

Η μεταγευματική μεταβολή του κύκλου οστικής εναλλαγής στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Μ.Π. Γιαβροπούλου¹
Κ. Κώτσα¹
Κ. Τόμος²
Α. Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου³
Π. Ζεμπεκιάκης¹
Μ. Καραμούζης²
Ι.Γ. Γιώβος¹

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του φαινομένου της μεταγευματικής μεταβολής της οστικής απορρόφησης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2). Ασθενείς και Μέθοδοι. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 30 ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθέντα ΣΔΤ2 και 45 υγιείς εθελοντές. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε OGTT με 75 gr γλυκόζης. Τα επίπεδα των οστικών δεικτών β-CTX, P1NP και οστεοκαλσίνης και των πεπτιδίων GIP και GLP-1 προσδιορίστηκαν στον ορό στους χρόνους 0,60 και 120 λεπτά. Αποτελέσματα. Τα βασικά επίπεδα των δεικτών οστικής κατασκευής βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς με ΣΔΤ2 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (29.67 ± 2.98 vs. 42.72 ± 2.78 ng/ml, $p=0.006$ αντίστοιχα για το P1NP και 13 ± 2.26 vs. 20.4 ± 1.9 ng/ml, $p=0.024$ αντίστοιχα για την οστεοκαλσίνη). Το ποσοστό ελάττωσης του β-CTX 2 ώρες μετά τη λήψη γλυκόζης ήταν σημαντικά χαμηλότερο στον ΣΔΤ2 (35% vs. 45.3%, $p=0.036$), δεν υπήρξε ωστόσο καμία συσχέτιση με τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ή με τις μεταβολές των επιπέδων των GIP και GLP-1. Συμπεράσματα. Η μεταγευματική ελάττωση της οστικής απορρόφησης μειώνεται στον ΣΔΤ2 ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τις μεταβολές των επιπέδων GIP και GLP-1.

Εισαγωγή

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η είσοδος γλυκόζης, πρωτεϊνών, ασβεστίου ή μικτού γεύματος στον γαστρεντερικό σωλήνα, προκαλεί ταχεία ελάττωση των βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού¹⁻⁵. Ειδικότερα, η χορήγηση μικτού γεύματος ελαττώνει σημαντικά τα επίπεδα των δεικτών οστικής απορρόφησης, ενώ τα επίπεδα των δεικτών οστικής κατασκευής παρουσιάζουν πολύ μικρή μεταβολή².

Η μεταγευματική αυτή επίδραση στην οστική απορρόφηση φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από το φύλο, την ηλικία ή την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση του ατόμου⁴ και αποτελεί έναν προσαρμοστικό μηχανισμό του οργανισμού στις εκάστοτε συνθήκες ενεργειακής επάρκειας. Εντατική έρευνα στην προσπάθεια να εξηγηθεί ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του φαινομένου, οδήγησε στη διερεύνηση του πιθανού ρόλου πεπτιδίων που εκλύονται από τον γαστρεντερικό σωλήνα ως απάντηση στη λήψη τροφής⁶. Παράλληλα, στους ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου στους

¹ Τμήμα Κλινικής Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Α' Παθολογική Κλινική, ΓΠΝ ΑΧΕΠΑ
² Εργαστήριο Βιοχημείας, ΓΠΝ ΑΧΕΠΑ
³ Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής, ΓΠΝ ΑΧΕΠΑ

οποίους ένα μεγάλο τμήμα του λεπτού εντέρου είχε εκτομηθεί, ενώ παραμένουν λειτουργικά το δωδεκαδάκτυλο και το κόλον, παρουσιάζουν ενδιάμεσης έντασης απάντηση, ενώ στους ασθενείς με εκτομή και τμήματος του παχέος εντέρου καταργείται εντελώς η μεταγευματική οστική απάντηση⁷.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι τα γαστρεντερικά πεπτιδία γλυκοζοεξαρωτόμενο ινσουλινοτρόπο πεπτιδίο GIP (glucose dependent insulinitropic peptide) και τα γλουκαγονόμορφα πεπτιδία GLP-1 και GLP-2 (glucagon-like peptide 1 and 2) φαίνεται να διαδραματίζουν ρόλο-κλειδί στην κατανομή των απορροφούμενων στοιχείων προς τα οστά προτείνοντας την ύπαρξη ενός «εντερο-οστικού άξονα»⁸.

