν οι καλσιοτρόπες ορμόνες.



Εικ. 1. Η διαδικασία ανασχηματισμού του οστού αρχίζει με την ενεργοποίηση (Activation) των οστεοκλαστών που ακολουθείται από την δημιουργία (Formation) νέου οστού από τους οστεοβλάστες. Το όλο σύστημα επανέρχεται τέλος σε ηρεμία (Resting).

**Παραθορμόνη**

Α. Κουκουβίτης

**Εισαγωγή - Βιοσύνθεση**

Η PTH (Παραθορμόνη) είναι ένα πολυπεπτιδιο απλής αλύσου, αποτελούμενο από 84 αμινοξέα, συντιθέμενο στους παραθυροειδείς αδένες. Η έκκρισή της αυξάνεται όταν πέφτουν τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου στο αίμα. Ένα πολυπεπτιδιο 141 αμινοξέων που ονομάστηκε (Parathyroid Hormone Related Peptide ή PTHrP), με πολλά ομόλογα τμήματα με την αμινοτελική περιοχή της PTH, έχει βρεθεί σε αρκετά κακοήθη νοσήματα που συνδυάζονται με υπερασβεστιαμία<sup>20</sup>. Το γονίδιο της PTH έχει χαρτογραφηθεί στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11, ενώ το γονίδιο της PTHrP στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 12<sup>19</sup>. Μία δεύτερη πρωτεΐνη η PSP (Parathyroid Secreting Protein = Εκκριτική πρωτεΐνη παραθυροειδούς) εκκρίνεται τις περισσότερες φορές ταυτόχρονα με την PTH. Το αρχικό παράγωγο του γονιδίου στο παραθυροειδικό κύτταρο είναι μια πρόδρομη ουσία 115 αμινοξέων, καλούμενη προπαραθορμόνη (prepro PTH). Με τη δράση μιας κλιπάσης, αποσπάται μια αλυσος 25 αμινοξέων, η οποία χρησιμεύει για την προσκόλληση στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Απομένει έτσι η προπαραθορμόνη (90 αμινοξέα), η οποία μετά τη δράση μιας δεύτερης κλιπάσης και νέα απόσπαση αλληλουχίας 6 αμινοξέων μετατρέπεται σε PTH μέσα στη συσκευή Golgi<sup>19</sup>.

**Ρύθμιση έκκρισης**

Πιθανότατα υπάρχει ημερονύκτιος (κυρκαδειος) ρυθμός στην έκκριση PTH, με αύξησή της τη νύχτα. Οι κύριοι πάντως ρυθμιστές έκκρισης της PTH είναι:

**Αιτιότητα: 1) Ασβέστιο:** Υπάρχει βασική έκκριση PTH ακόμα και όταν τα επίπεδα Ca πλάσματος είναι αυξημένα, η έκκρισή της όμως αρχίζει να αυξάνεται όταν το Ca είναι < 8,5 mg/dl.

Η σχέση PTH-εξωκυττάρου Ca είναι σε αντίθεση με τη δράση των ιόντος Ca ως εκκρητογόνου στα άλλα εκκριτικά συστήματα<sup>19</sup>. **2) Μαγνήσιο:** Δράση ανάλογη με του ασβεστίου αλλά μικρότερης έντασης. **3) Άλουμινιο:** (Σύνδρομο τοξικότητας από Al σε ουραιμία). Το Al καταστέλλει την έκκριση της PTH.

**Αιτιότητα: (Φωσφορικά)** Η δράση τους είναι έμμεση.

**Ρυθμιστές δραστηριότητας αδενυλικής κυκλάσης** (κατεχολαμίνες, προσταγλανδίνες E,

καλσιτονίνη, γαστρεντερικές ορμόνες ομάδας σεκρετίνης, ισταμίνη). Έχει αναφερθεί ελάττωση επιπέδων της κυκλοφορούσας PTH in vivo από β-αναστολείς. Μείωση της PTH προκαλείται και από α<sub>2</sub> αδρενεργικούς αγωνιστές, προσταγλανδίνη F<sub>2</sub> και σωματοστατίνη.

**Στερόλες - στεροειδή:** 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D: αβέβαιος ο ρόλος της για άμεση απελευθέρωση PTH, βρέθηκε όμως ότι μειώνει το mRNA της PTH.

**Καρτιζόλη:** Αυξάνει τα εξωκυττάρια επίπεδα PTH in vivo και in vitro.

**Περιφερικός μεταβολισμός:** Τα ηπατικά κύτταρα Kupffer είναι η κύρια περιοχή της περιφερικής ορμονικής διάσπασης. Οι κύριες κυκλοφορούσες στο πλάσμα μορφές είναι το μεσαίο τμήμα και το καρβοξυτελικό τμήμα. Στη ΧΝΑ οι τελευταίες αυξάνουν αρκετά.

**Δράσεις Παραθορμόνης:** Η PTH δρα αυξάνοντας τη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης αδενυλικής κυκλάσης - cAMP τελικά του cAMP στους ιστούς-στόχους. Δεύτερος πιθανός μηχανισμός είναι η αύξηση μεταβολισμού της φωσφατιδυλινοσιτόλης<sup>19</sup>.

Το αμινοτελικό τμήμα (από 34 αμινοξέα) έχει σχεδόν όλες τις δράσεις της άθικτης ορμόνης, όπως φαίνεται όταν δοκιμάζεται σε διάφορα bioassays.

Το σύμπλεγμα PTH-υποδοχέως-αδενυλικής κυκλάσης που προκαλεί το σχηματισμό cAMP αποτελείται από 3 ξεχωριστές πρωτεΐνες:

- 1) τον υποδοχέα (R) που δεσμεύει την ορμόνη
- 2) μια ρυθμιστική πρωτεΐνη (G) (διεγερτική ή κατασταλτική)
- 3) μια καταλυτική πρωτεΐνη (C) που άμεσα ενεργοποιείται από αλληλεπίδραση με την G.

**Δράσεις παραθορμόνης σε ιστούς στόχους α) Οστά:**

**Καταβολική δράση:** Σύμφωνα με την κύρια λειτουργία της να αυξάνει το Ca του εξωκυττάρου υγρού είναι η καλά αποδεδειγμένη καταβολική δράση της PTH. Τελικό αποτέλεσμα είναι η αποδόμηση και των μεταλλικών συστατικών και του υποστρώματος του οστού, όπως εκφράζεται in vivo με την απελευθέρωση Ca και P και την αύξηση υδροξυπρολίνης ούρων και πλάσματος (Οστεοκλαστική Οστεόλυση).

**Αναβολική δράση:** Ασαφής ο τρόπος δράσεως. Πάντως φαίνεται ότι υπάρχει αύξηση του αριθμού των οστεοβλαστών και σχηματισμός νέου οστού. Ίσως ένα χαμηλό επίπεδο κυκλοφορούσας

ορμόνης να είναι υπεύθυνο για την αναβολική δράση<sup>19</sup>. Στον πρωτοπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό: αυξάνεται και η οστική αποδόμηση και ο σχηματισμός νέου οστού (coupling). Όμως στην Υπερασβεστιαμία των κακοηθειών αυξάνεται μόνον η οστική αποδόμηση, υπάρχει δηλαδή ένας διαχωρισμός (uncoupling)<sup>20</sup>.

*β) Νέφροι:* Φωσφατουρία. Κύρια δράση της ΡΤΗ είναι η φωσφατουρία που επιτυγχάνεται με την παρεμπόδιση της νεφρικής σωληνιακής παλλιρρόφησης φωσφορικών και διττανθρακικών. Η ΡΤΗ αυξάνει την επαναρόφηση του ασβεστίου από το νεφρικό σωληνάριο. Η ΡΤΗ προκαλεί αύξηση του cAMP ούρων που είναι μια από τις πιο πρώιμες νεφρικές απαντήσεις στην παρουσία της.

Η ΡΤΗ διεγείρει την 1α-υδροξυλάση και αυξάνει την παραγωγή 1,25 διϋδροξυβιταμίνης D.

*γ) Άλλοι ιστοί στόχοι:* αυξάνει την απορρόφηση Ca από το έντερο (έμμεση δράση) μέσω αυξημένης παραγωγής 1,25 Vit D. Ίσως αυξάνει την γλυκονογένεση και προκαλεί αυξημένη λιπόλυση σε μεμονωμένα λιποκύτταρα.

#### Ασβέστιο πλάσματος

Το Ca στο πλάσμα βρίσκεται υπό 3 μορφές:

1. Ιονισμένο (46-50%), η μόνη βιολογικά ενεργός μορφή.
2. Συνδεδεμένο με πρωτεΐνες
3. Σύμπλοκο

Η υπερπρωτεΐναιμία μπορεί να αυξήσει, ενώ η υποπρωτεΐναιμία να ελαττώσει το ολικό Ca πλάσματος, χωρίς να αλλάζει την συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου. Πιθανόν να υπάρχει ημερονύκτιος (κυρκαδίας) ρυθμός (μείωση το απόγευμα). Το Ca του πλάσματος μειώνεται με την ηλικία σε άνδρες, αλλά όχι σε γυναίκες (ίσως

οφείλεται σε μείωση της αλβουμίνης ορού στους άνδρες). Οι νεαροί ενήλικες χρειάζονται ημερησίως στη διατροφή 12-15 mg ασβεστίου ανά Kg βάρους σώματος. Τα παιδιά και οι έγκυες χρειάζονται διπλάσια ή τριπλάσια ποσότητα. Σε ηλικιωμένους >50 χρόνων) οι απαιτήσεις σε Ca αυξάνονται γιατί η απορρόφηση του Ca από το έντερο ελαττώνεται. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και οι ηλικιωμένοι άνδρες χρειάζονται 50% περισσότερο Ca. Μόνο το 30-50% του προσλαμβανόμενου Ca απορροφάται.

