

4. Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990; 38: 193-211
5. Blok GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am. J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617
6. Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am. J Kidney Dis* 1994; 23: 229-236
7. Minodora Mazur, E Nasonov ș.a. Osteoporoza. Probleme de diagnostic și tratament. Chișinău 2007 p.79-83
8. Май Отс, Г.Земцовская, Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у больных ХПН. *Mednet* 2003.

## **UNELE ASPECTE OSTEOPOROZEI LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1 ȘI EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU CALCITONINA DE SOMON**

**Svetlana Cotelea, Liliana Groppa, Elena Deseatnicova,  
Lealea Chiaburu, Larisa Rotaru**

Catedra Medicină Internă nr.1 FR și SC USMF “Nicolae Testemițanu”

### **Abstract**

#### **Some Aspects of Osteoporosis in Patients with Diabetes Mellitus Type 1 and Efficacy of Treatment with Salmon Calcitonine**

Bone metabolism is influenced by numerous regulatory mechanisms. Some of them are changed in Diabetes mellitus type 1. We have studied a group of 38 of patients with Diabetes mellitus type 1 and have established reduced bone mineral density in considerable number of cases. Salmon calcitonine, administered in these patients, was efficient for bone symptoms; glycemic control improvement was also noticed.

### **Rezumat**

Metabolismul osos este orchestrat de numeroase mecanisme de reglare, unele din care se alterează în cadrul diabetului zaharat (DZ) tip 1. La evaluarea unui lot de 38 de pacienți cu DZ tip 1 am constatat reudcerea masei osoase într-un procent semnificativ de cazuri. Administrarea calcitoninei de somon acestor pacienți a demonstrat eficacitate; totodată am urmărit pe fon de tratament ameliorarea controlului glicemic.

### **Actualitatea**

Osteoporoza este etichetată drept cea mai comună boală metabolică osoasă, a cărei incidență este în creștere marcată (NWHIC). În ultimul deceniu osteoporoza a devenit preocuparea continuă a publicului medical, fiind recunoscute consecințele ei majore asupra morbidității și moratlității în populație. Costurile anuale directe ale osteoporozei se așteaptă a fi \$25.3 bln spre 2025 și aproape \$50 bln spre 2040. Costurile fracturilor osteoprotice ocupă aproximativ 17 bln în costurile medicale directe. Impactul devastator al acestei condiții patologice rezidă din producerea fracturilor de fragilitate. Fracturile osteoporotice implică costuri semnificative de ordin personal, social și economic, fiind asociate cu creșterea gradului de mortalitate, dizabilități pe termen lung, afectarea calității vieții, necesitatea de asistare la domiciliu, implicații financiare imense. Fractura colului femural necesită o spitalizare de durată, 10–20% cauzează mortalitate, 50% din pacienți nu mai merg niciodată, 25% necesită îngrijire permanentă.<sup>1,2</sup>

Trăsătura caracteristică a osteoporozei este evoluția asimptomatică, momentul survenirii fracturii fiind cel mai frecvent prima expresie clinică. Totodată progresele realizate în ultimele decenii oferă posibilitatea unor intervenții terapeutice cu un înalt potențial de prevenție a fracturilor. Aceste considerații marchează importanța recunoașterii persoanelor cu risc înalt

pentru fracturi osteoporotice, evaluarea acestora și aplicarea măsurilor de prevenție și terapeutice.

Deși osteoporoza nu este menționată obișnuit la enumerarea complicațiilor diabetului zaharat (DZ), tot mai multe dovezi susțin alterarea metabolismului osos în diabet, acești pacienți prezentând riscul sporit pentru fracturile osteoporotice<sup>3</sup>. Încă la mijlocul sec.XX Albright și Reifhestein au presupus că DZ tip 1 poate implica reducerea masei osoase. Ulterior au fost efectuate mai multe studii în vederea cercetării osteoporozei la diabetici, rezultatele obținute fiind contradictorii<sup>4-7</sup>. Însă majoritatea studiilor au constatat că pacienții cu DZ tip 1 prezintă o densitate minerală osoasă (DMO) redusă<sup>6-9</sup>. DMO este mascota osteoporozei, parametrul în bază căruia se stabilește diagnosticul de osteoporoză conform criteriilor OMS.