Παρά τις σημαντικές ανακαλύψεις που έγιναν τα τελευταία χρόνια στο πεδίο του οστικού μεταβολισμού αλλά και την αναγνώριση της σημασίας της αλληλεπίδρασης μεταξύ εντέρου και οστίτη ιστού για τη συνολική ομοιοστασία ενέργειας, πολύ λιγότερα είναι γνωστά για την πιθανή μεταβολή του φαινομένου σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν συνολικά τον οστικό μεταβολισμό.

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) παρουσιάζουν αυξημένη ευθραυστότητα των οστών. Οι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι, ωστόσο, η αιτιολογία φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική^{9,10}. Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με στόχο τη διερεύνηση του φαινομένου της μεταγευματικής μεταβολής της οστικής απορρόφησης σε ασθενείς με ΣΔΤ2. Επίσης μελετήθηκαν οι μεταβολές της έκκρισης των πεπτιδίων GIP και GLP-1 στους ασθενείς αυτούς.

Ασθενείς και Μέθοδοι

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 30 άτομα με πρωτοδιαγνωσθέντα ΣΔΤ2 τα οποία δεν ελάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή τη στιγμή της αιμοληψίας και 45 υγιείς ενήλικες αντιστοίχου ηλικίας και φύλου. Η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη στηρίχθηκε στα αναθεωρημένα κριτήρια της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association, ADA)¹¹. Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη απεικονίζονται στον πίνακα 1.

Ερευνητικό πρωτόκολλο

Από κάθε συμμετέχοντα, ασθενή ή μάρτυρα, υπήρξε καταγραφή πλήρους ιατρικού ατομικού και οικογενειακού ιστορικού. Όλοι οι συμμετέχο-

Πίνακας 1. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Ηπατική ανεπάρκεια
Νεφρική ανεπάρκεια
Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ελκώδης κολίτιδα, νόσος Crohn)
Ιστορικό πεπτικού έλκους ή δυσαπορρόφησης
Ανεπάρκεια βιταμίνης D (25-OH-βιταμίνη D < 40 nmol/l)
Οστεοπόρωση με βάση τις μετρήσεις οστικής πυκνότητας με διπλή φωνονιακή απορροφησιμετρία (Dual Energy X ray Absorptiometry, DEXA) και τα κριτήρια για οστεοπόρωση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (T-score < 2.5 στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή το ισχίο)
Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με < 5 έτη εισόδου τους στην εμμηνόπαυση
Συνύπαρξη νοσημάτων ή φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό

ντες μετά από ολονύκτια νηστεία υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, με 75 gr γλυκόζης στις 7.30-9.30 το επόμενο πρωί. Από κάθε έναν λαμβάνονταν δείγματα φλεβικού αίματος στους χρόνους 0,60 και 120 και ο λαμβανόμενος ορός και πλάσμα διατηρούνταν στους -70°C μέχρι τη συλλογή του συνόλου των δειγμάτων και την επακόλουθη μέτρηση των δεικτών οστικής κατασκευής N-αμινοτελικό προπεπτιδίο προκολλαγόνου τύπου 1 (P1NP, aminoterminal propeptide of type 1 procollagen) και οστεοκαλσίνη, του δείκτη οστικής απορρόφησης β-καρβοξυτελικό τελοπεπτιδίο του κολλαγόνου τύπου 1 (β-CTX, bet-carboxyterminal telopeptide of type 1 collagen) καθώς και των γαστρεντερικών πεπτιδίων GLP-1 και GIP.

Μέθοδοι μετρήσεων

Γλυκόζη ορού

Η γλυκόζη μετρήθηκε με τη μέθοδο οξειδάσης της γλυκόζης με τη χρησιμοποίηση του αυτόματου αναλυτή γλυκόζης τύπου Beckmann σε ποσότητα 100 μl ορού (Beckmann Glucose Analyzer, Beckmann Instruments Inc, Fullerton, California).

Μέτρηση οστικών δεικτών

Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού μετρήθηκαν στον αυτόματο αναλυτή της Roche-Elecsys 2010, του εργαστηρίου βιοχημείας του ΓΠΝ ΑΧΕΠΑ με την ανοσομέθοδο ηλεκτρο-χημειοφωταύγειας (ECLIA).

Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος στηρίζεται στην αρχή sandwich και

η διάρκειά της είναι 18 λεπτά.