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τις διαφορές στο μεταβολισμό της ΡΤΗ και του ασβεστίου στα διαβητικά άτομα συνοψίζουμε τα ακόλουθα:

#### ΡΤΗ σε διαβητικούς τύπου I

Η ΡΤΗ είναι στα κατώτερα φυσιολογικά όρια, αλλά είναι ελαττωμένη σε σχέση με το ιονισμένο Ca<sup>54</sup>.

Η ΡΤΗ δεν αυξάνεται σε δοκιμασία διεγέρσεως ίσως λόγω της συνυπάρχουσας υπομαγνησταιμίας<sup>54</sup>.

#### ΡΤΗ σε διαβητικούς τύπου I ή II

Οι διαβητικοί έχουν σχετικά χαμηλότερες τιμές ΡΤΗ από μη διαβητικούς μάρτυρες<sup>16,54</sup>.

#### Ca σε διαβητικούς τύπου I και II

- \* Χαμηλότερα επίπεδα Ca ορού<sup>21</sup>.
- \* Χαμηλότερη μετάλλωση σε ασθενείς που έπαιρναν αντιδιαβητικά δισκία<sup>21</sup>.
- \* Χαμηλότερα επίπεδα Mg ορού<sup>22</sup>.
- \* Αυξημένη δραστηριότητα αλκ. φωσφατάσης<sup>21,22</sup>.
- \* Απέκκριση Ca και υδροξυπρολίνης ούρων μεγαλύτερη στον τύπο II<sup>22</sup> απ' ό τι στον τύπο I.



μα, κεντρικό και περιφερικό. Επίσης απομονώνεται άφθονο από το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς.

**Κατανομή - έκκριση:** Η CT βρίσκεται κυρίως στο θυρεοειδή αδένι, απομονώνεται όμως και σε άλλους ιστούς όπως πνεύμονες, μυελό επινεφριδίων, γαστρεντερικό και ουροποιογεννητικό σύστημα, υποθάλαμο, υπόφυση και θύμο. Συχνά τα επίπεδά της σ' αυτούς τους ιστούς είναι αυξημένα εξαιτίας της παραγωγής της απ' τα νευροενδοκρινικά κύτταρα<sup>27</sup>. Η ορμόνη ανιχνεύεται επίσης στο αίμα, το γαστρικό υγρό, τη χολή, το σπερματικό υγρό, τα ούρα και σε υψηλές συγκεντρώσεις στο γάλα κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Εκκρίνεται απ' τα παραθυλακίωδη η C κύτταρα του θυρεοειδούς τα οποία βρίσκονται κεντρικά στον κάθε λοβό του θυρεοειδούς και απαρτίζουν ένα ξεχωριστό ενδοκρινικό σύστημα απ' τα θυλακίωδη κύτταρα<sup>28</sup>. Το CGRP απομονώθηκε από τα C-κύτταρα του θυρεοειδούς αλλά κυρίως εκκρίνεται από κύτταρα του μυελοειδούς καρκινώματος όπου είναι εναποθηκευμένο με την CT. Πιστεύεται ότι ένα μέρος της CT εκκρίνεται συγχρόνως από το ίδιο κυτίδιο των C-κυττάρων ως σύμπλεγμα καλσιτονίνη/κατακαλσίνη και ακολουθεί η διάσπασή του περιφερικά.

Ο κύριος ρυθμιστής της ορμόνης στο πλάσμα θεωρείται το ασβέστιο. Όταν αυξάνεται το  $Ca^{++}$  πλάσματος αυξάνονται και τα επίπεδα της CT, ενώ όταν μειώνεται το  $Ca^{++}$  πλάσματος μειώνεται και αυτή αντίστοιχα.

Άλλοι ρυθμιστικοί παράγοντες της έκκρισής της είναι: Η  $1,25(OH)_2D_3$  για την οποία έχουν ανιχνευθεί υποδοχείς στα κύτταρα -C και φαίνεται πιθανό ότι αναστέλλει άμεσα την έκκρισή της<sup>29</sup>.

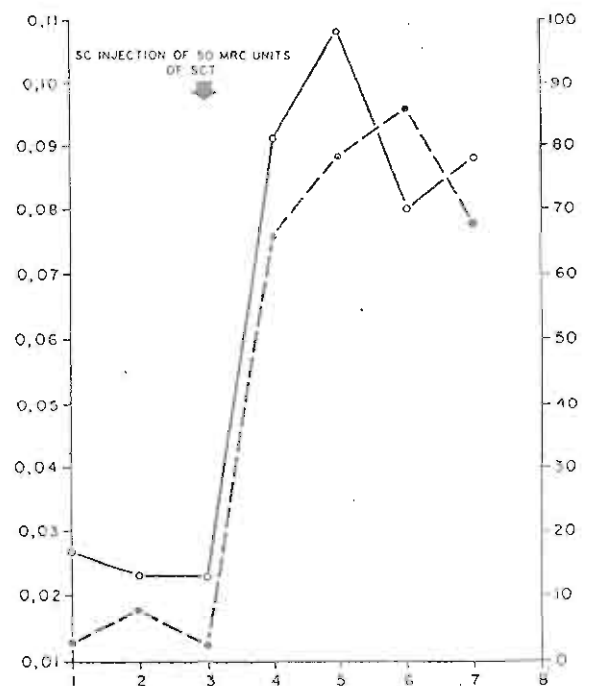
Διάφορες ορμόνες του γαστρεντερικού κυρίως η γαστρίνη και η χολοκυστοκίνη αλλά και η σεκρετίνη και η γλυκαγόνη προκαλούν έκκριση καλσιτονίνης<sup>30</sup>. Η χορήγηση οιστρογόνων σε μετεμηνόπαυσιακές γυναίκες προκαλεί αύξηση στα επίπεδα καλσιτονίνης αλλά δεν είναι σαφές αν η δράση τους στα οστά είναι άμεση ή έμμεση.

Η ντοπαμίνη, η σωματοστατίνη και η σιμετιδίνη αναστέλλουν την έκκρισή της.

Παρόλο που το  $Ca^{++}$  πλάσματος θεωρείται ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισής της, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις από διάφορες μελέτες ότι η  $1,25(OH)_2D_3$  και τα οιστρογόνα παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο.

**Δράση:** Ο φυσιολογικός της ρόλος παρ' όλο που έχει μελετηθεί αρκετά δεν είναι ακόμη τελείως ξεκαθαρισμένος. Υπάρχουν πολλοί ιστοί στό-

χοι αλλά οι κυριότεροι απ' αυτούς είναι τα οστά, το γαστρεντερικό, οι νεφροί και το ΚΝΣ. Οι περισσότερες από τις δράσεις της γίνονται μέσω μια ρυθμιστικής πρωτεΐνης η οποία ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση και οδηγεί σε παραγωγή c-AMP. Στα οστά έχει άμεση ανασταλτική δράση στη λειτουργία των οστεοκλαστών με αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού διακίνησης του  $Ca^{++}$  από τα οστά στο πλάσμα<sup>32</sup>. Πιστεύεται ότι ο κυριότερος ρόλος της είναι να προστατεύσει το σκελετό κατά τη διάρκεια καταστάσεων που οι ανάγκες του σε  $Ca^{++}$  είναι αυξημένες όπως η ανάπτυξη, η κύηση και η γαλουχία<sup>33</sup>. Στο γαστρεντερικό μειώνει την έκκριση HCl, γαστρίνης, παγκρεατικού πολυπεπτιδίου, γλυκαγόνης, GIP, ινσουλίνης που προκαλείται απ' τη γλυκόζη και μοτιλίνης. Επίσης δρα στο λεπτό έντερο και μειώνει την έκκριση K, Na, Cl και ύδατος. Στα νεφρικά κύτταρα που έχουν βρεθεί και μεμβρανικοί υποδοχείς της CT η ορμόνη δρα μειώνοντας την σωληναριακή επαναρρόφιση του  $Ca^{++}$  και P, ενώ αυξάνει την απέκκριση K, Na, Cl και Mg. Η νατριούρηση που προκαλεί είναι ιδιαίτερα σημαντική όπως φαίνεται και από την Εικ. 3<sup>34,35</sup>. Δρα



Εικ. 3. Σχηματική παράσταση αύξησης της απέκκρισης Νατρίου στα ούρα μετά υποδόρια ένεση καλσιτονίνης σολωμού σε ασθενή με v. Paget. (— — — απέκκριώμενο Νάτριο ούρων σε mEq ανά λίτρο ούρων — — — Σχέση Na Ούρων σε mEq προς κρεατινίνη ούρων σε mg). Α. Αβραμίδης σελ. 18. Διατριβή επί διδακτορία ΑΠΘ 1978.

όμεσα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και αυξάνει την παραγωγή  $1,25(OH)_2D_3$  κυρίως κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, της κύησης και της γαλουχίας<sup>35</sup>. Έχει χορηγηθεί ενδοεγκεφαλικά σε πειραματόζωα και προκαλεί αναλγησία, μείωση της πρόσληψης τροφής και νερού, μείωση της κινητικότητας του εντέρου και αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης που προκαλείται απ' τη γλυκόζη<sup>36</sup>.

