

آن چه که باید در مورد

دیابت قندی

و استخوان

بدانیم

دکتر محمد حسن هدایتی امامی

متخصص داخلی - غدد

فروردین ۱۳۹۸

	دیابت قندی و استخوان	
۳	پیشگفتار	
۴	<i>Terms and Abbreviations</i>	
۵	مقدمه	
۶	سلول های استخوانی	
۷	استئوبلاست	
۸	استئوسیت	
۱۱	استئوکلاست	
۱۲	بازسازی استخوان	
۱۶	تراکم مواد معدنی استخوان در دیابتی ها چه تغییری می کند؟	
۱۷	دیابت نوع ۱	
۱۸	مکانیسم آسیب های استخوان در دیابت نوع ۱	
۲۱	دیابت نوع ۲	
۲۲	مکانیسم آسیب های استخوان در دیابت نوع ۲	
۲۵	آیا میزان شکستگی استخوان ها در دیابتی ها زیاد است؟	
۲۸	ارزیابی بالینی	
۳۱	آیا ترمیم استخوان شکسته در دیابتی ها خوب انجام نمی شود؟	
۳۲	عوارض اورتوپدی در دیابتی ها	
۳۳	هیپراستوز ایدیوپاتیک منتشر	
۳۴	تاثیر داروهای پائین آورنده گلوکز خون بر استخوان	
۳۶	پیشگیری و درمان استئوپوروز	
۳۸	خلاصه	
۴۰	رفرانس ها	

پیشگفتار

دیابت قندی بیماری شایعی است، استئوپوروز هم به قدر کافی شایع است که باعث نگرانی جدی شود. همزمانی این دو سندرم هم نکته عجیبی نیست.

دیابت قندی بر همه سلول ها، بافت ها، و اعضاء بدن اثر می گذارد. تاثیراتش بر استخوان خوب مورد توجه قرار نگرفت. در حالی که از دوره جنینی تا سال های آخر عمر، اثرات مخرب و چند جانبه ای بر استخوان دارد. تنها در سال های اخیر است که دیابت قندی را یکی از عوامل ایجاد کننده استئوپوروز به حساب آورده اند.

در این کتاب بیشتر به استئوپوروز توجه شده است، و به نکاتی اندک در باره اثرات دیگر دیابت قندی بر استخوان اشاره شده است.

مبنای اولیه این کتاب دو رفرنس زیر بودند و در جریان آماده کردن کتاب ه رفرانس های دیگر هم مورد استفاده قرار گرفته است.

Hordon L, Nathan D M, Drezner M K. Bone disease in diabetes mellitus
,Uptodate, 2018

Howard G A, Schiller P C . Biology of bone in Duque G and Kiel D P eds :
Osteoporosis in older persons advances in pathophysiology and therapeutic
approaches second edition, Springer, Switzerland;2016

فروردین ۱۳۹۸

<i>Terms and Abbreviations</i>	
ADOPT	Diabetes Outcome Progression Trial
AGES	Advanced Glycation End Products
ATP	Adenosine Triphosphate
BMD	Bone Mineral Density
BMU	واحد چندبایخته ای پایه Basic Multicellular Unit
Bone Fragility	شکندگی استخوان
Bone Formation	استخوان سازی
Bone Loss	از دست رفتن استخوان
Bone Resorption	استخوان خواری
Bone turnover	تبادلات استخوانی
BRC	Bone Remodeling Compartment بخش بازسازی استخوان
BRC	حفره بازسازی استخوان Bone Remodelling Cavity
CTx	terminal cross-linked telopeptide of type-I collagen
DISH	Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis
Dkk1	Dickkopf1- related protein 1
HR-pQCT	High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor- 1
MSC	Mesenchymal Stem Cell
NO	Nitric Oxide
OC	Osteocalcin
PGE2	Prostaglandin E2
RANK	Receptor Activator of Nuclear factor-KappaB
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor-KappaB Ligand
Resorption Lacuna	چاله استخوان خواری
sfrp1	secreted frizzled-related protein 1
SCI	Sclerostin
T1DM, T2DM	Diabetes type 1, Diabetes Type 2
TZDs	Thiazolidinediones
WHI	Women's Health Initiative

مقدمه

به ظاهر سخت استخوان نگاه نکنید، بافتی است فوق العاده پر جنب و جوش. استخوان های کودکی دو ساله، در ظاهر هیچ شباهتی با استخوان های جوانی بیست ساله و سالخورده ای هشتاد ساله ندارد. بازیگرانی به نام استئوبلاست، استئوکلاست، و استئوسیت، همراه و همکار با یاخته های گوناگون و مواد بیشمار، لحظه به لحظه سرگرم ساختن و ویران کردن واحد های استخوانی اند. با کار آن هاست که کودکی خزنده، قامتی رشید پیدا می کند و به زن و مردی خمیده سالمند بدل می شود. یا استخوانی شکسته، در عرض چند هفته جوش می خورد.