Στην πρώτη επώαση επωάζονται μαζί το υπό εξέταση δείγμα και το βιοτυνιλωμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που είναι ειδικό για τον υπό ανίχνευση οστικό δείκτη (P1NP, οστεοκαλσίνη, β-CTX). Κατά τη δεύτερη επώαση και μετά την προσθήκη στρεπταβιδίνης (streptavidin) σεσημασμένης με μικροσφαιρίδια και του ειδικού σεσημασμένου με ρουθίνιο μονοκλωνικού αντισώματος (Ru) δημιουργείται ένα σύμπλεγμα sandwich το οποίο συνδέεται στη στερεά φάση μέσω αλληλεπίδρασης της βιοτίνης με τη στρεπταβιδίνη. Στη συνέχεια η εφαρμογή ηλεκτρικού δυναμικού στα ηλεκτρόδια προκαλεί την εκπομπή χημειοφωταύγειας η οποία προσδιορίζεται ποσοτικά από τον φωτοπολλαπλασιαστή. Τα αποτελέσματα ελέγχονται με βάση την πρότυπη καμπύλη. Ο αυτόματος αναλυτής προσδιορίζει την αναλυτική συγκέντρωση κάθε δείγματος σε µg/L ή ng/mL.

Η ανοσομέθοδος αυτή έχει τη δυνατότητα ανίχνευσης των δύο μορφών του δείκτη P1NP (τριμερής και μονομερής) που βρίσκονται στον ορό (Total P1NP), του N-αμινοτελικού και κεντρικού τμήματος της οστεοκαλσίνης και των β-ισομερισμένων C-καρβοξυτελικών τελοπεπτιδίων (β-CTX) τα οποία είναι ειδικά για την αποδόμηση του ώριμου κολλαγόνου τύπου 1 της οστικής θεμελίου ουσίας¹².

Οι μεταξύ των μετρήσεων συντελεστές διασποράς (inter-assay CV%) κυμαίνονταν μεταξύ 2.3 και 3.7% για το P1NP, 1.7 και 6.5% για την οστεοκαλσίνη, και 1.6 και 4.6% για το β-CTX. Οι εντός των μετρήσεων συντελεστές διασποράς (intra assay CV%) κυμαίνονταν μεταξύ 1.8 και 2.9% για το P1NP, μεταξύ 1.2 και 4% για την οστεοκαλσίνη και μεταξύ 1.6 και 4.7% για το β-CTX.

Μέτρηση γαστρεντερικών πεπτιδίων

Οι μετρήσεις των γαστρεντερικών πεπτιδίων GLP-1 και GIP πραγματοποιήθηκαν με βάση τη ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA), με ειδικά αντιδραστήρια της εταιρείας Phoenix pharmaceuticals Inc (USA) στο πυρηνικό εργαστήριο του ΓΠΝ ΑΧΕΠΑ. Η μέθοδος μπορούσε να ανιχνεύσει ελάχιστη ποσότητα 12.5 pg/ml για το GLP-1 και 25 pg/ml για το GIP. Ο μεταξύ των μετρήσεων συντελεστής διασποράς (inter-assay CV%) κυμαινόταν μεταξύ 8-12% για το GIP και 6.3-11% για το GLP-1. Ο εντός των μετρήσεων (intra assay CV%) συντελεστής διασποράς κυμαινόταν μεταξύ 2.5%-3.3% για το GIP και 3.2-4.3% για το GLP-1.

Στατιστική Ανάλυση

Όλες οι μετρήσεις εκφράζονται ως μέσοι όροι ± Σταθερό Λάθος Μέσου (ΣΛΜ). Ο έλεγχος κανονικότητας των τιμών έγινε με τη μέθοδο Kolmogorov Smirnov. Για τις συγκρίσεις των τιμών των δεικτών οστικού μεταβολισμού στον ορό του αίματος χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος two tailed t-test για ανεξάρτητες μεταβλητές ή το μη παραμετρικό τεστ Mann Witney για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή. Το φαινόμενο της μεταβολής της οστικής απορρόφησης υπολογίστηκε με βάση τον τύπο $[(CTx0'-CTx120')/CTx0] * 100$. Για την εκτίμηση της συνολικής έκκρισης του GIP υπολογίστηκε η περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area under the curve) με βάση τον τραπεζοειδή κανόνα. Για τις συσχετίσεις μεταξύ των τιμών χρησιμοποιήθηκαν οι μέθοδοι συσχέτισης Pearson ή Spearman. Στατιστικώς σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές με $p < 0,05$.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά πακέτα SPSS 16.0 (Chicago Illinois, USA) και Graphpad Prisma (La Jolla CA, USA).

Αποτελέσματα

Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία και τα εργαστηριακά ευρήματα στον χρόνο 0' αναφέρονται στον πίνακα 2.