**Αυξημένα επίπεδα καλσιτονίνης:** Η CT πλάσματος και ούρων αυξάνεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις λόγω υπερπλασίας των κυττάρων -C ή κακοήθειας. Η κυριότερη παθολογική κατάσταση στην οποία βρίσκεται αυξημένη είναι το μυελοειδές καρκίνωμα του θυροειδούς και αν χορηγηθεί πενταγαστρίνη, αλκοόλ ή  $Ca^{++}$  στους πάσχοντες ασθενείς αυξάνουν υπερβολικά τα επίπεδά της<sup>39</sup>. Άλλες παθολογικές καταστάσεις με αυξημένη CT είναι η οξεία πνευμονίτιδα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η φυματίωση, η κυστική ίνωση, το αδενοκαρκίνωμα, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα και η σαρκοειδίωση<sup>40</sup>. Επίσης ανευρίσκεται αυξημένη στην οξεία παγκρεατίτιδα, στην ν. Crohn, στο σ. Zollinger-Ellison και στην κακοήθη αναιμία. Στη νεφρική ανεπάρκεια παρά την μειωμένη ενδογενή παραγωγή της ανευρίσκεται αυξημένη λόγω της μειωμένης αποδόμησης και κάθαρσης.

**Θεραπευτικές χρήσεις:** Έχει χρησιμοποιηθεί

ευρέως στη ν. Paget όπου προκαλεί μείωση της αλκαλικής φωσφατάσης στο πλάσμα, της οστεοκαλσίνης και της υδροξυπρολίνης των ούρων<sup>41</sup>. Βελτιώνει το άλγος και τα νευρολογικά συμπτώματα της νόσου<sup>39,71,72</sup>. Η συνθετική CT είναι χρήσιμη θεραπευτικά για μικρό χρονικό διάστημα στην υπερασβεστιαμία και μάλιστα μπορεί να χρησιμοποιηθεί άφοβα και σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική νόσο, ηπατοπάθεια και ανεπάρκεια μυελού των οστών<sup>40</sup>. Στην οστεοπόρωση χρησιμοποιείται πλέον ευρέως. Είναι γνωστό ότι οι βασικές συγκεντρώσεις της ενδογενούς καλσιτονίνης στις γυναίκες είναι χαμηλότερες απ' ότι στους άνδρες και μειώνονται ακόμη περισσότερο με την πάροδο της ηλικίας. Η χορήγηση CT στην εμμηνόπαυση μειώνει την οστική απορρόφηση και το άλγος που προκαλείται απ' την οστεοπόρωση<sup>41,42</sup>.

**Διαβήτης και CT:** Μετρήθηκαν τα επίπεδα της CT σε φυσιολογικά άτομα, και σε ασθενείς με NIDDM και IDDM και δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδά της<sup>62</sup> (Πίνακας 1). Επίσης χορηγήθηκε CT σολαμού σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη και οστεοπόρωση και μετρήθηκαν τα επίπεδα γλυκόζης και γλυκαγόνου πριν τη θεραπεία και κατά τη διάρκειά της. Δεν σημειώθηκαν αλλαγές στα επίπεδά τους κι επομένως δεν είναι διαβητογόνος.

Πίνακας 1

Ασθενείς	N	Ηλικία (έτη)	Διάρκεια νόσου (έτη)	HbA1C %	PTH ng/ml	CT U/I	sCa mg/dl
NIDDM Δίαιτα	8	59 ± 10	7.5 ± 4.4	5.7 ± 0.6	12 ± 7	50 ± 25	9.39 ± 0.6
Υπογλυκαιμικά							
δισκία	24	65 ± 9	9.6 ± 7.3	6.4 ± 1.2	20 ± 14	49 ± 18	9.47 ± 0.4
Ινσουλίνη	25	61 ± 13	9.1 ± 7	6.2 ± 1.3	21 ± 19	55 ± 20	9.5 ± 0.5
Σύνολο	57	63 ± 11	9.2 ± 7	7.4 ± 1	20 ± 15**	51 ± 20	9.47 ± 0.4
IDDM	10	32 ± 6	7.1 ± 4	5.7 ± 0.4	17 ± 9**	47 ± 16	9.16 ± 0.4*
Μάρτυρες	25	64 ± 10		6.2 ± 0.4	29 ± 11**	49 ± 21	9.48 ± 0.5

\*p &lt; 0.01 συγκρινόμενο με τους μάρτυρες

\*\*p &lt; 0.005

## Βιταμίνη D

### Ε. Τριανταφυλλίδου

Η βιταμίνη D και τα ανάλογα της αποτελούν ομάδα λιποδιαλυτών στεροειδών ουσιών με αντιραχιατικές ιδιότητες. Οι δύο μορφές της είναι η εργοκαλσιφερόλη ( $D_2$ ) και η χοληκαλσιφερόλη ( $D_3$ ). Η  $D_2$  προκύπτει από την εργοστερόλη (φυτική στερόλη). Η  $D_3$  συντίθεται στην επιδερμίδα.

**Φωτοσύνθεση βιταμίνης  $D_3$ .** Η  $D_3$  βρίσκεται με τη μορφή προβιταμίνης  $D_3$  (7-δεϊδροχοληστερόλη) στο δέρμα του ώριμου ανθρώπου (50% στην επιδερμίδα, 50% στο δέρμα). Το υπεριώδες της ηλιακής ακτινοβολίας είναι υπεύθυνο για την φωτοχημική μετατροπή της προβιταμίνης  $D_3$  σε πρεβιταμίνη  $D_3$ . Μετά τον σχηματισμό της η πρε- $D_3$  αρχίζει θερμικά να μετατρέπεται σε βιταμίνη  $D_3$ . Αυτή η θερμική ισορροπία διαρκεί 2-3 ημέρες. Εάν παραταθεί η έκθεση στο ηλιακό φως η πρεβιταμίνη  $D_3$  φωτολύεται στα αδρανή προϊόντα Λουμιστερόλη (κατά κύριο λόγο) και Ταχυστερόλη. Έτσι παρατεταμένη έκθεση στο ηλιακό φως δεν οδηγεί σε περαιτέρω σύνθεση βιταμίνης  $D_3$ <sup>42</sup>. Παράγοντες που μειώνουν την παραγωγή  $D_3$  στο δέρμα<sup>43,45</sup> είναι: α) *Ηλικία*: Νεαροί ενήλικες έχουν την ικανότητα να συνθέτουν 3 φορές περισσότερη  $D_3$  από τα γεροντικά άτομα. β) *Αντιηλιακά*<sup>44</sup>: Δεν επιτρέπουν τη δράση της ηλιακής ακτινοβολίας διότι ενεργούν σαν αυδέτερο φίλτρο και απορροφούν το υπεριώδες της ακτινοβολίας. Μετά τον σχηματισμό της η βιταμίνη  $D_3$  μεταφέρεται στο αίμα συνδεδεμένη με μια σφαιρίνη DBP (Vitamin D Binding Protein). Αυτή η σφαιρίνη είναι μεγάλης χωρητικότητας και έχει μια θέση υψηλής συγγένειας για την βιταμίνη D. Χρησιμεύει σαν αποθήκη της και την καθιστά ευδιάλυτη στο νερό. Η βιταμίνη  $D_3$  μεταφέρεται στο ήπαρ<sup>46</sup> όπου υφίσταται την πρώτη υδροξυλίωση στη θέση 25 και μετατρέπεται σε  $25(OH)D_3$ . Αυτή η υδροξυλίωση γίνεται στα μιτοχόνδρια και στα μικροσωμάτια του ήπατος, με τη βοήθεια της 25-υδροξυλάσης. Απαιτείται για την αντίδραση μοριακό  $O_2$ , ιόντα  $Mg^{++}$  και  $NaDPH$ . Το ένζυμο αυτό προτιμά σαν υπόστρωμα την  $D_2$  διότι αυτή συνδέεται χαλαρά με την DBP. Σε φυσιολογικές συνθήκες η  $25(OH)D$  είναι αδρανής. Μεταφέρεται στη συνέχεια στο νεφρό<sup>47</sup> όπου υφίσταται δεύτερη υδροξυλίωση στη θέση 1 με την βοήθεια του ενζύμου υδροξυλάση της  $25(OH)D-1-α$  και μετατρέπεται σε  $1,25(OH)_2D_3$ . Το ένζυμο βρίσκεται στα εγγύς εσπειραμένα και σε τμήμα των ευ-

θέων αγγείων. Η 1 υδροξυλάση στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια διεγείρεται από την PTH ενώ η των ευθέων αγγείων από την καλσιτονίνη. Εάν υπάρχουν ανάγκες για Ca (π.χ. έμβρυο) η CT στρατολογεί τα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων για παραγωγή  $1,25(OH)_2D_3$ . Η  $1,25(OH)_2D_3$  είναι 10 φορές δραστικότερη από την βιταμίνη D στις δράσεις της στο έντερο και στα οστά.

**Μεταβολισμός βιτ. D.** Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η  $1,25(OH)_2D_3$  μετατρέπεται σε  $1α, 24, 25(OH)_2D_3$ . Όταν η διαίτα είναι πλούσια σε Ca και βιτ. D, η  $25(OH)D_3$  μετατρέπεται σε  $24, 25(OH)_2D_3$  που έχει μεν μεταβολικές δράσεις αλλά σήμερα θεωρείται παραπροϊόν μεταβολισμού της βιταμίνης D.