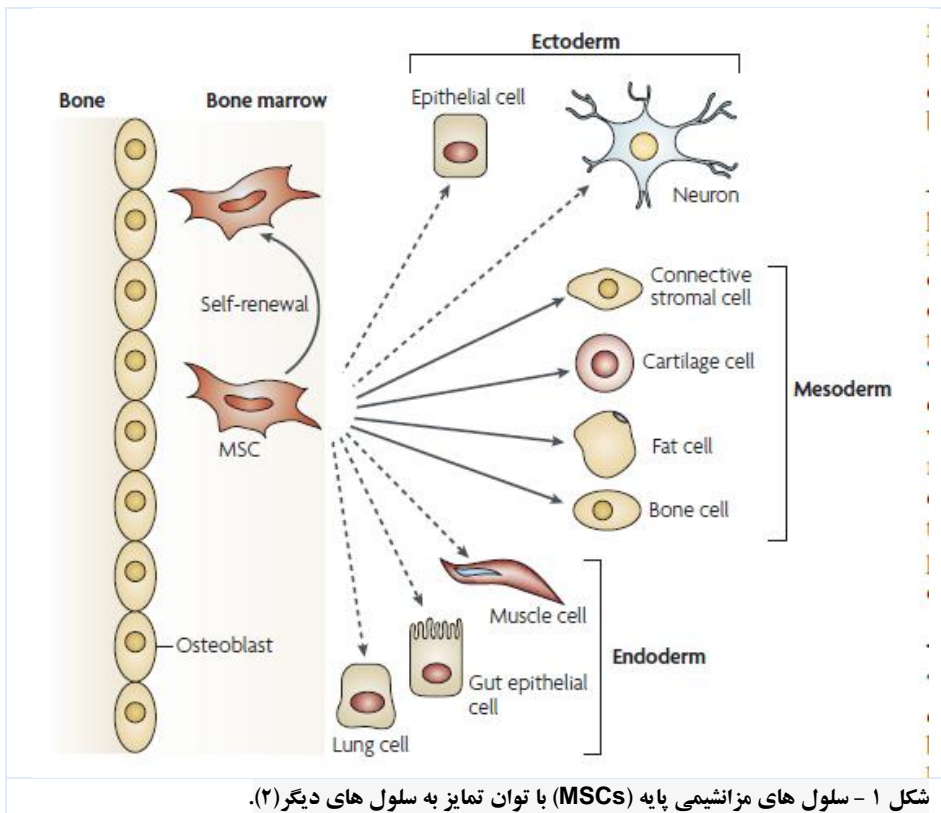
استخوان بافت همبندی بسیار فعالی است ساخته شده از چند گروه سلول، هر گروه دارای کارهای مشخص، که با هماهنگی دائمی خارق العاده ای وظایف خود را انجام می دهند. وظیفه آن ها عبارتست از نگه داری بنیان ساختمانی، بیوشیمیایی، و مکانیکی استخوان، و ایفای نقش کلیدی در هموستاز یون ها، جایگاه ذخیره کلسیم بدن، و منبع ذخیره ای سلول های پایه (۱).

استخوان بافتی است بسیار پر عروق و پر سلول. با همین انبوه سلول هاست که استخوان می تواند خود را با افت و خیزهای فشارهای مکانیکی همساز، و پس از آسیب های گاه اندک و گاه زیاد خود را بازسازی کند.

دیابت قندی که در سیر خود، همه جای بدن را گرفتار نابسامانی های فراوان می کند، بعید است که به استخوان کاری نداشته باشد.

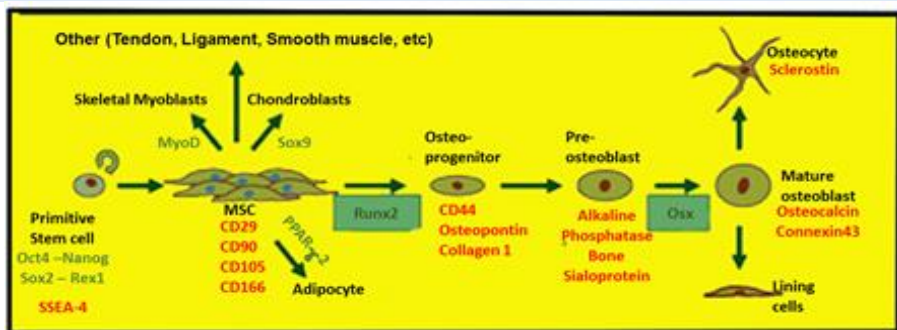
سلول های استخوان

سه دسته سلول در استخوان وجود دارد که با کار هماهنگ خود در "واحد چند یاخته ای پایه"، وضعیت طبیعی استخوان را بر قرار نگه می دارند؛ این واحد شامل استئوکلاست ها، استئوبلاست ها، و استئوسیت هاست که در استخوان های تیغه ای در "حفره بازسازی استخوان" و در استخوان های کورتیکال در "کانال هاورس" قرار دارند.



شکل ۱ - سلول های مزانشیمی پایه (MSCs) با توان تمایز به سلول های دیگر (۲).

هم استئوبلاست ها و هم استئوکلست ها از سلول های پیشتاز در مغز استخوان منشاء می گیرند (شکل ۱). سلول های پیشتاز استئوبلاست ها از سلول های پایه مزانشیمی چندکاره (Mesenchymal stem cells=MSCs) ساخته می شوند؛ سلول های مزانشیمی پایه مجموعه ای از سلول های استرومائی اند که فکر می کنند از "پری سیت ها" منشاء گرفته اند. این سلول ها دارای توانائی باز تولیدند و می توانند به سلول های دیگر (آدیپوسیت، کندرو سیت، استئوسیت، و سلول های بافت همبندی) تمایز پیدا کنند. شاید توان تمایز به سلول های اندودرم (ریه، عضله، سلول های پوششی لوله گوارش) و اکتودرم (نرون ها و سلول های پوششی) را هم دارند. سلول های استرومای مغز استخوان را هم می سازند (۱، ۲). ولی منشاء استئوکلست ها، سلول های خون ساز رده مونوسیت/ ماکروفاژ است.



شکل ۲ - تمایز و فاکتور های موثر و ساخته ها و سرنوشت سلول ها: از سلول پایه مزانشیمی پر توان به استئوبلاست و استئوسیت. سبز Transcription factors اصلی و قرمز مارکر اصلی هر رده از سلول ها (۱).

استئوبلاست

استئوبلاست ها در جریان شکل گیری، با دخالت عوامل متعدد، خصوصیات تازه ای پیدا می کنند تا بتوانند ماموریت خود را انجام بدهند. دارای گیرنده PTH و ویتامین D

می شوند. روی سطح آن ها فسفاتاز فلیائی پیدا می شود. چند ژن مربوط به پروتئین ماتریکس استخوان، شامل کلاژن نوع ۱، استئوکلسین، استئوپونین در آن ها فعال می شود. استئوبلاست های تمایز یافته به سطح استخوان می روند؛ سطح استخوان نوساخته را می پوشانند و شروع به ساختن استخوان می کنند و استخوان تازه ساز را کانی می کنند. در ادامه زندگی خود سه مسیر متفاوت را طی می کنند. یا به استئوسیت تبدیل می شوند، یا به صورت لایه ای روی تیغه استخوانی را می پوشانند، یا با آپتوز نابود می شوند (۱) (شکل ۲).