Patogenia osteoporozei în DZ tip 1 este multifactorială. Osul este un organ dinamic; integritatea osului presupune perpetuarea proceselor de formare și resorbție osoasă cu participarea cuplului osteoblast-osteoclast. Echilibrul în activitatea acestor două linii celulare este orchestrat în organism de numeroase mecanisme de reglare. Diabet zaharat tip 1 se asociază cu alterarea turnoverului osos, echilibrul remodelării este perturbat prin formarea osoasă redusă și osteoliza osteoclastică. Decisivă este insuficiența insulinei endogene (care prezintă un factor de creștere a osului, induce proliferarea și replicarea osteoblaștilor; insulina nu influențează resorbție osoasă) și amilinei (peptid cosecretat cu insulină de celulele pancreasului cu activitate inhibitoare pe osteoclast și stimulatorie pe osteoblast)<sup>10</sup>. Alți factori de considerat: deficitul factorilor de creștere insulin-like (IGF); concentrații crescute a produșilor finali ai glicării cu influențe negative asupra metabolismului și calității osului; hipercalcemia ce acompaniază glucozuria; acidoza metabolică asociată cu balanța calcică negativă; angiopatie și neuropatie diabetică.<sup>10-13</sup>

Debutul caracteristic al DZ tip 1 înaintea vârstei de adult și alterarea proceselor de formare osoasă în cadrul acestei patologii sunt definatorii pentru achiziționarea deficitară a masei osoase la pacienți cu DZ tip 1<sup>14</sup>, iar datorită progreselor și avansărilor în diabetologie acești pacienți au o durată mai mare de viață și ca rezultat acumulează și mai mulți factori de risc pentru dezvoltarea osteoporozei..

Disponând de aceste date teoretice am decis să inițiem un studiu de evaluare a osteoporozei la pacienții cu DZ tip 1.

### **Scopul**

Evaluarea unui grup de pacienți cu diabet zaharat tip 1 privind osteoporoza și aprecierea eficacității terapeutice a calcitoninei de somon la acești pacienți, cu urmărirea influențelor preparatului asupra glicemiei.

### **Material și metode**

Grupul de studiu au constituit 38 pacienți de ambele sexe cu DZ tip 1, cu vârsta cuprinsă între 18 și 31 de ani, internați consecutiv în perioada ianuarie-martie 2007 în secția endocrinologie a SCM „Sfinta Treime”, baza clinică a catedrei Medicina Internă nr. 1 FR și SC. Drept criterii de excludere au fost: hiperparatiroidism primar, hipertiroidie, exces cortizolic endogen sau exogen, boli neoplazice (boli asociate cu afectarea metabolismului osos).

Persoanele incluse în studiu au fost evaluate inițial după următorii parametri: calciu seric; fosfataza alcalină, izoenzimă osoasă; osteocalcină; radiografia coloanei vertebrale regiune toracică și lombară în două proiecții; densitometrie osoasă (DMO) prin metoda ultrasonografică, cu aprecierea scorului T și Z; consultul la stomatolog.

Pacienții depistați cu masa osoasă redusă la DMO (prezentând osteopenie sau osteoporoză după valorile scorului T la nivelul radiusului distal) au continuat studiu. În lotul format a fost testată hemoglobina glicolizată (HbA1c). La această etapă toți pacienții au fost școlarizați și au fost intensificate schemele insulinoterapiei, urmărind atingerea nivelului HbA1c sub 7,5%. Pacienții care au atins această țintă au fost divizați în mod aleator în două grupe: pacienții din prima grupă au administrat insulinoterapie și preparatele de calciu și vitamina D3 în doza 1000 mg calciu elemental/400UI vitamina D3/ în 24 de ore; cei din a doua grupă - insulinoterapie și preparatele de calciu și vitamina D3 în doza 1000 mg calciu elemental/400UI vitamina D3/ în

24 de ore și calcitonina de somon intranazal în doza 200 UI/zi. Durata studiului a constituit 9 luni. Pe parcursul terapiei a fost monitorizat nivelul calciului seric lunar și nivelul hemoglobinei glicozilate (HbA1c), testată fiecare 3 luni. La finele studiului pacienților au fost apreciați toți parametri determinați la evaluare inițială.

### **Rezultate și discuții**

Din 38 pacienți care au format grupul inițial de studiu 36,8% (14 persoane) au fost de gen feminin și 63,2%(24 persoane) – gen masculin. Vârsta medie a pacienților a constituit  $27,2 \pm 3,5$  ani. Vârsta de debut a diabetului zaharat a variat de la 5 ani la 23 ani cu media  $11,1 \pm 2,8$  ani. Durata medie a diabetului la pacienții din studiu a constituit  $10,1 \pm 3$  ani; din toți pacienți 18,4% (7 persoane) au prezentat durata diabetului pînă la 5 ani și 81,6% (31 persoane) – mai mult de 5 ani.

Nivelul de calciu seric a fost în limitele valorilor apreciate ca fiind normale la toți pacienți evaluați și a constituit în medie  $2,23 \pm 0,08$  mmol/l.

Valorile pentru osteocalcină, care prezintă markerul biochimic al formării osoase, au fost reduse la 58% pacienți. La un procent mai redus de pacienți – 39% a fost apreciat nivel redus de fosfataza alcalină, izoenzima osoasă. Reducerea nivelului markerilor formării osoase reflectă micșorarea intensității proceselor metabolice la nivelul țesutului osos la pacienții cu DZ tip 1.