Επίπεδα των δεικτών οστικού μεταβολισμού και ποσοστά μεταβολής μετά από τη λήψη γλυκόζης

Τα βασικά επίπεδα των δεικτών οστικής κατασκευής P1NP και οστεοκαλσίνη ήταν σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων (29.67 ± 2.98 vs. 42.72 ± 2.78 ng/ml, $p = 0.006$ αντίστοιχα για το P1NP και 13 ± 2.26 vs. 20.4 ± 1.9 ng/ml, $p = 0.024$ αντίστοιχα για την οστεοκαλσίνη). Τα βασικά επίπεδα του β-CTX δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (371.1 ± 25.24 pg/ml για την ομάδα των μαρτύρων vs. 290.17 ± 40.41 pg/ml για την ομάδα των διαβητικών ασθενών, $p = 0.098$).

Μετά τη λήψη γλυκόζης τα επίπεδα του β-CTX μειώθηκαν σημαντικά στις δύο ώρες μετά τη λήψη γλυκόζης τους διαβητικούς ασθενείς, όπως και στην ομάδα των μαρτύρων (Εικ. 1). Το ποσοστό μεταβολής του δείκτη β-CTX ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων ($35\% \pm 3.5$ vs. $43\% \pm 2.3$, $p = 0.036$) (Εικ. 2).

Πίνακας 2. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, εργαστηριακός και ορμονολογικός έλεγχος ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) και ομάδας ελέγχου

	Ομάδα μαρτύρων	ΣΔΤ2
Άνδρες	20	22
Γυναίκες	25	8
Προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (%)	20 (80%)	6 (75%)
n	45	30
BMI (kg/cm ²)	27.1±0.9	29.4±1.27
Ηλικία (έτη)	49.8±1.6	57±2*
FT3 (3.5-8.1 pmol/l)	5.6±0.18	4.3±0.15
FT4 (10.0-25.0 pmol/l)	16.18±0.7	15.7±0.9
TSH (0.3-4.0 mIU/l)	1.74±0.15	1.53±0.13
PTH (1.6-6.9 pmol/l)	4±0.2	5.4±0.44
Ασβέστιο ορού (8.2-10.6 mg/dl)	9.11±0.07	9.0±0.27
Φωσφόρος ορού (2.7-4.5 mg/dl)	3.44±0.17	5.48±1.29*
Ουρία (10-50 mg/dl)	31±1.47	32.7±2.29
Γλυκόζη πλάσματος (65-110 mg/dl)	92.9±1.97	212±15*
Κρεατινίνη ορού (0.40-1.10 mg/dl)	0.77±0.026	0.82±0.02
Hct (37.0-47.0 %)	40.6±0.41	40.6±1.35
Hb (12.0-16.0 g/dl)	13.6±0.17	14.5±0.23
HbA1c		9.7±0.42

*: p<0.05

Συσχετίσεις (α)

Δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και του ποσοστού μεταβολής του δείκτη β-CTX μετά τη λήψη γλυκόζης (r=0.103, p>0.05).

Έκκριση των πεπτιδίων GIP και GLP-1

Τα βασικά επίπεδα του GIP δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των διαβητικών ασθενών και των μαρτύρων (158.5±14.8 pg/ml vs. 181.54±14.2 pg/ml, p=0.270, αντίστοιχα) (Εικ. 3). Ωστόσο, η συνολική έκκριση του GIP μετά τη λήψη γλυκόζης ήταν σημαντικά αυξημένη στους διαβητικούς ασθενείς (34.066.7±3.670 pg/ml*120 min vs. 26.839.9±1.658.42 pg/ml*10 min, p=0.041) (Εικ. 4). Αντιθέτως, τα βασικά επίπεδα αλλά και η συνολική έκκριση του GLP-1 ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων (26.64±2.2 vs. 57.53±4.8 pg/ml, p<0.001, και 6.184.9±275 pg/ml*120 min vs. 11.864.23±759.4 pg/ml*120 min, p<0.001, αντίστοιχα).