استئوسیت

- 1 preosteoblast
- 2 osteoblast
- 3 embedding osteoblast
- 4 osteoid osteocyte
- 5 mineralizing osteocyte
- 6, 7 mature osteocytes

استئوسیت ها رهبر ارکستر بازسازی استخوانند. استئوبلاست هائی که در درون لایه های استخوانی باقی می مانند، تبدیل به استئوسیت می شوند. در این مسیر، هم از نظر ظاهر (شکل ۳) و هم از

نظر کار (جدول ۱) تغییر می کنند. پروتئین سازی شان بسیار کم می شود و زوائدی پیدا می کنند که با آنها به رگ ها، استئوسیت های دیگر واحد استئون خود، و به استئوبلاست های سطحی می چسبند و از این طریق با آن ها رابطه بر قرار می کنند (۳). دارای چند وظیفه مهم هستند:

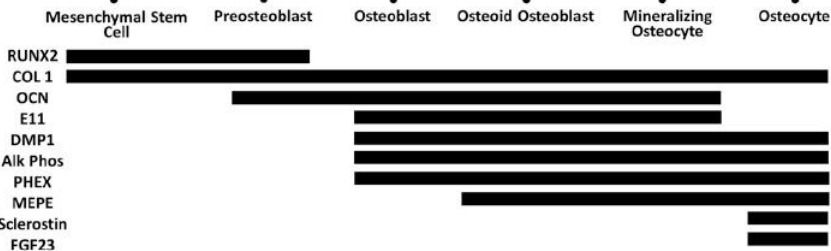
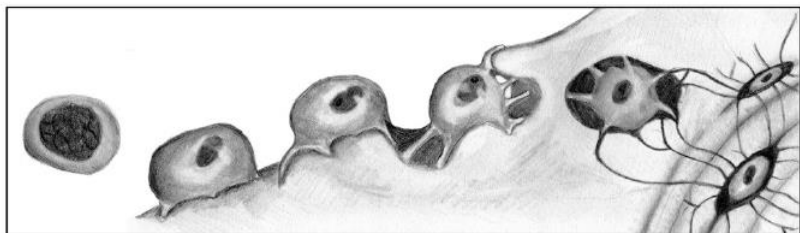
■ به صورت مجموعه ای از سلول ها، مواد حاصل از جریان استخوان خواری را به اینجا و آنجا منتقل می کنند.

■ به صورت حسگرهای مکانیکی زمینه آغاز استخوان سازی و بازسازی استخوان را فراهم می کنند.

فاکتورها و هورمون هائی می سازند که در امر متابولیسم نواحی نزدیک و دور نقش های کلیدی دارند.

بیان بعضی از این ژن ها در مراحل مختلف پیدایش و تکامل استئوسیت ها تغییر می کند. این ژن ها را می توان به چهار دسته تقسیم کرد:

- ۱- ژن های مربوط به شکل زوائد دانتریٹیک و ساختن کانالیكول ها
- ۲- ژن های مربوط به متابولیسم فسفات و کانی کردن ماتریکس
- ۳- ژن هایی که استخوان سازی را تنظیم می کنند
- ۴- ژن هایی که استخوان خواری را تنظیم می کنند.



شکل ۳ - در مسیر شکل گیری استئوسیت ها، گام به گام ژن ها متعددی روی آن ها بیان می شوند (۳).

یکی از موادی که استئوسیت ها می سازند، Sclerostin است. اسکرواستین با مهار استئوبلاست ها، استخوان سازی را کاهش می دهد؛ این اثر از مسیر اصلی راه Wnt انجام می شود (۳)، (شکل ۴).

جدول ۱ - تغییرات در مسیر تبدیل استئوبلاست به استئوسیت (۳).

توقف بیان ژن

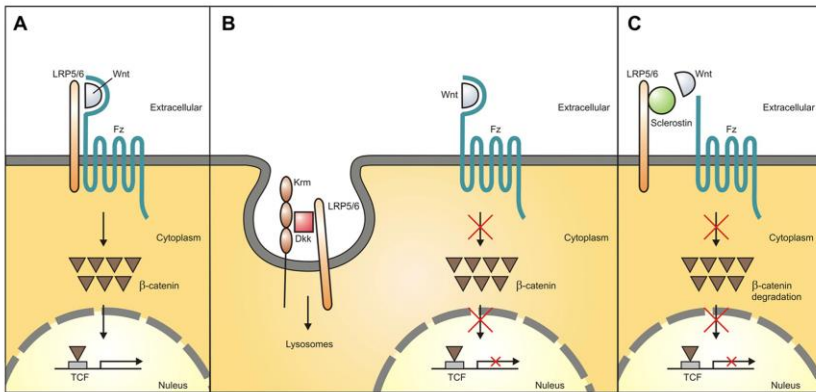
Type I collagen
Alkaline phosphatase

فعال شدن بیان ژن

DMP1 = Dentin matrix protein 1
E11/gp38/podoplanin
FGF23 = Fibroblast growth factor 23
MEPE = Matrix extracellular osphoglycoprotein
PHEX = Phosphate-regulating gene
with homologies to endopeptidases
on the X chromosome

پیدایش ژن

Induction of *SOST*, which encodes the protein, sclerostin



شکل ۴ - Wnt Pathway و اسکرواستین (۴)

استئوسیت ها عمری دراز دارند و گاه تا آخر عمر شخص، در استخوان هایش زنده می مانند. استئوسیت ها در ادامه زندگی خود سه مسیر متفاوت را طی می کنند. یا

توسط استئوکلاست ها خورده می شوند، یا خود را می خورند، یا مرگ خودخواسته (آپتوز) را انتخاب می کنند. هر یک از این مسیرها، اثرات شگفتی بر گردش مایع در شبکه لاکون - کانالیکول دارد و هر سه کار استئوسیت ها، شامل درک فشار های مکانیکی، ارسال دستورات، و رها کردن مواد محلول را دستخوش تغییر می کند (۳-۵).

استئوکلاست

استئوکلاست سلول ژان چند هسته ای است؛ وظیفه اش عبارتست از استخوان خواری. استئوبلاست ها، هم باعث ساختن استئوکلاست ها می شوند و هم آن ها را به فعالیت وامیدارند.