### Μηχανισμός δράσης

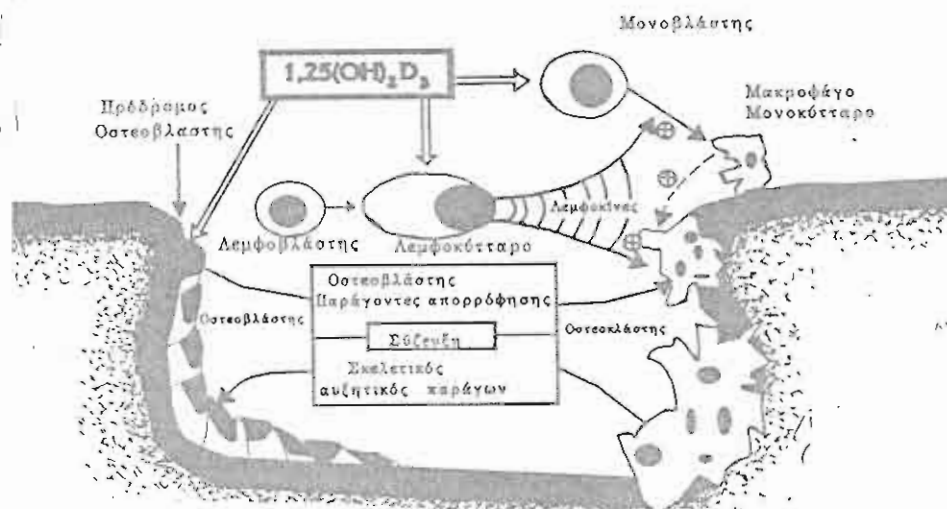
Επειδή η  $1,25(OH)_2D_3$  είναι στεροειδής, ο τρόπος δράσης της στα κύτταρα μοιάζει με αυτόν των οιστρογόνων. Οι υποδοχείς της βρίσκονται σε ισορραπία ανάμεσα στον πυρήνα και στο κυτταρόπλασμα. Η  $1,25(OH)_2D_3$  εισέρχεται στο κύτταρο και συνδέεται με τον υποδοχέα. Το σύμπλεγμα βιταμίνης D - υποδοχέα ενεργοποιεί γονίδια υπεύθυνα για τον σχηματισμό πρωτεϊνών<sup>41</sup>.

**Δράσεις: 1) Στο έντερο:** Η βιταμίνη D αυξάνει την απορρόφηση Ca και P στο έντερο. Αυξάνει τη συγκέντρωση και τη δράση διαφόρων πρωτεϊνών στο λεπτό έντερο όπως της CaBP (Calcium Binding Protein), μιας ΑΤΡασης της αλκαλικής φωσφατάσης με χαμηλή συγγένεια για το Ca, καλμοδουλίνης και ακτίνης. Ο πιθανός μηχανισμός δράσης της D για την πρόκληση αυξημένης συγκέντρωσης Ca είναι, ότι αυξάνει την διαπερατότητα της μεμβράνης για το Ca. Αυτό το κατορθώνει μεταβάλλοντας τη σύνθεση των λιπιδίων της μεμβράνης.

**2) Στα οστά:** Σε φυσιολογικές συνθήκες η  $1,25(OH)_2D$  σε συνδυασμό με την PTH προάγει την ανακατασκευή (Remodelling) των οστών (Εικ. 4). Αν και η βιτ. D αυξάνει τη λαχνοτή παρουσία των οστεοκλαστών, ο κύριος ρόλος της είναι να συμβάλλει στη διαφοροποίηση του αρχέγονου κυττάρου σε οστεοκλάστη. Δηλαδή δρα έμμεσα είτε στα αδιαφοροποίητα κύτταρα του μελλού των οστών, είτε στα περιφερικά μονοκύτταρα και τα μετατρέπει σε οστεοκλάστους, οι οποίοι με τη σειρά τους δέχονται την επίδραση της PTH<sup>48</sup>. Ακόμη η  $1,25(OH)_2D_3$  διεγείρει με μορφή δασοεξαρτώμενη τη σύνθεση οστεοκαλσίνης<sup>41</sup>.

**3) Στην νεφρική:** Βοηθά στην καλυρότητα του





Εικ. 4. Δράση της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  στο μεταβολισμό του οστού (οστεοβλάστες και οστεοκλάστες) και στα περιφερικά μονοκύτταρα του αίματος. Από: De Groot L.G. ed. Endocrinology second edition 1989.

P από το νεφρό και στο έντερο αυξάνει την απορρόφηση του P ανεξάρτητα από τη δράση της στο Ca.

4) Δράση σε άλλους ιστούς και κύτταρα. Πάγκρεας: Το πάγκρεας είναι το όργανο στόχος της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Στα β-κύτταρα του παγκρέατος βρέθηκε η BPD. Η βιταμίνη D διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης αλλά όχι του γλυκαγόνη σε ποντίκια. Ίσως διεγείρει την μεταφορά Ca μέσα στα κύτταρα, αυξάνει την συγκέντρωση ενδοκυττάρου Ca και τελικά αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης.

Δέρμα: Η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  μειώνει τον αριθμό των βασικών κυττάρων και αυξάνει τον αριθμό των κερατινοποιηθέντων κυττάρων που είναι πιο ώριμα (Χρήση της D σε ψωρίαση).

Ανοσολογικό σύστημα: Η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  είναι σπουδαία ανοσορρυθμιστική ορμόνη. Δρα στα περιφερικά μονοκύτταρα, τα οποία όταν επωασθούν με κατάλληλη ποσότητα της ορμόνης διαφοροποιούνται σε ώριμα κύτταρα που ενεργούν σαν μακροφάγα<sup>48</sup>.

Ρύθμιση μεταβολισμού της βιταμίνης D. Η πτώση Ca στο πλάσμα  $<8,8 \text{ mg/dl}$  οδηγεί σε αυξημένη έκκριση PTH από τους παραθυρεοειδείς αδένες. Η PTH αφ' ενός κινητοποιεί Ca από τα οστά αφ' ετέρου προάγει την σύνθεση της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  στο νεφρό. Περαιτέρω στο νεφρό αυξάνει την παλιρρόφηση Ca και από την απέκκριση P. Ο P που κυκλοφορεί παίζει ρόλο στη ρύθμιση της συγκέντρωσης της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Σε φυσιολογικά άτομα η μείωση του P στο πλάσμα προκαλεί κατά 80% αύξηση της συγκέντρωσης

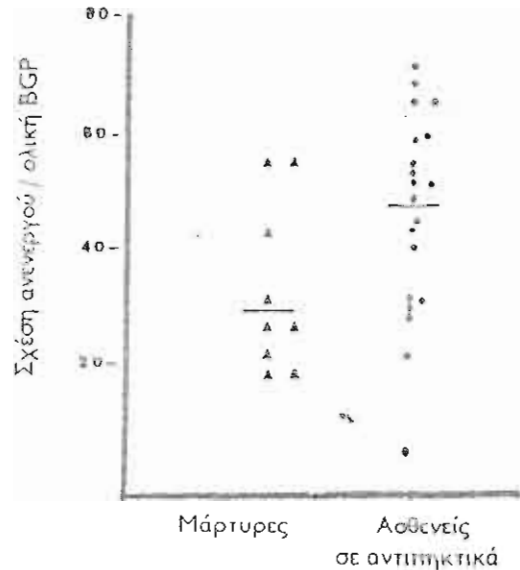
της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Ανεπαρκής πρόσληψη ή παραγωγή βιταμίνης D οδηγεί σε μείωση υποστρώματος για την μετατροπή σε  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Σε νοσήματα νεφρών μια μείωση στη μάζα του νεφρού σε συνδυασμό με κατακράτηση P, μειώνουν ή εξαφανίζουν την παραγωγή της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Ο υποπαραθυρεοειδισμός και ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός συνδέονται με μειωμένα επίπεδα  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Στη ραχίτιδα τύπου I λόγω κληρονομικής ανεπάρκειας του νεφρικού ενζύμου 1-αυδροξυλάση, τα επίπεδα της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  είναι χαμηλά. Στη ραχίτιδα τύπου II υπάρχει αντίσταση στο τελικό στόχο που προκύπτει από κληρονομική έλλειψη του υποδοχέα για την  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Σ' αυτή την νόσο τα επίπεδα της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  είναι πολύ αυξημένα σε απάντηση στην υπασβεστιαμία.

Σ. Διαβήτης και βιταμίνη D. Οι εργασίες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα οδηγούν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα. Σε μια μελέτη δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές επιπέδου  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  στο πλάσμα σε φυσιολογικά άτομα και άτομα με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη<sup>53</sup>. Σε άλλη μελέτη σε παιδιά με IDDM στα οποία χορηγήθηκε διαίτα χαμηλή σε Ca (δοκιμασία διέγερσης), η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  δεν αυξήθηκε. Η αποτυχία οφειλόταν σε υποαπαντητικότητα των παραθυρεοειδών λόγω συνυπάρχουσας υπομαγνησισαίμιας<sup>54</sup>. Σε μια τρίτη μελέτη βρέθηκε ότι η χορήγηση  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  δεν αύξησε την οστεοκαλσίνη στους διαβητικούς σε αντίθεση με την δράση της σε μη διαβητικούς.