Συσχετίσεις (β)

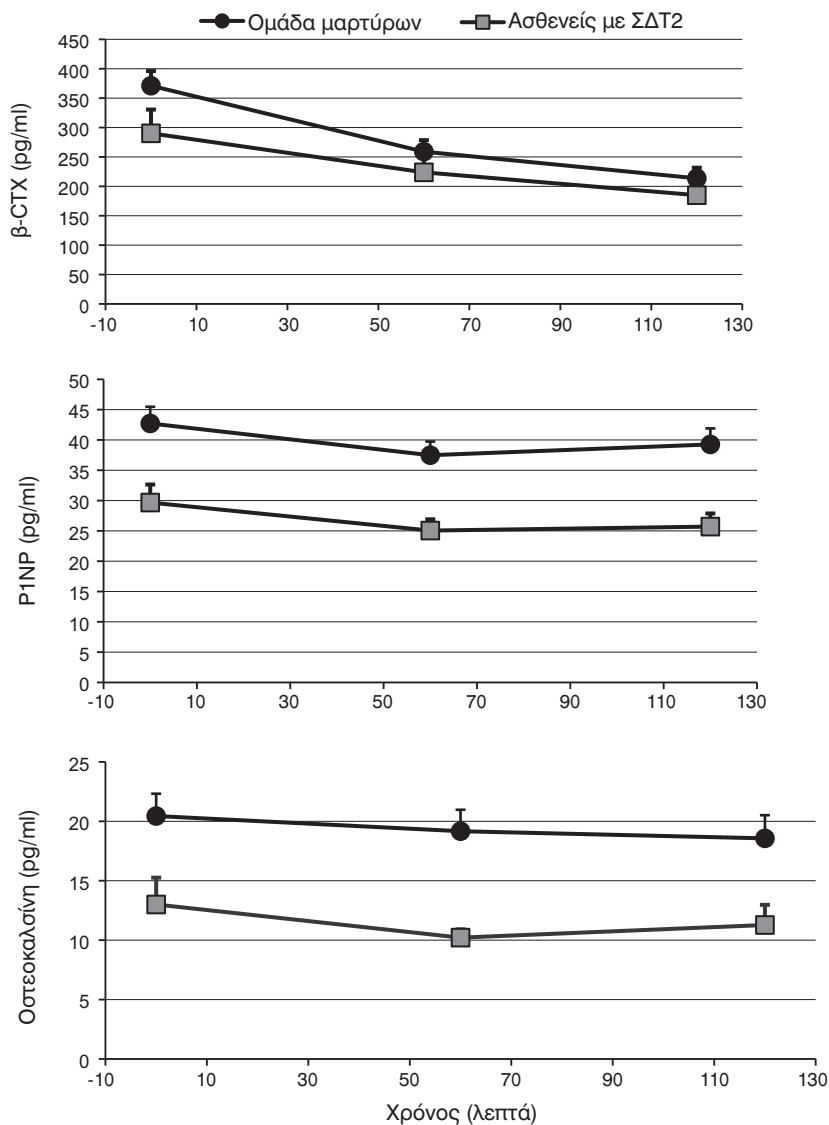
Σημαντική αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της συνολικής έκκρισης του GLP-1 και των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στους διαβητικούς ασθενείς (r=-0.44, p=0.037). Δεν υπήρξαν σημαντικές συσχέτισεις μεταξύ του

ποσοστού μεταβολής του δείκτη β-CTX και της συνολικής έκκρισης των πεπτιδίων GIP και GLP-1 (r=0.101 για το GIP και r=0.074 για το GLP-1, p>0.05).

Συζήτηση

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παρότι έχουν συνήθως φυσιολογική ή και αυξημένη οστική πυκνότητα σε σχέση με μη διαβητικά άτομα, παρουσιάζουν αυξημένο καταγματικό κίνδυνο¹³. Συστηματικές αναλύσεις 16 συνολικά μελετών που διηγήθησαν σε πληθυσμούς της Ευρώπης και των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής έδειξαν ότι η ύπαρξη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σχετίζεται με διπλάσια αύξηση του κινδύνου καταγμάτων ισχίου σε γυναίκες (RR relative risk 2.1) και σε άντρες (RR relative risk 2.8) πάσχοντες¹⁴. Επίσης σε πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι εκτός από τα συνήθη κατάγματα ισχίου και σπονδυλικής στήλης οι ηλικιωμένοι κυρίως ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και σε άλλες σκελετικές θέσεις όπως το βραχιόνιο οστού και τα οστά των κάτω άκρων.