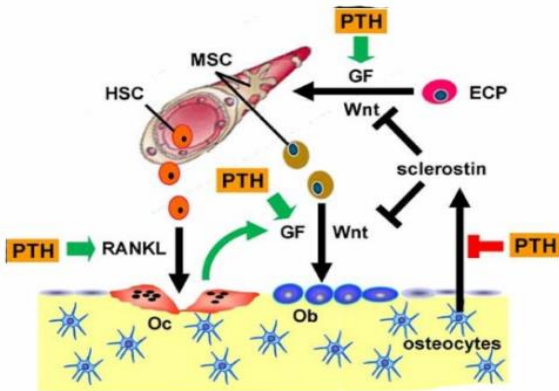
استئوبلاست ها برای کنترل ساخته شدن و فعالیت استئوکلاست ها چند ماده می سازند، از جمله:

- RANKL
- Macrophage Colony Stimulating Factor-1 (M-CSF)
- Osteoprotegerin (OPG)

RANKL هم به سطح استئوبلاست چسبیده است و هم به فضای میان بافتی ترشح می شود؛ هر دو دسته به گیرنده خود، همان RANK در سطح پیشتازهای استئوکلاست و استئوکلاست ها می چسبند (شکل ۵).

M-CSF چسبانه ای کاذب است، به RANK می چسبند و تاثیر چسبانه اصلی، همان RANKL را مهار می کند.

هورمون پاراتیروئید و $1,25(OH)_2D$ تولید RANKL را زیاد می کنند. بسیاری از سیتوکین ها، از جمله اینترلوکین ۱، ۶ و ۱۱ نیز استئوبلاست ها را وادار به تولید RANKL می کنند. TNF-alpha توانائی RANKL را در ساخته شدن استئوکلاست ها افزایش می دهد، ولی TNF-alpha با تاثیر مستقیم بر استئوکلاست ها، این جریان را مهار می کند



شکل ۵ - تاثیر استئوبلاست ها بر استئوکلاست ها (۶)

بازسازی استخوان

استخوان اسفنجی ۲۰٪ استخوان را تشکیل می دهد و در حال طبیعی ۸۰٪ تبادلات استخوان در آن اتفاق می افتد؛ استخوان کورتیکال ۸۰٪ استخوان را تشکیل میدهد و سهم آن در تبادلات استخوانی ۲۰٪ است. در استخوان کورتیکال محل اصلی بازسازی در سطح داخلی آن است و سطح خارجی آن، زیر پریوست، جایگاه ساختن استخوان تازه است. در استخوان اسفنجی، بازسازی استخوان روی تیغه های استخوانی انجام می گیرد (شکل ۶) و در استخوان سالم حدود دویست (۲۰۰) روز طول می کشد (جدول ۲). چرخه بازسازی ممکن است کوتاه و بلند شود؛ در تیروتوکسیکوز و پرکاری پاراتیروئید ممکن است تنها صد (۱۰۰) روز طول بکشد و در مواردی که تبادلات استخوان کاهش می یابد، مثلا در میکزدم و پس از درمان با بی فسفونات ها، از هزار (۱۰۰۰) روز هم تجاوز کند. بازسازی استخوان را استئوکلاست ها شروع می کنند. استخوان را می خورند و چاله ای ایجاد می کنند. عمق این چاله در جوانان حدود ۶۰ میکرومتر و در سالخورده

ها حدود ۴۰ میکرومتر است. دوره استخوان خواری به طور متوسط ۳۰ الی ۴۰ روز ادامه می یابد و در پی آن، استخوان سازی شروع می شود که دوره اش ۱۵۰ روز است. تمام سطوح استخوان اسفنجی بدن در عرض دو سال به طور کامل بازسازی می شود. (۷).

بازسازی استخوان در استخوان کورتیکال و تنه استخوان های دراز، در واحد هاورس انجام می گیرد (شکل ۷). چند استئوکلاست در کنار هم "نوک مخروط تخریب" را می سازند و به پیش می روند. در پی آن ها استئوبلاست ها سر می رسند، با ایجاد "مخروط سازندگی" آن تونل را از استخوان نوساخته پر می کنند. در استخوان کورتیکال سالم دوره بازسازی استخوان کوتاه تر از استخوان اسفنجی است و به طور متوسط حدود ۱۲۰ روز طول می کشد (۷).

جدول ۲- دوره زمانی بازسازی استخوان در بزرگسالان (۷)	
عمر واحد چند سلولی پایه (BMU)	۶ تا ۹ ماه
سرعت بازسازی	۲۵ میلی متر در شبانه روز
جایگزین حجم استخوان توسط هر BMU	۰/۰۲۵ میلی متر مکعب
عمر استئوکلاست ها	دو هفته
عمر استئوبلاست ها	۳۰ ماه
فاصله زمانی دو دوره پشت سرهم بازسازی در یک محل	دو الی پنج سال
سرعت باز سازی تمام اسکلت بدن	ده درصد در سال

در جریان بازسازی استخوان مواد مختلفی دخالت دارند. این مواد یا از خود یاخته های استخوان ساخته می شوند یا از یاخته های نواحی دیگر بدن. چند ماده تولیدی یاخته های استخوان به عنوان شاخص استخوان سازی و استخوان خواری مورد استفاده پژوهشگران و پزشکان بالینی قرار می گیرد. در جدول ۳ و ۴، مواد مهم دیده می شود. (۸)

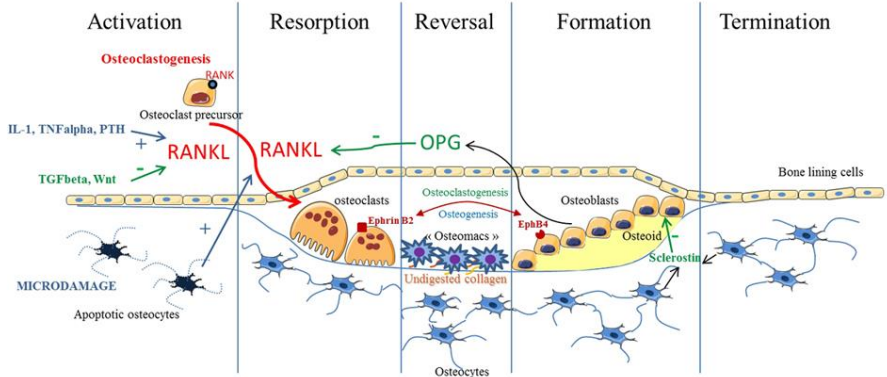
جدول ۳- مارکرهای استخوان سازی (۸)