## Νεώτερες βιοχημικοί παράμετροι του μεταβολισμού των οστών

Γ. Σάντικ

**Οστεοκαλσίνη (BGP ή Bone Glu Protein).** Η οστεοκαλσίνη είναι η κυριώτερη μη κολλαγονική πρωτεΐνη του σκελετού. Αποτελεί το 25% των μη κολλαγονικών πρωτεϊνών του σκελετού. Συντίθεται από τους οστεοβλάστες και γι' αυτό αύξηση της στον ορό σημαίνει πρόσφατο σχηματισμό νέου οστού. Το μόριο της περιέχει 49 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος περίπου 6000 daltons. Η ακριβής λειτουργία της δεν είναι γνωστή αλλά πιθανολογείται ότι συμμετέχει στην οστεοποίηση, στην ομοίωση του Ca, στην χημειοταξία και στην στρατολόγηση των μακροφάγων που είναι υπεύθυνα για την οστική απορρόφηση. Απαντά σε δύο μορφές α) την καρβοξυλιωμένη που είναι ενεργός και β) την μη καρβοξυλιωμένη που είναι ανενεργός μορφή. Η μετατροπή της μη καρβοξυλιωμένης σε καρβοξυλιωμένη εξαρτάται από την βιταμίνη Κ. Η καρβοξυλίωση γίνεται στις θέσεις 17, 21 και 24 όπου το γλουταμικό οξύ καρβοξυλιώνεται σε γ-καρβοξυγλουταμικό οξύ (GLA). Ασθενείς που παίρνουν αντιπηκτικά τύπου κουμαρίνης έχουν αυξημένα επίπεδα της ανενεργού μορφής, σε σύγκριση με μάρτυρες (Εικ. 5). Η οστεοκαλσίνη τείνει να αυξηθεί με την ηλικία κυρίως στα αναπτυσσόμενα παιδιά και σε γυναίκες που βρίσκονται κοντά στην εμμηνόπαυση. Τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης είναι ψηλά κατά την γέννηση, αυξάνονται περισσότερο στην διάρκεια της ήβης για να σταθεροποιηθούν σε ηλικία 18 ετών σε χαμηλότερα επίπεδα που είναι και τα επίπεδα ενηλίκων. Η οστεοκαλσίνη έχει ημερο-νύκτιο (κυρκαδιανό) ρυθμό, τα επίπεδα της μειώνονται το πρωί και αυξάνονται το απόγευμα και νωρίς το βράδυ, φτάνοντας την μέγιστη τιμή κατά τη διάρκεια της νύκτας. Τα επίπεδά της ποικίλουν κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι χαμηλά στο δεύτερο τρίμηνο και αυξημένα στο τρίτο τρίμηνο. Η γαλουχία συνοδεύεται από ψηλότερα επίπεδα οστεοκαλσίνης απ' ό,τι κατά την διάρκεια της κύησης, αλλά δεν βρέθηκε συσχετισμός μεταξύ BGP, PTH και Ca σε γυναίκες που θηλάζουν. Είναι επίσης αυξημένα στους αθλητές γεγονός που συσχετίζεται με την αυξημένη οστική πυκνότητα που παρατηρείται στους αθλητές. Στην οστεοπόρωση, στην ν. Paget, και στον υπερπαραθυρεοειδισμό τα επίπεδά της είναι αυξημένα διότι υπάρχει επιτάχυνση στην ανακατασκευή και στην απορρόφηση του οστού. Επίσης αυξημένα



Εικ. 5. Σχέση ανενεργού προς ολική BGP σε ασθενείς που παίρνουν αντιπηκτικά (Sintrom). Σύγκριση με φυσιολογικά άτομα (δική μας εργασία).

επίπεδα βρέθηκαν στην ουραιμία και στην ελατωμένη σπειριματική διήθηση διότι η οστεοκαλσίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Χαμηλά επίπεδα βρέθηκαν στον υποπαραθυρεοειδισμό και σ' ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία (Ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία έχουν χαμηλότερες τιμές οστεοκαλσίνης από τους μάρτυρες) (δικές μας παρατηρήσεις). Τα οιστρογόνα καθώς και τα διφωσφονικά που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της οστεοπόρωσης μειώνουν τα επίπεδα της πιθανώς αναστέλλοντας την σύνθεσή της.

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τις διαφορές στην οστεοκαλσίνη στα διαβητικά άτομα συνοψίζουμε τα ακόλουθα:

**Οστεοκαλσίνη στο Σακχ. Διαβήτη.** 1. Χορήγηση 1,25 OH vitD<sub>3</sub> δεν αυξάνει τα επίπεδα της BGP<sup>60</sup>.

2. Τα επίπεδα της BGP είναι τα ίδια στα διαβητικά και μη διαβητικά παιδιά<sup>57</sup>.

3. Υπάρχει γραμμική συσχέτιση BGP και IGF<sub>1</sub><sup>59</sup>.

4. Καμία συσχέτιση BGP και οστικής απώλειας<sup>57</sup>.

5. Διαβητικοί με ινσουλίνη έχουν χαμηλότερα επίπεδα BGP από διαβητικούς με αντιδιαβητικά δισκία<sup>62</sup>.

6. Διαβητικοί που ρυθμίζονται με ινσουλίνη ή με αντιδιαβητικά δισκία έχουν χαμηλότερα επί-

πεδα BGP από μάρτυρες<sup>62</sup>. Σε μια πρόσφατη εργασία των Pedrazzoni και συν.<sup>56</sup> που μετρήθηκε η BGP σε διαβητικά άτομα βρέθηκε ότι: α) Σε μια ομάδα από 42 άτομα με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη τα επίπεδα της BGP ήταν χαμηλά στις γυναίκες και ακόμα χαμηλότερα στους άνδρες σε σύγκριση πάντα με μη διαβητικά άτομα. β) Σε μια δεύτερη ομάδα από 64 άτομα με διαβήτη μη ινσουλινοεξαρτώμενο αυτή η διαφορά στα επίπεδα της BGP ανάμεσα σε γυναίκες και άνδρες δεν υπήρχε γιατί και στους δύο ήταν χαμηλά. γ) Σε μια τρίτη εργασία από 57 άτομα με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη συγκρίθηκε η επίδραση που έχει η θεραπεία (δίαιτα μόνο, αντιδιαβητικά δισκία ή χορήγηση ινσουλίνης) στα επίπεδα της οστεοκαλσίνης του ορού. Χαμηλότερα επίπεδα BGP είχαν τα άτομα που θεραπεύονταν μόνο με δίαιτα ενώ τα ψηλότερα επίπεδα είχαν τα άτομα που έπαιρναν ινσουλίνη, γεγονός που αποδίδεται στην ευεργετική επίδραση που έχει η ινσουλίνη πάνω στην αναδόμηση του οστού<sup>62</sup>.

**Προκολλαγόνο** - I. Ο τύπος I του προκολλαγόνου που είναι πρόδρομη ουσία της μεγαλύτερης ποσότητας του κολλαγόνου στα οστά, μετρήθηκε στον ορό (το καρβοξυτελικό πεπτίδιο) και σχετίζεται με το σχηματισμό του σπογγώδους οστού. Στην νόσο Paget είναι αυξημένο ενώ στην οστεοπόρωση δεν είναι ευαίσθητος δείκτης.

Η **θαμική γλυκοπρωτεΐνη α<sub>2</sub>HS** που συγκεντρώνεται στο οργανικό τμήμα του οστού κατά την διάρκεια της μετάλλωσής του και τα επίπεδά της είναι αντιστρόφως ανάλογα με τις τιμές της αλκ. φωσφατάσης στη νόσο Paget, η **οστίονεκτίνη** που παράγεται από τους οστεοβλάστες, τους ινοβλάστες αλλά και από τα αιμοπετάλια και η **οστεοποντίνη** έχουν πολύ περιορισμένη χρήση στην έρευνα του μεταβολισμού των οστών. Η αλκαλική φωσφατάση είναι ένζυμο που υδρολύει τους σύνθετους φωσφορικούς εστέρες σε αλκαλικό pH, συγκεκριμένα σε pH9. Προέρχεται από πολλούς ιστούς ιδίως από το ήπαρ 5% και από τα οστά 46%. Απεκκρίνεται στην χολή. Η οστική αλκαλική φωσφατάση παράγεται από τους οστεοβλάστες και αδρανοποιείται εύκολα στους 55 βαθμούς Κελσίου, σε αντίθεση με την ηπατική που είναι ανθεκτική σ' αυτή την θερμοκρασία. Αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης υπάρχουν σε φυσιολογικές αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις.

#### Φυσιολογικές καταστάσεις με αυξημένες τιμές αλκ. φωσφατάσης

- Εγκυμοσύνη
- Αναπτυσσόμενα παιδιά
- Αρχικά στάδια εμμηνοπαύσης.

#### Παθολογικές καταστάσεις με αυξημένες τιμές αλκ. φωσφατάσης

- Οστεομαλακία
- Ραχίτιδα
- N. Paget
- Υπερπαραθυρεοειδισμός
- Μεγαλοβλαστική αναιμία
- Milk Alkali Syndrome
- Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός
- Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός
- Νεφρική οστεοδυστροφία
- Νεοπλασματικές καταστάσεις
- Οικογενής υπερφωσφαταιμία και ινώδης δυσπλασία.

Η μη οστικής προέλευσης αλκαλική φωσφατάση είναι αυξημένη στη χολόσταση και στη χρόνια κοκκιοκυτταρική λευχαιμία.

Χαμηλές τιμές υπάρχουν στον υποπαραθυρεοειδισμό και στην υποφωσφαταιμία.

Η αλκαλική φωσφατάση προκαλεί υδρόλυση του ανόργανου πυροφωσφορικού άλατος σε ουδέτερο pH. Το ένζυμο αυτό είναι πιθανό να έχει κάποιο ρόλο στη ρύθμιση της εναπόθεσης των ανοργάνων αλάτων με την ρύθμιση της συγκέντρωσης του πυροφωσφορικού. Θεωρείται δείκτης παρακολούθησης στη v. Paget, στον υπερπαραθυρεοειδισμό και στην οστεομαλακία αλλά δεν είναι αξιόπιστος δείκτης στην οστεοπόρωση.