Οι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί για το φαινόμενο αυτό δεν έχουν ακόμα εξακριβωθεί, φαίνεται όμως να περιλαμβάνουν τόσο τη μειωμένη δράση της ινσουλίνης και του ινσουλινομορφου

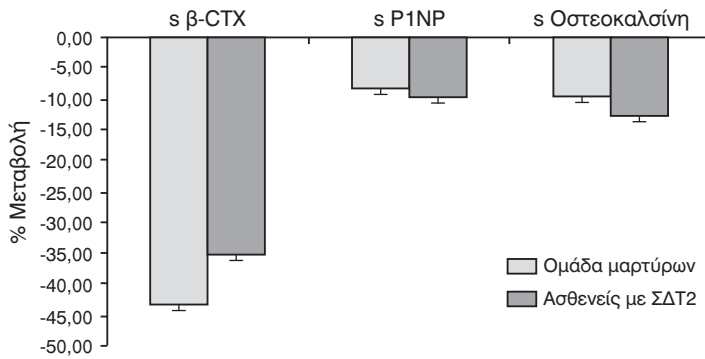


Εικ. 1. Μεταβολές των επιπέδων των δεικτών οστικού μεταβολισμού στον ορό μετά από *per os* φόρτιση με 75 gr γλυκόζης..

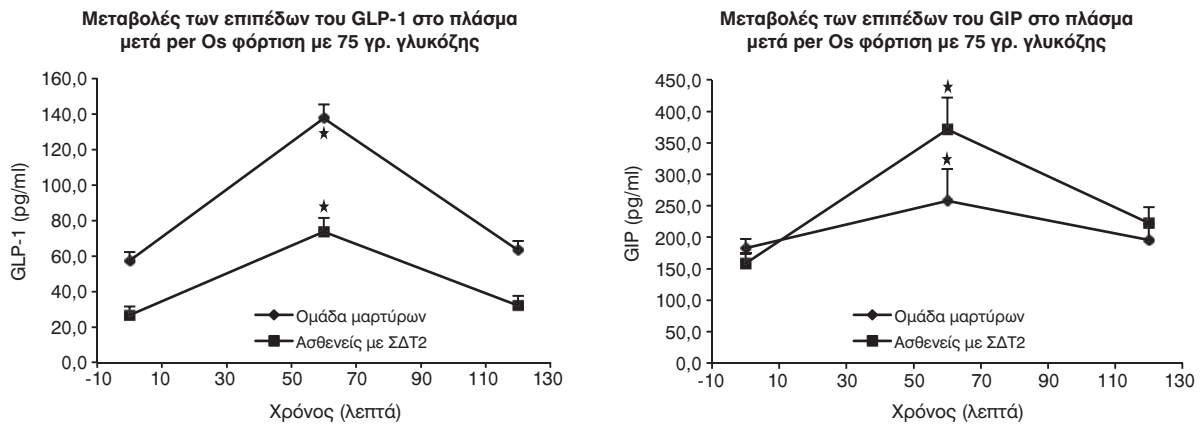
αυξητικού παράγοντα, λόγω ελάττωσης των επιπέδων τους, στα οστικά κύτταρα όσο και την επίδραση της αυξημένης παρουσίας των προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGES) στα μόρια του κολλαγόνου και των φλεγμονωδών κυτοκινών στα οστικά κύτταρα. Επίσης είναι γνωστό ότι οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη, όπως η νευροπάθεια και η αμφιβληστροειδοπάθεια, προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο πτώσεων.

Σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, διαπιστώθηκε ότι στους ασθενείς με ΣΔΤ2 τα επίπεδα των δεικτών οστικής κατασκευής είναι ελαττωμένα σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα αντίστοιχης ηλικίας, φύλου και ΔΜΣ¹⁵, ενώ δεν

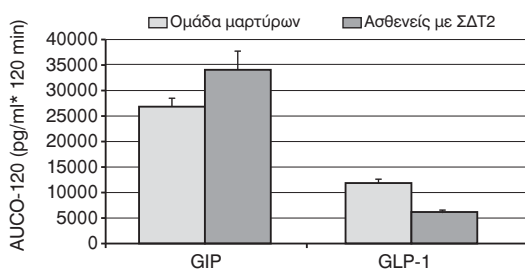
συμβαίνει το ίδιο με τους δείκτες οστικής απορρόφησης, ενδεικτικό της διαταραχής της οστεοβλαστικής, κυρίως, λειτουργίας. Κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της εν λόγω εργασίας, δημοσιεύτηκε μία μελέτη¹⁶, όπου γίνεται αναφορά στην απάντηση του σκελετού στη γλυκόζη στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 και σε ασθενείς με διαταραγμένη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. Οι εν λόγω ερευνητές έδειξαν ότι το ποσοστό μεταβολής της οστικής απορρόφησης μετά τη φόρτιση με γλυκόζη ελαττώνεται σημαντικά στους διαβητικούς ασθενείς, καταδεικνύοντας έναν επιπρόσθετο παράγοντα που δύναται να συμμετέχει στη διαταραχή της οστικής ποιότητας που παρατηρείται στον ΣΔΤ2.