La examenul radiologic al coloanei vertebrale la 2 persoane (5,3%) a fost depistată tasarea vertebrelor toracice; de menționat că aceștea nu au prezentat în anamneză traumatisme majore.

Aprecierea DMO a stabilit reducerea masei osoase la 63,15% (n=24) pacienți evaluați, din care 28,9% (n=11) au prezentat osteoporoză și 34,2% (n=13) osteopenie. Analizînd acest parametru în funcție de sex nu am constatat diferențe pentru femei și bărbați (osteoporoza la 28,5%, osteopenie la 35,7% la femei vs 27% și 36% respectiv la bărbați). Datele sunt contradictorii cu cele din literatură, care determină frecvența mai mare a osteoporozei la bărbați cu DZ tip 1. De menționat că în grup feminin din studiul nostru frecvența cazurilor cu complicații microvasculare avansate a fost mai mare comparativ cu grupul bărbaților.

Toate cazurile de osteopenie/osteoporoză au fost depistate la pacienți care au prezentat durata diabetului peste 5 ani, în grupul cu durata pînă la 5 ani nu a fost constatată reducerea masei osoase. Datele raportate în literatură de asemenea demonstrează dependența modificărilor în masa osoasă în funcție de durata DZ.

Consultul stomatologic a pacienților evaluați a concluzionat în majoritatea cazurilor (76%) prezența paradontozei și a cariei dentare.

La a doua etapă a studiului din cei 24 pacienți, depistați inițial cu masa osoasă redusă la ODM ultrasonografică, au prezentat valorile HbA1c sub 7,5% la interval de 3 luni – 21 persoane, care au și constituit grupul intervențional. Din ei 10 pacienți au format lotul 1, care au administrat insulinoterapie și preparatele de calciu și vitamina D3 în doza 1000 mg calciul elemental/400UI vitamina D3/ în 24 de ore; ceilalți 11 pacienți au format lotul 2, care au primit insulinoterapie, preparatele de calciu și vitamina D3 în doza 1000 mg calciul elemental/400UI vitamina D3/ în 24 de ore și calcitonina de somon intranazal în doza 200 UI/zi.

Calcitonina are acțiuni de reglare a calciului, este un hormon hipocalcemic, cu efecte pe os, intestin și rinichi. La nivel de os se leagă de receptori de pe osteoclast și conduce la scăderea activității lor metabolice. Administrînd calcitonina de somon pacienților diabetici depistați cu osteopenie/osteoporoză am urmărit ca prin inhibiția activității osteoclastelor să deplasăm echilibrul metabolic în cuplul osteoblast-osteoclast în sensul predominării efectelor anabolice a osteoblastelor. Astfel se promovează procesele de formare osoasă, procesele care se alterează primar în DZ tip 1.

La monitorizarea calcemiei pe parcursul tratamentului am constatat în grupul cu administrarea calcitoninei în 16% cazuri reducerea nivelului de calciu seric. Cunoșcînd efectul hipocalcemic al acestui preparat, pacienților respectivi s-a recomandat creșterea dozei zilnice de calciu de la 1000 mg la 1500 mg calciu ionizat pe zi. Ulterior am înregistrat restabilirea nivelului de calciu seric.

În literatură au fost raportate efectele hiperglicemiantă a osteocalcinei <sup>15</sup>. Însă, studiul de apreciere a influenței calcitoninei de somon cu administrare intranasală asupra controlului diabetului sugerează, că calcitonina scade nivelurile circulante majorate a glucagonului și a glucozei <sup>16</sup>.

În scop de a urmări efectele asupra glucometabolismului a calcitoninei de somon administrată intranasal pacienților din studiu, am testat HbA1c pretratament și ulterior la interval de 3 luni.

În studiul nostru, am urmărit dinamica pozitivă privind acest indice pe fon de tratament cu calcitonina de somon și am înregistrat, începând cu luna a 6 de tratament, scăderea nivelului de HbA1c în grupul cu administrarea calcitoninei, care a prezentat diferențe statistic semnificative față de valorile HbA1c din grupul pacienților care nu au primit acest preparat (tabelul 1)

Tabelul 1

### Dinamica indicelui HbA1c la pacienții incluși în studiu

		HbA1c (%), lotul 1(insulinoterapie, preparatele de calciu și vit D3)	HbA1c (%), lotul 2(insulinoterapie, preparatele de calciu și vit D3, calcitonina)	
Pretratament		7,11 ± 0,21	7,23 ± 0,16	p>0,05
Pe parcursul tratamentului	3 luni	7,14 ± 0,18	7,08 ± 0,21	p>0,05
	6 luni	7,06 ± 0,08	6,68 ± 0,12	p<0,05
	9 luni	7,02 ± 0,21	6,52 ± 0,18	p<0,05