#### Αλκαλική φωσφατάση και Σακχ. διαβήτης

A. Η ινσουλίνη ελαττώνει την δράση της αλκ. φωσφατάσης<sup>63</sup>.

B. Στο 3ο τρίμηνο της κύησης η αλκ. φωσφ. του πλακούντα είναι ελαττωμένη<sup>63</sup>.

Γ. Η αλκ. φωσφατάση σε διαβητικούς τύπου II με κατάγματα είναι πιο αυξημένη από ότι σε μάρτυρες ή σε άτομα με ΔΣ τύπου I<sup>64</sup>.

Δ. Υπάρχει γραμμική συσχέτιση αλκ. φωσφατάσης λευκοκυττάρων με την HbA<sub>1c</sub><sup>66</sup>.

#### Υδροξυπρολίνη

Είναι αμινοξύ που υπάρχει αποκλειστικά στο μόριο του κολλαγόνου, βρίσκεται στο πλάσμα και στα ούρα δεσμευμένη με πεπτίδια ή ελεύθε-

ρη. Τα κολλαγονικά πεπτιδία στα ούρα είναι χαμηλού μοριακού βάρους και αντιπροσωπεύουν προϊόντα υποδόμησης της θεμέλιας ουσίας του οστού. Ποσοστό 10% από τα πεπτιδία που περιέχουν υδροξυπρολίνη είναι μοριακού βάρους άνω των 5000 Daltons και αντανakλούν τμήματα κολλαγονίου που έχουν συντεθεί πρόσφατα. Η απέκκριση στα ούρα της ελεύθερης υδροξυπρολίνης είναι αμελητέα, διότι μεταβολίζεται από το ένζυμο οξειδάση της υδροξυπρολίνης. Επειδή η υδροξυπρολίνη που απελευθερώνεται από την θεμέλιο ουσία των οστών δεν επαναχρησιμοποιείται για την σύνθεση του κολλαγονίου, η απέκκρισή της στα ούρα έχει χρησιμοποιηθεί κλινικά σαν δείκτης οστικής απορρόφησης.

Σε φυσιολογικά άτομα υπάρχει μια συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία και στην έκκριση της ολικής υδροξυπρολίνης στα ούρα. Στα αναπτυσσόμενα παιδιά το ανώτερο όριο φυσιολογικής απέκκρισης μπορεί να είναι ψηλό μέχρι 150 mg/ημέρα. Στους ενήλικες το φυσιολογικό όριο είναι 20-40 mg/ημέρα, όταν βρίσκονται σε διαίτα χαμηλή σε ζελατίνη. Δείγμα ούρων μετά 12ωρη νηστεία στο οποίο μετράται η σχέση Υδροξυπρολίνη/Κρεατινίνη είναι ένα απλός αλλά σημαντικός δείκτης εκτίμησης της οστικής απορρόφησης που μπορεί να αντικαταστήσει τα δείγματα 24/ωρου. Η χρήση αυτής της εξέτασης μετά από ολονύκτια νηστεία παρακάμπτει τις περισσότερες φορές την επίδραση του κολλαγονίου της διαίτας. Το ανώτερο όριο του φυσιολογικού είναι 0,02 στους ενήλικες. Η απέκκριση υδροξυπρολίνης μπορεί να αυξηθεί 5-10 φορές σ' ασθενείς με σοβαρή μεταβολική νόσο των οστών, αλλά μπορεί να είναι στα φυσιολογικά όρια σε ασθενείς με ήπια νόσο. Στην νόσο Paget χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια θεραπείας ως δείκτης παρακολούθησης. Αυξημένη υδροξυπρολίνη συνδέεται επίσης με εκτατιμένες δερματοκάθειες και εγκαύματα. Η μέτρηση της Υδροξυπρολίνης ούρων είχε προταθεί

σαν δείκτης οστικής απορρόφησης και ίσως είναι πιο ευαίσθητη από την υδροξυπρολίνη ούρων διότι οι υδροξυλυσίνες και οι γλυκοσίδες τους μεταβολίζονται λιγότερο. Ένα άλλο της προτερήματα είναι ότι το δέρμα και το κολλαγόνο των οστών περιέχουν διαφορετικές γλυκοσίδες, έτσι μπορεί να εκτιμηθεί η πηγή της υδροξυλυσίνης των ούρων εάν το επιθυμούμε. Στον Σακχ. διαβήτη υπάρχουν αυξημένα επίπεδα υδροξυπρολίνης ούρων και αυτή η αύξηση είναι μεγαλύτερη στον Σακχ. διαβήτη τύπου II<sup>64</sup>. Στην έλλειψη ινσουλίνης αυξάνεται η αναλογία Ca/Υδροξυπρολίνη<sup>65</sup>.

**Όξινη φωσφατάση ανθεκτική στο τρυγικό οξύ (TRAP).** Η όξινη φωσφατάση είναι λυσοσωματικό ένζυμο που παράγεται από διάφορα κύτταρα του οργανισμού αλλά κυρίως από τους Οστεοκλάστες καθώς και διάφορα όργανα όπως προστάτη και σπλήνα. Έτσι για την αξιολόγηση των επιπέδων της στο πλάσμα χρειάζεται ο διαχωρισμός των διαφόρων ισοενζύμων της. Το ισοένζυμο της όξινης φωσφατάσης που είναι ανθεκτικό στο τρυγικό οξύ είναι ο ιστοχημικός δείκτης της λειτουργικότητας κυρίως των οστεοκλαστών<sup>66</sup>, άρα είναι καλός δείκτης της απορρόφησης του οστού.

Είναι γλυκοπρωτεΐνη με MB 33000 daltons. Η ανθρώπινη TRAP υδρολύει τις φωσφορικές ενώσεις (τα αρυλφωσφορικά, τα διφωσφορικά, τα τριφωσφορικά νουκλεοτίδια, τα πυροφωσφορικά και τις φωσφοπρωτεΐνες). Η δράση της αναστέλλεται από μόλυβδο, φωσφορούχο αρσενικό, φθόριο και διθειονικά. Δεν αναστέλλεται από τα άλατα, ένα χαρακτηριστικό που το διακρίνει από τα άλλα ισοένζυμα της όξινης φωσφατάσης. Το φθοριούχο νάτριο και τα διφωσφορικά τα οποία χρησιμοποιούνται κλινικά για την ελάττωση της οστικής απορρόφησης προκαλούν μια σχετική ανασταλτική επίδραση στην οστικής προέλευσης TRAP.

## Οστική μάζα

## Α. Αβραμίδης

Οστική μάζα με απλά λόγια είναι το βάρος ή η πυκνότητα των οστών ενός ατόμου. Οι μέθοδοι μέτρησης της οστικής μάζας είναι η Ακτινογραμμομετρία, η Ακτινολογική φωτοπυκνομετρία, η Φωτονιακή απορροφομετρία απλής δέσμης (SPA), η Φωτονιακή απορροφομετρία διπλής δέσμης (DPA) και η αξονική τομογραφία. Η μέτρηση των στοιχείων του σώματος με ενεργοποίηση με ουδετερόνια (Total body Neutron Activation Analysis) είναι μεγάλης ακρίβειας αλλά είναι περιορισμένη σε λίγα ερευνητικά κέντρα στον κόσμο.

Η χρησιμότητα της μέτρησης της οστικής μάζας έγκειται στην αξιολόγηση της βαρύτητας της οστικής απώλειας και στην πρόβλεψη του κινδύνου καταγμάτων. Μια αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης οστικής μάζας πρέπει α) να έχει ακρίβεια και επαναληψτικότητα, β) να μπορεί να ελέγξει την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας, γ) να είναι χαμηλού κόστους, δ) να μην εκθέτει τον ασθενή σε υψηλή ακτινοβολία και ε) να πραγματοποιείται με ευκολία και σχετική ταχύτητα. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιείται στην μέτρηση οστικής μάζας είναι πολύ σημαντική γιατί οι διάφορες μέθοδοι έχουν διαφορετική ακρίβεια και επαναληψτικότητα γεγονός στο οποίο σε μεγάλο βαθμό οφείλεται και η διαφορά ευρημάτων σε διαβητικούς από διάφορους ερευνητές.

Οι νεώτερες μέθοδοι που χρησιμοποιούν ακτίνες X (Quantitative Digital Radiography) αντί για ραδιοϊσοτοπική πηγή έχουν μεγαλύτερη ακρίβεια (περίπου 1%), είναι ταχύτερες και εκθέτουν τον ασθενή σε μικρότερη ακτινοβολία από

ότι η αξονική τομογραφία και οι παλαιότερες μέθοδοι της φωτονιακής απορρόφησης.

Τα ερωτήματα σχετικά με το θέμα της οστεοπενίας στο ΣΔ είναι:

*Υπάρχει απώλεια οστικής μάζας στον ΣΔ τύπου II;*

Παρά το γεγονός ότι οι διαφορές στην οστική μάζα των διαβητικών τύπου II από τα φυσιολογικά άτομα της αυτής ηλικίας (Πίν. 3) δεν είναι τόσο εμφανείς όσο στον τύπο I η επικρατούσα άποψη είναι ότι και αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν ελάττωση της οστικής πυκνότητας αρκετά σημαντική. Η αδυναμία ορισμένων ερευνητών να ανεύρουν αυτήν την διαφορά<sup>2,6,7,8,14,16</sup> δικαιολογείται εν μέρει από την μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε<sup>3</sup> και από το γεγονός ότι τα άτομα με ΣΔ τύπου II βρίσκονται συνήθως στις ηλικίες που φυσιολογικά αναμένεται απώλεια οστικής μάζας πράγμα που καθιστά επισφαλή την ενοχοποίηση του ΣΔ ως του κύριου αιτιολογικού παράγοντα.