Εικ. 2. Ποσοστά (%) μεταβολής των οστικών δεικτών στον ορό μετά από per os φόρτιση με 75 gr γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔΤ2.



Εικ. 3. Μεταβολές των επιπέδων των γαστρεντερικών πεπτιδίων GIP και GLP-1 στον ορό μετά από per os φόρτιση με 75 gr γλυκόζης.



Εικ. 4. Συνολική έκκριση των πεπτιδίων GIP και GLP-1 μετά από per os φόρτιση με 75 gr γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔΤ2.

Ωστόσο, στη μελέτη αυτή¹⁶ δεν υπήρχε αναφορά στον ρόλο της ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας, όπως αυτή εκτιμάται από τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, αλλά και των επιπέδων των γαστρεντερικών πεπτιδίων στο μηχανισμό του φυσιολογικού αυτού φαινομένου. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαίωσαν τη μείωση

του φαινομένου της μεταγευματικής ελάττωσης της οστικής απορρόφησης. Παράλληλα δείξαμε ότι, όπως έχει ήδη αναφερθεί^{17,18}, τα βασικά επίπεδα αλλά και η συνολική έκκριση του πεπτιδίου GLP-1 είναι σημαντικά ελαττωμένα στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με υγιή άτομα παρόμοιας ηλικιακής κατανομής και φύλου, ενώ παρουσιάζουν σημαντική αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Επίσης και σε αναλογία πάλι με την υπάρχουσα βιβλιογραφία^{17,18}, τα επίπεδα του GIP και η συνολική του έκκριση ήταν αυξημένα στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων, που σε συνδυασμό με τη διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης που υπάρχει στους ασθενείς αυτούς υποδηλώνει μία σχετική αντίσταση των β-παγκρεατικών κυττάρων στη δράση του GIP. Δεν βρέθηκε καμία, ωστόσο, σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού μεταβολής της οστικής απορρόφησης και των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ή

των γαστρεντερικών πεπτιδίων, υποδηλώνοντας την ανεξαρτησία των μηχανισμών που ρυθμίζουν το φαινόμενο αυτό από τη διαταραχή της έκκρισης των γαστρεντερικών πεπτιδίων που παρατηρείται στον ΣΔΤ2.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη δείξαμε ότι στον ΣΔΤ2 το φυσιολογικό φαινόμενο της μεταγευματικής ελάττωσης της οστικής απορρόφησης διατηρείται με μεταβολές, ωστόσο, στον βαθμό της σκελετικής απάντησης και φαίνεται να είναι ανεξάρτητο από τα επίπεδα της υπεργλυκαιμίας, υποδηλώνοντας τη σημασία του εν λόγω φαινομένου στην εύρυθμη λειτουργία και συνοχή του οστίτη ιστού. Επίσης, σε αντίθεση με αυτό που θα περίμενε κανείς από την υπάρχουσα βιβλιογραφία αναφορικά με τον ρόλο των γαστρεντερικών πεπτιδίων στη μεταγευματική απάντηση του σκελετού σε φυσιολογικές συνθήκες, στον ΣΔΤ2 οι μεταβολές στα βασικά επίπεδα αλλά και στη μεταγευματική έκκριση των γαστρεντερικών πεπτιδίων δεν φαίνεται να επηρεάζουν τον βαθμό της μεταγευματικής ελάττωσης της οστικής απορρόφησης.

Παρά την εντατική έρευνα που διεξάγεται σχετικά με τους μηχανισμούς που διέπουν τη βιολογία του οστικού μεταβολισμού στο σύνολό του, οι παράγοντες που ρυθμίζουν την ομοιοστασία της συνολικής ενέργειας του σώματος αλλά και του οστίτη ιστού παραμένουν εν πολλοίς άγνωστοι και μελλοντικές μελέτες αναμένεται να διαφωτίσουν περισσότερο τον ρόλο των παγκρεατικών και εντερικών ορμονών στον οστικό μεταβολισμό τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις.

Χρηματοδοτήσεις: Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αποτελούν μέρος διδακτορικής διατριβής που χρηματοδοτήθηκε από υποτροφία της Διαβητολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος.

Abstract

Giavropoulou M, Kotsa K, Tomos K, Gotzamani-Psarrakou, P. Zempakakis, M. Karamouzis, I. Giouvos. The role of glycemic index in diabetes mellitus and obesity. Hellen Diabetol Chron 2011; 4: 272-279.