- By-products of collagen synthesis:
Propeptides of type 1 collagen:
C-terminal: P1CP
N-terminal: P1NP
- Osteoblast enzymes:
Alkaline phosphatase (ALP)
Total
Bone-specific)
- Matrix proteins:
Osteocalcin (OC)

جدول ۴- مارکرهای استخوان خواری (۸)

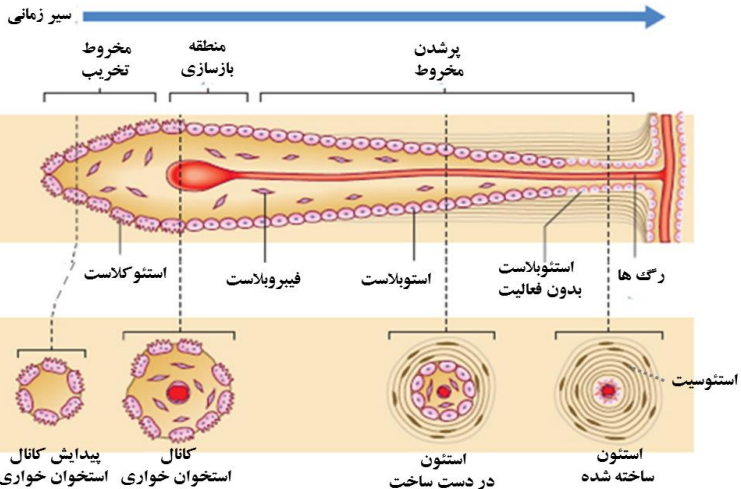
- Collagen degradation products:
- Telopeptides of type 1 collagen
C-terminal: CTX-1
CTX-matrix metalloproteinases [MMP]
N-terminal: NTX-1
 - Hydroxyproline
 - Pyridinium crosslinks
pyridinoline [PYD]
Deoxypyridinoline [DPD]
 - Noncollagenous proteins:
Bone sialoprotein
 - Osteoclastic enzymes:
Tartrate-resistant acid phosphatase
Cathepsin K
 - Osteocyte activity markers:
Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)
Osteoprotegerin (OPG)
Dickkopf-related protein 1
Sclerostin

BASIC MULTICELLULAR UNITS



شکل ۶ - چرخه بازسازی در استخوان های اسفنجی (۹).

Osteocalcin، P1NP، و BAP به عنوان شاخص استخوان سازی، و CTX، NTX و TRAP به عنوان شاخص استخوان خواری به کار می رود.



شکل ۹ - روند بازسازی در استخوان کورتیکال (۱۰)

تراکم مواد معدنی استخوان در دیابتی ها چه تغییری می کند؟

عوارض دیابت قندی فهرستی است پرشمار از درگیری تقریباً همه بافت و اعضاء بدن. از سال ها قبل متوجه خرابی وضع استخوان در دیابتی های شده بودند، و مخصوصاً به اثرات زیانبار دیابت در کودکان و نوجوانان آگاه بودند.

دیابت شیرین از همان دوران جنینی اثرات زیانبار خود را به صورت انواع مختلف تغییر شکل های استخوانی آشکار می کند. هیپوپلازی و تغییر شکل انتها ها، در رفتگی سر استخوان ران و آژنزی ساکرم و مهره های کمری در جنین مادران دیابتی، سه تا پنج بار فراوان تر است (۱۱).

دسته دوم ناهنجاری های استخوانی که در دیابتی ها دیده می شود، ناشی از تروما های مداوم مربوط به نوروپاتی دیابتی است، که به صورت استئولیز کانونی، تکه تکه شدن استخوان، اسکروز، و آرتروپاتی نوروژنیک شارکو نمایان می شود و معمولاً در استخوان های کوچک دست و پا پیدا می شود، گاهی هم زانو، اندام های فوقانی و ستون مهره ها گرفتار می شود (۱۱).

دسته سوم تغییرات اسکلت بدن در دیابتی ها عبارتند از ناهنجاری های دست، شامل سندروم کانال کارپ، اسکلروداکتیلی، استئولیز انتهای انگشتان، و کنتراکتور دوپوآترن که در دیابتی های فراوان تر است. عوارض دیررس دیابت نیز بر سلامت استخوان تاثیر بدی دارد؛ نظیر اثرات منفی استئودیسτροφی کلیوی یا مشکلات ناشی از کاهش بینائی، نوروپاتی یا بیماری عروقی مغز که احتمال سقوط و شکستگی استخوان ها را زیاد می کند (۱۱).

دیابت قندی عوارض چهارمی هم در اسکلت بدن ایجاد می کند که کمتر مورد توجه قرار گرفته است. تنها در سال های اخیر است که به اهمیت آن پی برده اند. دیابت

قندی استحکام استخوان را کم می کند؛ میزان شکستگی استخوان در دیابتی ها خیلی زیاد است (۱۲).

هنگام توجه به تاثیرات دیابت قندی بر استخوان باید به تفاوت بنیادی دیابت قندی نوع ۱ و ۲ توجه داشت.

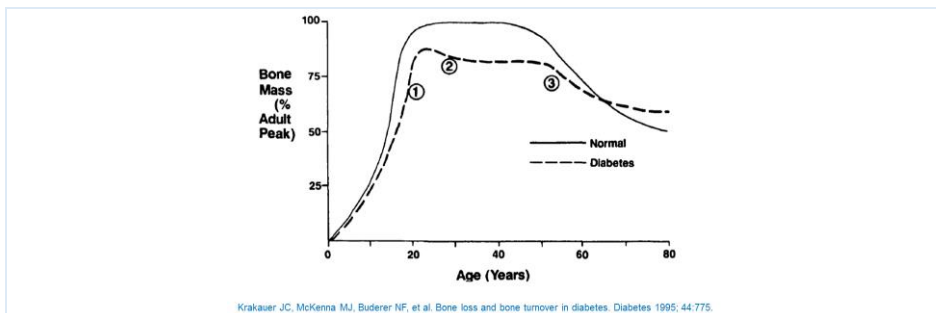
دیابت نوع ۱

در مورد مقدار تراکم مواد معدنی استخوان در دیابتی های نوع ۱، نتایج بررسی ها، با هم تفاوت دارد. در گذشته که بررسی ها با DEXA انجام شده است، نتوانسته اند استحکام استخوان را اندازه بگیرند.