*Πότε εμφανίζεται η απώλεια της οστικής μάζας στον ΣΔ;*

Είναι φανερό ότι με την εμφάνιση του ΣΔ τύπου I ήδη υπάρχει απόκλιση της οστικής μάζας από το φυσιολογικό στους νεαρούς εφήβους και η απόκλιση αυτή συνεχίζεται για τα πρώτα 5 χρόνια από τη διάγνωση του ΣΔ ενώ μετά σταθεροποιείται ώστε μπορεί να πει κανείς ότι η απώλεια της οστικής μάζας στον ΣΔ τύπου I διαφέρει από τις άλλες επιπλοκές του ΣΔ καθότι δεν επιδεινώνεται όσο αυξάνεται η διάρκεια του ΣΔ<sup>3</sup>. Αυτό δεν συμβαίνει στο ΣΔ τύπου II όπου η οστική απώλεια επιδεινώνεται με την πάροδο των ετών και την πρόοδο της ηλικίας<sup>9</sup>.

Πίνακας 2. Μελέτες οστικής πυκνότητας (αντιβραχίου) σε ινσουλινουξαρτώμενους διαβητικούς

Συγγραφέας	Αριθμός ασθενών	Ηλικία (έτη)	Διάρκεια διαβήτη (έτη)	Ποσοστό με σημαντική οστική απώλεια %	Απώλεια οστικής μάζας εν γένει %
Levin 1976	35	15.8 και 29.4	6.5 και 19.6	54	-6(Φ) -13(Σ)
Rosnebloom 1977	196	6-26	-	48(Φ) 29(A)	-8.2(Φ) -4.7(Σ)
Santiago 1975	107	4-18	4.8	25	-
Shore 1981	51	11.9	4.2	46	-14(Σ)
McNair 1978	215	35.8	9.8	53	-9.8
Wiske 1982	78	15.3	6.7	18	-1.2 sd μονάδες
Hui 1985	69	15	6.5	-	-0.7 sd μονάδες

Φ = Φυσιολογικοί οστοί, Σ = Σπογγώδεις οστοί, Α = Χρυσίνας, Φ = Φύλας

Τροποποιημένο από P.L. Selby

Πίνακας 3. Μελέτες οστικής πυκνότητας (αντιβράχιο) σε διαβητικούς μη ινσουλινεξαρτούμενους (NIDDM)

Συγγραφέας	Αριθμός ασθενών	Ηλικία (έτη)	Διάρκεια διαβήτη (έτη)	Ποσοστό με σημαντική οστική απώλεια %	Απόλεια οστικής μάζας % φλοιός	σπογγώδης
Meema 1967	63	78.1 <sup>7</sup>	8.9	0	+21	-
Levin 1976	101	59.5	7.1	60	- 8	-13
De Leeuw 1977	138	61.6	-	20.3	+ 7	+6
Ishida 1985	168	30-80	8.6	44.6	-	-

Τροποποιημένο από P.L. Selby

#### Πώς επιδρά η καλή ρύθμιση του ΣΔ στην απώλεια της οστικής μάζας;

Λυσιπυχώς στο θέμα αυτό οι πληροφορίες είναι πολύ περιορισμένες αν και υπάρχουν 2 εργασίες που συνδέουν το μέγεθος της απώλειας της οστικής μάζας με τη γλυκοζουρία, την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ή το σάκχαρο νηστείας υπονοώντας ότι η κακή ρύθμιση επιτείνει την οστεοπενία<sup>8,16</sup>.

Η οστεοπενία στον ΣΔ είναι χαμηλής ανακύκλισης (low turnover) οφειλομένη τόσο σε ελαττωμένη αποδόμηση (resorption) όσο και ελαττωμένη αναδόμηση (formation).

#### Πώς μπορεί να είναι οι επιπτώσεις της απώλειας της οστικής μάζας στον ΣΔ;

Πέρα από επιστημονικό ενδιαφέρον της απώλειας οστικής μάζας και των μηχανισμών που την προκαλούν υπάρχει και το σοβαρότερο πρακτικό πρόβλημα του αυξημένου αριθμού και κινδύνου για κατάγματα σε διαβητικούς<sup>3,7,6,10,16</sup>. Ο σχετικός κίνδυνος που επιφέρει ο ΣΔ στην εμφάνιση καταγμάτων κυμαίνεται στις διάφορες εργασίες από 1,16 μέχρι 3,41 και μπορεί να συγκριθεί μόνο με το σχετικό κίνδυνο που επιφέρει η εμμηνόπαυση στις γυναίκες. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε ότι από 2537 καταγματίες ισχίου σε διάφορες εργασίες οι 428 ήταν διαβητικοί (σχετικός κίνδυνος 2,23) ενώ κανονικά θα αναμένονταν μόνο 192 άτομα να είναι διαβητικοί<sup>16</sup>.

**Συμπερασματικά** οι διαφορές του μεταβολισμού των οστών στους διαβητικούς είναι υπαρκτές αν και σε ωρισμένες περιπτώσεις η μέχρι πρότερον υπάρχουσα ιατρική μεθοδολογία δυσκολεύονταν να τις ανακαλύψει. Χρειάζεται σαφώς περισσότερη έρευνα, με την χρήση των νεότερων μεθόδων ερείνης του μεταβολισμού των οστών γιατί η μακροβιότητα των διαβητικών που

επιτεύχθηκε με τις σύγχρονες αντιμετώπισεις του ΣΔ κάνει και τους διαβητικούς στόχους ανάπτυξης οστεοπενίας.

#### Abstract

*Avramides A, Kukavitis A, Kita M, Triantafyllidou E, Sadding Gh. Bone metabolism in Diabetes Mellitus. Hellen Diabetol Chron 1992; 1: 39-54.*

Until now bone metabolism in Diabetes Mellitus has not been the subject of intensive investigation even though, from the existing literature, one can surmise that about half of the juvenile (IDDM) and almost equal proportion of adult onset (NIDDM) diabetics present with osteopenia which can be of clinical importance. Relevant aspects of the physiology of bone metabolism ie. Calcitropic hormones (PTH, CT, vitamin D<sub>3</sub>) and of the biochemical parameters (Ca, Osteocalcin, Alkaline phosphatase, Tartrate Resistant Alkaline Phosphatase or TRAP, Hydroxyproline etc) are discussed and the differences observed in diabetics are pointed out.

#### Βιβλιογραφία

1. Santiago JV, McAlister WH, Ratzan SK, et al. Decreased cortical thickness and osteopenia in children with diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1977; 45: 845-848.
2. Risenbloom AL, Lezotte DC, Weber FT, et al. Diminution of bone mass in childhood diabetes. Diabetes 1977; 26: 1052-1053.
3. McNeill P, Madsbad S, Christiansen C, et al. Osteopenia in insulin treated diabetes mellitus: its relation to age of onset, sex and duration of disease. Diabetologia 1978; 15: 87-90.
4. Hui SL, Epstein S, Johnston CC. A prospective study of bone mass in patients with type I diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60: 74-80.