In the normal skeleton, bone remodeling shows a circadian pattern, with reduced bone resorption during daytime after meal followed by a nocturnal increase. Glucose dependent insulinotropic peptide (GIP) and glucagon like peptide-1 (GLP-1) are considered key signals for this phenomenon. Aim of the present study was to investigate the response of bone turnover markers and of GIP and GLP-1 after OGTT in dia-

betes mellitus type 2 (T2DM). Patients and Methods: Thirty patients with T2DM and 45 healthy individuals were included in the study. An OGTT with 75 gr of glucose was performed and blood samples were collected at 0, 1 and 2 h. Serum levels of β -carboxyterminal telopeptide of collagen type 1 (β -CTX), aminoterminal propeptide of type 1 procollagen P1NP, Osteocalcin, GIP and GLP-1 were assayed. Results: Baseline values of bone formation markers were significantly lower in patients with T2D compared to the control group (29.67 ± 2.98 vs. 42.72 ± 2.78 ng/ml, $p=0.006$ respectively for P1NP and 13 ± 2.26 vs. 20.4 ± 1.9 ng/ml, $p=0.024$ respectively for osteocalcin). The percentage reduction of β -CTX at 2 hours after OGTT was significantly lower in patients with T2DM (35% vs. 45.3% $p=0.036$). No correlation was demonstrated between the percentage reduction of β -CTX and HbA1c or the total secretion of GIP and GLP-1. Conclusion: The postprandial reduction of bone resorption is reduced in T2DM but does not seem to be affected by alterations in the secretion of GIP and GLP-1.

Βιβλιογραφία

1. Clowes JA, Khosla S, Eastell R. Potential role of pancreatic and enteric hormones in regulating bone turnover. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1497-506.
2. Bjarnason NH, Henriksen EE, Alexandersen P, Christgau S, Henriksen DB, Christiansen C. Mechanism of circadian variation in bone resorption. *Bone* 2002; 30: 307-13.
3. Scopacasa F, Need AG, Horowitz M, Wishart JM, Morris HA, Nordin BE. Inhibition of bone resorption by divided-dose calcium supplementation in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 440-2.
4. Henriksen DB. The Gut Feeling of Bone Remodeling *IBMS BoneKEy* 2005; 2: 16-23.
5. Clowes JA, Yap TS, Li J, Hoyle N, Blumsohn A, Hannon RA, Eastell R. The effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone* 2002; 30: 886-90.
6. Clowes JA, Allen HC, Prentis DM, Eastell R, Blumsohn A. Octreotide abolishes the acute decrease in bone turnover in response to oral glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4867-73.
7. Henriksen DB, Hartmann B, Jeppesen J, Miholic J, Christiansen C, Holst JJ. The postprandial bone resorption process is regulated by gastrointestinal signal. *J Bone Miner Res* 2004; 19: S92.
8. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsboll T, Hartmann B, Henriksen EE, Byrjalsen I, Krarup T, Holst JJ, Christiansen C. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 2180-9.
9. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1317-28.
10. Nicodemus KK, Folsom AR. IowaWomen's Health Stu-

- dy. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 7: 1192-7.
11. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1: S62-9.
 12. *Bonde M, Fledelius C, Qvist P, Christiansen C.* Coated-tube radioimmunoassay for C-telopeptides of type I collagen to assess bone resorption. *Clin Chem* 1996; 42: 1639-44.
 13. *Lecka-Czernik B.* Bone as a target of type 2 diabetes treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 1085-90.
 14. *Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F.* Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1573-8.
 15. *Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T.* Relationship between bone biochemical markers versus glucose/lipid metabolism and atherosclerosis; a longitudinal study in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011. Epub ahead of printing.
 16. *Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Rajatanavin R, Ongphiphadhanakul B.* Reduced attenuation of bone resorption after oral glucose in type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2008; 68: 858-62.
 17. *Crockett SE, Mazzaferri EL, Cataland S.* Gastric inhibitory polypeptide (GIP) in maturity-onset diabetes mellitus. *Diabetes* 1976; 25: 931-5.
 18. *Nauck MA, Baller B, Meier JJ.* Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: S190-6.

Λέξεις-κλειδιά:

Οστικός μεταβολισμός
Σακχαρώδης διαβήτης
Μεταγευματική οστική απορρόφηση
Οστική κατασκευή

Key-words:

Bone metabolism
Diabetes mellitus
Postprandial bone resorption
Bone formation