La evaluarea pacienților la finele studiului am obținut următoarele rezultate: nivelul de osteocalcină nu a manifestat careva dinamică în primul lot intervențional (cu administrarea insulinei și a preparatelor de calciu), valorile medii pentru acest marker rămânând subnormale și la finele studiului. Totodată în lotul 2, care au primit calcitonină, am înregistrat majorarea nivelului mediu a osteocalcinei față de valorile inițiale (de la 29,2 mkg/l până la 36,3 mkg/l), deși nu s-au atins valorile normei (tabelul 2). Rezultatele obținute denotă activizarea proceselor metabolice osoase la pacienții cu DZ tip 1 la administrarea calcitoninei de somon.

Tabelul 2

### Dinamica nivelului de osteocalcină în ambele loturi de studiu

	Osteocalcina (mkg/l), pretratament	Osteocalcina (mkg/l), post-tratament
<b>Lotul 1</b> (insulinoterapie, preparatele de calciu și vit D3)	28,5 ± 1,5	31,4 ± 1,9
<b>Lotul 2</b> (insulinoterapie, preparatele de calciu și vit D3, calcitonina)	29,2 ± 1,3	36,3 ± 1,8

Examenul de DMO efectuat la finele studiului, după 9 luni de tratament, nu a constatat creșterea densității minerale osoase în lotul 1 (fără administrarea de calcitonină). La pacienți din lotul 2, care paralel cu insulinoterapie și preparatele de calciu au primit calcitonină de somon, am înregistrat creșterea densității minerale osoase la finele perioadei intervenționale; totodată diferența pentru media scorului T la nivelul radiusului distal pre- și posttratament nu a fost statistic semnificativă.

Consultul stomatologic repetat la finele studiului a apreciat ameliorarea semnificativă a stării danturii la majoritatea pacienților din ambele loturi intervenționale.

## Concluzii

1. Un procent important de pacienți cu diabet zaharat tip 1 (63,15%) au prezentat masa osoasă redusă; deci pacienții cu DZ tip1 trebuie considerați persoane cu risc pentru dezvoltarea osteoporozei.
2. Markeii turnoverului osos se apreciază scăzuți în cazul pacienților cu DZ tip 1, ce denotă formarea osoasă redusă.
3. Calcitonina prezintă opțiune terapeutică eficientă în cazul pacienților cu osteoporoză secundară diabetului zaharat tip1, obținându-se majorarea nivelului de osteocalcină ca markerul veridic al formării osoase; pentru confirmarea efectului sunt necesare studii de durată pe loturi mai numeroase de pacienți.
4. Administrarea calcitoninei de somon intranasal a îmbunătățit controlul glicemic la pacienți cu DZ tip 1.

## Bibliografie

1. The Facts About Osteoporosis and Its Impact." 18 April 2002. International Osteoporosis Foundation, [www.osteofound.org](http://www.osteofound.org)
2. Osteoporosis in the European Community: A Call to Action. International Osteoporosis Foundation, November 2001
3. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH: Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trondelag Health Survey. *Diabetologia* 42:920–925, 1999
4. Gallacher SJ, Fenner JA, Fisher BM, et al. An evaluation of bone density and turnover in premenopausal women with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* (1993) 10:129-33.
5. Weber G, Beccaria L, deAngelis M, et al. Bone mass in young patients with type I diabetes. *Bone Miner* (1990) 8:23-30.
6. Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez F, et al. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* (1996) 58:316-19.
7. Miazgowski T, Czekalski SA. 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int* (1998) 8:399-403.
8. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, et al. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* (1998) 159:297-306.
9. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, et al. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* (1999) 22:1196-200.
10. Geusens P, Boonen S-Osteoporosis and the growth hormone-insulin like growth factor axis- *Hormone Research* 2002;58(suppl 3): 49-55
11. Bouillon R: Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int* 49:155–160, 1991
12. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ: Diabetes and risk of fracture: the Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 24:1198–2003, 2001
13. Piepkorn B, Kann P, Forst T, Andreas J, Pfuzner A, Beyer J: Bone mineral density and bone metabolism in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 29:584–591, 1997
14. Diane L. Chau, MD and Steven V. Edelman, MD: Osteoporosis and Diabetes. *Clinical Diabetes* 20:153-157, 2002
15. Young AA, Wang MW, Gedulin B, Rink TJ, Pittner R, Beaumont K: Diabetogenic effects of salmon calcitonin are attributable to amylin-like activity. *Metabolism* 44:1581–1589, 1995
16. Starke A, Keck E, Berger M, Zimmermann H: Effects of calcium and calcitonin on circulating levels of glucagon and glucose in diabetes mellitus. *Diabetologia* 20:547–552, 1981