در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع ۱، تراکم استخوان در ساعد و مهره های کمری کم است (۱۳ - ۱۶)، و به نظر می رسد با گذشت زمان، مقدارش ثابت می ماند (۱۴). یافته ها متنوع است؛ مثلاً گزارش کرده اند BMD در استخوان ها تراکولی کم شده است، نه در استخوان های کورتیکال (۱۷) و وقتی BMD را به وزن افراد تطبیق بدهند، کمبودی مشاهده نمی شود (۱۸). می گویند که هر مقدار کمبود در BMD، ناشی از آن است که در دوران رشد، به قدر کافی استخوان اندوستتال ساخته نمی شود...

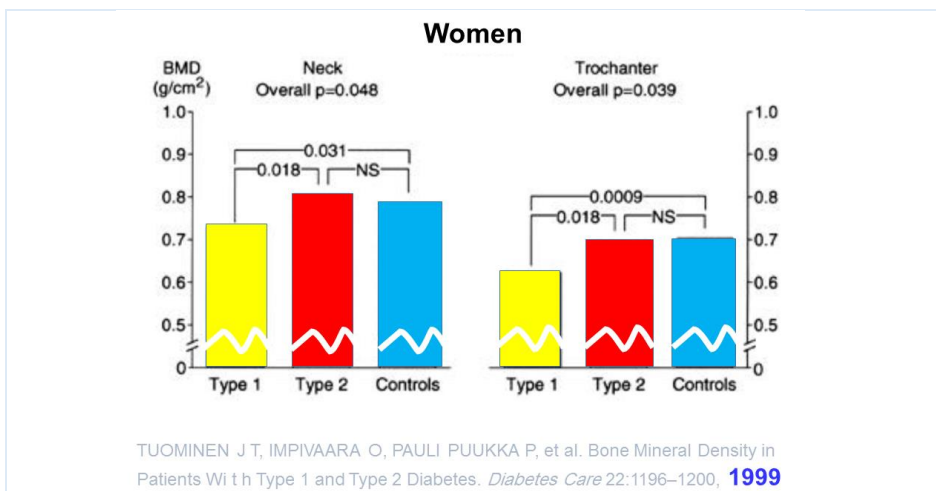
در بزرگ سالان مبتلا به دیابت نوع ۱، BMD ستون مهره های کمری، معمولاً طبیعی است (۱۹ - ۲۱). لیکن BMD ران کمتر از طبیعی است (۱۹ - ۲۵). در اکثر مطالعات، ارتباطی بین BMD و مدت دیابت یا میزان کنترل قند خون وجود نداشت (۱۴، ۱۵، ۱۸ - ۲۰، ۲۴). البته در همه مطالعات، یافته ها به این گونه نبود (۱۷، ۲۳ - ۲۵). مثلاً در یک مطالعه روی زنان پیش از یائسگی معلوم شد BMD کمر زیاد شده و BMD ران طبیعی مانده است (۲۴). در مطالعه ای دیگر BMD کمر کم بود؛ در این مطالعه نسبت بیمارانی که دچار رتینوپاتی و نوروپاتی بودند، زیاد بود، و این حاکی از آن است که بیماری میکرواسکولار می تواند بر BMD تاثیر داشته باشد (۲۳). ارتباطی بین نوروپاتی و کاهش BMD گردن ران نیز گزارش شده است (۲۹).

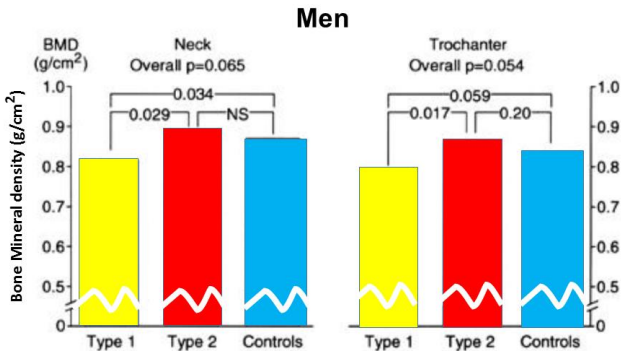
در مطالعه ای دیگر، از روی نتایجی که بدست آورده اند، فرض کرده اند که کودکان و نوجوانان دچار دیابت نوع ۱، به اوج طبیعی تراکم استخوان خود نمی رسند، لذا در تمام عمر مقدار آن همیشه کمتر است (۲۶) (شکل ۱۰).



شکل ۸ - تراکم استخوان در دیابتی های نوع ۱ و افراد بدون دیابت (۲۶)

به نظر می رسد که تراکم استخوان در دیابتی های نوع ۱ کمتر از مقدار شاهد است (شکل ۸). بررسی با ابزارهای تازه، که فراتر از مقدار تراکم استخوان، استحکام آن را نیز مشخص می کنند، معلوم شده که دیابت نوع ۱ واقعا تراکم و استحکام استخوان را خراب می کند.





TUOMINEN J T, IMPIVAARA O, PAULI PUUKKA P, et al. Bone Mineral Density in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 22:1196–1200, 1999

شکل ۹ - میانگین تراکم ماده معدنی استخوان در دیابتی های نوع ۱ (۲۷ زن و ۲۹ مرد)، دیابتی های نوع ۲ (۳۴ زن و ۳۴ مرد) و افراد بدون دیابت (۲۵۸ زن و ۲۴۰ مرد) با تطبیق سن و شاخص وزن بدن (۲۶)

مکانیسم آسیب های استخوان در دیابت نوع ۱

می دانیم دیابت شیرین نوع ۱، بیماری خودایمنی است که سلول های بتای انسولین ساز را نابود می کند و فرد دچار کمبود مطلق انسولین می شود. انسولین با افزایش فعالیت RUNX2، تعداد استئوبلاست ها را زیاد می کند. سنتز کلاژن را افزایش می دهد و مصرف کلوکز را بیشتر می کند (۲۷). دو نمونه جانوری برای دیابت شیرین نوع ۱ در اختیار ماست: یکی ایجاد دیابت در موش ها با تجویز استرپتوزوتوسین و دیگری بیماری ژنتیکی به نام (NOD= Nonobese Diabetes) در موش ها. در هر دو مورد کمبود انسولین با کاهش تبدلات استخوان، کاهش تراکم مواد معدنی استخوان های تیغه ای و کورتیکال، و کاهش استحکام استخوان همراه اند (۲۸). علاوه بر آن در دیابتی های نوع ۱،

سطح IGF-1 هم که یکی از محرک های اصلی استئوبلاست ها است، کمتر از مقدار طبیعی است (۲۹، ۳۰).