5. Meema HE, Meema S. The relationship of diabetes mellitus and body weight to osteoporosis in elderly patients. *Can Med Assoc J* 1967; 96: 132-139.
6. Allum P-A. An epidemiologic study of cervical and trochanteric fractures of the femur in an urban population. *Acta Orthop Scand* 1964; Suppl 65: 75-77.
7. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL. Examination of prevalence rates of possible risk factors in a population with a fracture of the proximal femur. *Clin Orthop* 1980; 153: 158-165.
8. Heath H, Melton LJ, Chu-Pin C. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Engl J Med* 1980; 303: 567-570.
9. Nabarro DN. Compression fracture of the dorsal spine in hypoglycaemic fits in diabetes. *Br Med J* 1985; 291: 1320.
10. Silberberg R. The skeleton in diabetes mellitus; a review of the literature. *Diabetes Res* 1986; 3: 329-338.
11. Gertner JM, Tamborlane WV, Horst RL, et al. Mineral metabolism in diabetes mellitus: changes accompanying treatment with a portable subcutaneous insulin infusion system. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 862-866.
12. Malins JM. Congenital malformations and fetal mortality in diabetic pregnancy. *J Roy Soc Med* 1978; 71: 205-7.
13. Kim YL, Jatvi I, Kim Y. Neonatal macrosomia in maternal diabetes. *Diabetologia*. 1980; 18: 407-411.
14. Heath HL, Lambert PW, Service JW, et al. Calcium homeostasis in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 49: 462-466.
15. Raskin P, Stevensen MRN, Barilla D, et al. The hypercalcemia of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clin Endocrinol* 1978; 9: 329-335.
16. Selby PL. Osteopenia and diabetes. *Diabetic Med* 1988; 5: 423-428.
17. Storm TL, Sorensen OII, Lund B. Vitamin D metabolism in insulin dependent diabetes mellitus. *Metab Bone Dis Rel Res* 1983; 5: 107-111.
18. Wallach S, Avramides A, Flores A, et al. Skeletal turnover and total body elemental composition during extended calcitonin treatment of Paget's disease. *Metabolism* 1975; 24: 745-53.
19. Becker KL, ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, JB Lippincott, Philadelphia, 1990 p. 402.
20. Orloff JJ, Wu TL, Stewart AF. Parathyroid hormone-like proteins: Biochemical responses and receptor interactions. *Endocr Rev* 1989; 10: 476-95.
21. Kocian J, Brunova J. Diabetic osteopathy, laboratory findings. *White-Lek*. 1990; 36: 460-6.
22. Blasiak M, Kuska J, Kokot F, Lwzyniec T. Selected indicators of calcium-phosphate metabolism in patients with diabetes mellitus. *Endokrynol-Pol*; 1989; 40: 251-62.
23. Neher R, Riniker B, Maier R, et al. Human Calcitonin, *Nature*, 1968; 220: 984-987.
24. Guttman S. Chemistry and structure - activity relationship of natural and synthetic calcitonins. In Pecile, A (ed): *Calcitonin 1980*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1980: 11-24.
25. Hoppener JWM, Steenbergh PH, Bakker E, et al. Localization of the polymorphic human calcitonin gene on chromosome 11. *Hum Genet* 1984; 66: 309-311.
26. Jacobs JW, Potts JT, Bell NH, et al. Calcitonin precursor identified by cell - free translation of mRNA. *J Biol Chem* 1979; 254: 10600-10603.
27. Becker KL, Snider RH, Moore CF, et al. Calcitonin in extrathyroidal tissues of man. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 1979; 92: 746-781.
28. Bussolatti G, Pearse AGE. Immunofluorescent localization of calcitonin in the "C" cells of pig and dog thyroid. *J Endocrinol* 1967; 37: 205-209.
29. Jeager P, Jones W, Clemens TL, Haystett P. Evidence that calcitonin stimulates 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> production and intestinal absorption of calcium in vivo. *J Clin Invest* 1986; 78: 456-461.
30. Cooper CW, Schwesinger WH, Ontjes DA, et al. Stimulation of secretion of pig thyrocalcitonin by gastrin and related hormonal peptides. *Endocrinology* 1972; 91: 1079-1081.
31. Avramides A, Flores A, De Rose J, et al. Paget's disease of bone: Observations after cessation of long-term synthetic calcitonin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 461.
32. Chambers TJ, Chambers JC, Symonds J, et al. The effect of human calcitonin on the cytoplasmic spreading of rat osteoclasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1080-1081.
33. Stevenson JC, Hillyard CJ, MacIntyre I, et al. A physiological role for calcitonin: protection of the maternal skeleton. *Lancet* 1979; 2: 769-772.
34. Elalout JM, Roinel N, De Roffignac C. ADH-like effects of calcitonin on electrolyte transport by Henle's loop or rat kidney. *Am J Physiol* 1984; 246: 213-217.
35. Kurowaka K. Cellular mechanisms and sites of hormone action in the kidney. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. *The kidney*. New York: Raven Press, 1985: 739.
36. Emmersten K. Medullary thyroid carcinoma and calcitonin. *Danish Med Bull* 1985; 32: 1-12.
37. Becker KL, Nash B, Silva OL, et al. Increased serum and urinary calcitonin in pulmonary disease. *Chest* 1981; 79: 211-217.
38. Altman RD, Collins - Yudiskar B. Synthetic human calcitonin in refractory Paget's disease of bone. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1305-1311.
39. Wineski LA, Croom WP, Silva OL, et al. Salmon calcitonin in hypercalcemia. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 219-225.
40. MacIntyre I, Stevenson JC, Whitehead MJ, et al. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988; 1: 900-908.
41. Marryoli GF, Fasseri M, Gennari C, et al. Effects of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a

- controlled double-blind study. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 3-12.
42. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, et al. Photosynthesis of previtamin D<sub>3</sub> in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980; 210: 203-205.
  43. MacLaughlin, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest* 1985; 76: 1536-1538.
  44. Matsouka LY, Ide L, Wortsman J, et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D<sub>3</sub> synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165-8.
  45. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Factors that influence the cutaneous photosynthesis of previtamin D<sub>3</sub>. *Science* 1981; 211: 590-593.
  46. Ponchon G, De Luca HF. The role of liver in the metabolism of Vitamin D. *J Clin Invest* 1969; 48: 1273-1279.
  47. Suda T, Kurukawa K. Characteristic localization of 25-OH D<sub>3</sub> 1-hydroxylase along the fetal nephron. Perinatal calcium and Phosphorus Metabolism Amsterdam, Elsevier 1983; pp. 57-69.
  48. Papapoulos SE, Clemens TL, Frazer LS, et al. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in the pathogenesis of the hypercalcaemia of Sarcoid. *Lancet* 1979; 1: 627-630.
  49. Haussler MR, Donaldson CA, Kells MA, et al. Functions and mechanisms of action of the 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor. *Vitamin D: Chemical, Biochemical and clinical update*. Berlin Walter de Gruyter 1985: 83-92.
  50. Holthrop ME, Cox KA, Clark MB et al. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stimulated osteoclasts by rat bones in the absence of PTH hormone *Endocrinology* 1981; 108: 2293-2301.
  51. Price PA. The effect of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> on the synthesis of the vitamin D dependent protein of bone. In Kumar R, Vitamin D, Basic and Clinical Aspects. The Hague Nijhoff 1984; pp. 397-410.
  52. De Luca HF. *The metabolism physiology and function of vitamin D*. In Kumar R (ed). *Vitamin D, Basic and Clinical Aspects*. The Hague, Nijhoff 1984; pp 1-68.
  53. Munoz Torres M, de Madrid JD et al. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> serica en la diabetes mellitus insulinodependiente *Med-Clin (Barc)* 1990; 95: 207-9.
  54. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, et al. Bone demineralization and impaired mineral metabolism in insulin dependent diabetes mellitus A possible role of Mg deficiency *Helv - Paediat. - Acta*, 1989; 43: 405-14.
  55. Epstein S. Bone - Derived Proteins. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1989: 9-14.
  56. Pothuizen SM, Ciotti G, Toli G, et al. Osteocalcin levels in diabetic subjects. *Calcif - Tissue - Int*, 1989; 45,6: 311-6.
  57. Leon M, Larodera L, Liedo G, et al. Study of bone loss in diabetes mellitus type I. *Diabetes Res Clin Pract.* 1989; 1,6,31: 237-42.
  58. Locatto ME, Fernandez MC, Abranzon H, et al. Calcium metabolism of rats with varying degrees of insulinopenia. *Bone Miner*, 1990; 8,2: 119-30.
  59. Verhange J, Van Herck E, Visser WJ, et al. Bone mineral metabolism in BB rats with Long-term diabetes. Decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes*, 1990; 39,4: 477-82.
  60. Verhange J, Suiker AM, Nyomba BL, et al. Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BBrats II. Impaired bone turnover and decreased osteocalcin synthesis. *Endocrinology*, 1989; 124,2: 573-82.
  61. Rico H, Hernandez ER, Cabranes JA, et al. Suggestion of deficient osteoblastic function in diabetes mellitus: the possible cause of osteopenia in diabetes *Calcif-Tissue Int.* 1989; 45,2: 71-3.
  62. Montecucco C, Baldi F, Caporali R. Serum Osteocalcin (bone gla-protein) and bone mineral content in non-insulin dependent diabetes *Diabetes, Nutrition and Metabolism Clinical and Experimental*, 1990; 4: 311-6.
  63. Gazzarini C, Stagni N, Pollesello P, et al. Possible mechanism of inhibition of cartilage alkaline phosphatase by Insulin. *Acta diabetol-Lat.* 1989; 26,4: 321-7.
  64. Webber D, Braudman IP, Robertson WR, et al. The effect of tartrate on bone cell acid phosphatase activity: a quantitative cytochemical study. *Bone Min Res.* 1989; 4,6: 809-15.
  65. Greco MA, Kamat BR, Demopoulos RI. Placental protein distribution in maternal diabetes mellitus: an immunocytochemical study. *Pediatr. Pathol.* 1989; 9,6: 679-90.
  66. Tsavaris NB, Pangalis GA, Varlam E, et al. Association of neutrophil alkaline phosphatase activity and glycosylated haemoglobin in diabetes mellitus. *Acta Haematol (Basel)*. 1990; 83; 1: 22-5.
  67. Felig P, Baxter JD, Broadus A, eds. *Endocrinology and Metabolism* Mc Graw-Hill book Company, 1987; 1455-88.
  68. Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, JB Lippincott, Philadelphia, 1990: 507.
  69. Mazzuoli G, Scanzonchia L, Rosso R, et al. Metabolic Aspects of Bone Remodeling Meridional Advisory Board 3rd International Workshop on Osteoporosis Madrid June 15/16, 1990; 20.
  70. Allen SH, Nuttleman PR, Ketcham CM, et al. Purification and characterization of human bone tartrate-resistant acid phosphatase. *J Bone Miner* 1989; 4,1: 47-55.

Πρόσθετα όροι

Μεταβολισμός οστών

Παραθормόνη

Καλσιτονίνη

Βιταμίνη D

Αλκαλική Φωσφατάση

Οστεοκαλσίνη

Όξινη φωσφατάση ανθεκτική  
στο τρυγικό οξύ

Οστική πυκνότητα (μάζα)

Οστεοπενία

Key words

Bone metabolism

Parathormone

Calcitonin

Vitamin D

Alkaline phosphatase

Osteocalcin (BGP)

Tartrate-Resistant Acid  
Phosphatase (TRAP)

Bone mass

Osteopenia