در دیابتی های نوع ۱، چند عامل دیگر هم دخالت دارند:

■ در این بیماری وجود زمینه افزایش فعالیت التهابی یکی از مشخصه های اصلی آن است.

■ مبتلایان به دیابت نوع ۱، وضع تغذیه ای خوبی ندارند؛ مخصوصا کلسیم و/یا پروتئین کمتری دریافت می کنند.

■ کودکان و جوانان مبتلاء به دیابت نوع ۱، فعالیت بدنی کمتری دارند.

همه این عوامل باعث می شود که دیابتی های نوع ۱، به اوج طبیعی توده استخوانی خود نرسند (۳۱). در کودکان مبتلاء به دیابت، سطح استئوکلسین و P1NP، رابطه معکوسی با سطح HbA1c (به عنوان شاخصی از هیپرگلیسمی مزمن) دارد (۳۱). در نوجوانان مبتلاء به دیابت نوع ۱، مخصوصا در آن هایی که از روی وجود عوارض میکروواسکولار، معلوم می شود دچار نوع شدید این بیماری اند، با کمک HRpQCT متوجه شده اند که هم حجم استخوان تیغه ای و هم حجم استخوان کورتیکال کاهش یافته است (۳۲). در این بیماران متوجه شده اند که مغز استخوان از چربی انباشته شده است (۳۰). در مطالعه ای دیگر در جوانانی که دیابت نوع ۱ داشتند ولی خوب تحت کنترل بودند، بیوپسی استخوان نشان نداد که اندکس های استخوان سازی در آن ها کمتر از افراد شاهد است (۳۳). لیکن در همین بررسی معلوم شد که کراس لینک کلاژن توسط پنتوزیدین و سایر AGE ها به طور غیرانزیمی گلیوکوزیله شده بود؛ می دانیم که این امر باعث تغییر خصوصیات مواد استخوانی می شود (۳۴).

با کمبود انسولین، چه در حیوانات و چه در انسان های مبتلاء به دیابت نوع ۱، استئو- بلاست ها در ساختن استخوان ناتوان می شوند؛ در آن ها ممکن است استخوان خواری هم افزایش یابد. کمبود مشترک انسولین/IGF-1 علت اصلی به حساب می آید، که

همراه با مسمومیت با گلوکز، انباشته شدن بافت چربی در مغز استخوان، التهاب همراه با این بیماری، آدیپوکین ها و سایر دگرگونی های متابولیک دست در دست هم می دهند و تبادلات استخوان را کم می کنند (۱۱، ۳۵).

دیابت نوع ۲

در اکثر مطالعات در دیابتی های نوع ۲ متوجه شده اند که BMD در مهره های کمری (۳۶ - ۳۹)، گردن ران (۲۲، ۳۶، ۳۸ - ۴۰)، و وسط و انتهای رادیوس (۳۸)، یا طبیعی است یا زیاد شده است. هم در مردان و هم در زنان، وضع به همین گونه است (۳۶ - ۳۹). همان طور که انتظار می رود، BMD با شاخص توده یدن همبستگی دارد (۳۷). لیکن در آن دسته از مطالعات که نتایج را با BMI تطبیق دادند، افزایش BMD مستقل از چاقی بود (۳۶، ۳۸، ۳۹).

در یک مطالعه روی مردان و زنان سفید پوست و سیاه پوست سالخورده ولی پرتوان دیابتی نوع ۲، معلوم شد این افراد در مقایسه با افراد شاهد مناسب هر دسته، در ران، کل بدن، و [درحجم] مهره ها، تراکم مواد معدنی بیشتری داشتند؛ ولی حجم مهره های کمر در دیابتی ها کمتر بود، که احیاناً قدرت استخوان را کاهش می دهد (۴۱). در یک مطالعه درازمدت روی ۱۰۹ بیمار دیابتی از هر دو نوع ۱ و ۲، دو یافته مهم گزارش شد (۲۶):

----- در هر دو گروه در آغاز تراکم استخوان رادیوس کمتر از افراد سالم بود.
----- سرعت کاهش تراکم استخوان رادیوس در سیر زمان، در دیابتی های نوع ۱ شبیه افراد سالم بود، ولی در بیماران دیابتی نوع ۲ کمتر از افراد سالم بود، به نحوی که با گذشت زمان کمبود اولیه معکوس شد.

نویسندگان گزارش گفتند:

اول: علت کمبود اولیه تراکم استخوان آن است که اختلالی در حضور یا کار استئوبلاست ها وجود دارد؛

دوم: می دانیم که با گذشت عمر، تبادلات استخوانی کم می شود و همین عامل است که در دیابتی های سالخورده نوع ۲، ازدست رفتن استخوان شدت کمتری دارد. این مطالعه نقص مهمی دارد زیرا نزدیک به نیمی از بیماران دیابتی در طول مطالعه فوت شدند و تنها در نیمی دیگر که زنده مانده بودند امکان اندازه گیری BMD وجود داشت. در مطالعه ای با استفاده از HR-pQCT روی بیماران دیابتی نوع ۲، متوجه شدند کمبودی در استخوان کورتیکال وجود دارد، به نحوی که باعث پوکی آن می شود و زمینه شکنندگی آن را فراهم می کند و علت بخشی از کاهش استحکام استخوان در دیابتی های نوع ۲، همین تغییر است که با DEXA نمی توان به آن پی برد (۴۲). در مطالعه ای دیگر با استفاده از HR-pQCT، بیماران دیابتی نوع ۲ با و بدون عوارض میکروواسکولار را با افراد شاهد مقاسه کردند و متوجه شدند که تنها دردیابتی هائی که دچار عوارض میکروواسکولار بودند، کمبود استخوان کورتیکال وجود داشت (۴۳).

گروهی از دیابتی های نوع ۲ که به نظر می رسد احتمال از دست رفتن استخوان در آنان زیاد می شود، زنانی هستند که با تiazولیدین دیون ها درمان می شوند. برای روشن شدن کم و کیف این مسئله بررسی های بیشتری لازم است (۴۴، ۴۵).

مکانیسم آسیب های استخوان در دیابت نوع ۲

دیابت نوع ۲ عموماً در بزرگسالای شروع می شود. دیابتی های نوع ۲ معمولاً چاقند، دچار مقاومت به انسولین هستند و با دخالت عواملی همچون بار اضافی بر اسکلت، زیادی استروژن و انسولین خون، تراکم مواد معدنی استخوانشان طبیعی یا زیاد است. البته با گذشت زمان، کار سلول های بتا کم، و کارکنترل کردن گلوکز خون، بدتر و بدتر می شود. خطر پیدایش عوارض، از جمله خرابی استخوان افزایش می یابد (جدول ۵).

در دیابتی نوع ۲ هم، مثل دیابتی نوع ۱، سرعت تبادل استخوان ها کم است؛ هم با بررسی شاخص های استخوانی در خون و هم با بررسی با نمونه برداری از استخوان این امر ثابت شده است (۴۶). علاوه بر آن هم استخوان تیغه ای و هم استخوان کورتیکال از دست می رود و در دیابتی هائی که دچار شکستگی استخوان شده اند و عوارض میکروواسکولر دارند، پوکی استخوان کورتیکال مخصوصاً چشمگیر تر است (۴۳).

آزمایش ایجاد چاله میکروسکوپی (Microindentation testing) در تیبیای ۶۰ زن در دوره پس از یائسگی، که ۳۰ نفرشان بیش از ده سال دچار دیابت بودند، نشان داد که استحکام معدنی استخوان در زنان دیابتی کاهش یافته است (۴۷). علت این تغییرات ممکن است کاهش مقدار نوع آنزیمی کراس لینک های کلاژن، و انباشته شدن در استخوان باشد. مکانیسم بالقوه دیگر ممکن است اثرات مخربی باشد که هیپرگلیسمی طولانی و AGES، بر کار استئوبلاست ها و استئوسیت ها وارد می کند (۳۵). هم بررسی های این ویترو و هم بررسی های این ویو نشان داده است که در چنین شرایطی سطح اسکرواستین افزایش می یابد (۴۸، ۴۹).

بین تولید آدیپوسیت ها و تولید استئوبلاست ها هم تعادلی ظریف بر قرار است؛ اولی عمدتاً از راه PPAR γ و دومی عمدتاً از راه Wnt تنظیم می شود. در موش های دیابتی، در بافت استخوان مقدار PPAR γ زیاد است، استخوان سازی کم است، و تعداد آدیپوسیت ها در مغز استخوان هم زیاد است (۵۰). در زنان یائسه چاق مبتلا به دیابت، ارتباط معکوسی بین بافت چربی مغز استخوان و BMD وجود دارد (۵۱). در دیابتی ها، بالاخره اثر اینکرتینی از دست می رود. اثر اینکرتینی در اصل وابسته به دو پپتید است:

Glucosedependent Insulinotropic Polypeptide (GIP)--

GlucagonLike Peptide 1 (GLP1)--

گیرنده GLP1 روی سلول های استرومای مغز استخوان و رو استئوبلاست ها وجود دارد (۵۲). GLP1 مانع می شود که سلول های پایه مزانشیمی به آدیپوسیت تمایز پیدا

بکنند. در موش های فاقد گیرنده GLP1، توده استخوان کورتیکال کم می شود؛ علت آن یکی افزایش تعداد و فعالیت استئوکلاست هاست، و دیگری اختلال در خصوصیات مکانیکی و کیفیت مواد استخوانی است. برعکس، تجویز GLP1 باعث می شود که هم در موش های شاهد، هم در موش هائی که با دادن استرپتوزوتاسین دیابتی شده اند و هم در موش هائی که با دادن فروکتوز نسبت به انسولین مقاوم شده اند، استخوان سازی افزایش یابد و این نشان می دهد که اثرات آن وابسته به انسولین نیست. در مطالعه ای دیگر، با تجویز GLP1 به موش هائی که دچار دیابت نوع ۲ بودند، سطح اسکرواستین سرم کاهش یافت و بر سطح استئوکلستین افزوده شد (۵۳).

جدول ۵- اثرات نامطلوب دیابت نوع ۲: مکانیسم ها

عامل موثر	مکانیسم اثر	تأثیر بر استخوان
AGEs	Osteoclastogenesis and osteoblast dysfunction	Low bone quality Increased risk of fragility fracture
Insulin and IGF-1	Increases osteoblast proliferation and promotes collagen synthesis	Negative correlation with hip and vertebral fracture
PPAR γ	Differentiate MSC into adipocytes	Suppression of osteoblastogenesis
Enteric hormones (incretins)	Energy intake releases GIP and GLP-2	Low incretin levels decrease bone formation and augment resorption
Osteocalcin	Low levels in T2DM	Low levels decrease bone formation
Wnt/B-catenin pathway: sclerostin	High levels in T2D	High sclerostin levels increase bone resorption
Vitamin D3	Low levels in T2DM Reduction of 1,25(OH) $_2$ D3 receptor	Reduction of osteocalcin synthesis

آیا میزان شکستگی استخوان در دیابتی ها زیاد است؟

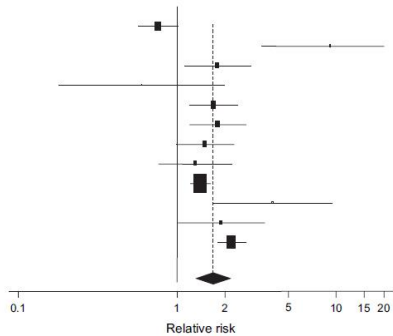
دیابت قندی و استئوپوروز هر دو بیماری شایعی هستند. دور از انتظار نیست که فردی به هر دوی این بیماری ها دچار شده باشد. در بزرگسالان این همزمانی فراوان تر است. شاید به همین خاطر بود که به خطرات استئوپوروز در دیابتی ها خوب توجه نشد. تازه در همین چند سال اخیر متوجه شده اند که دیابت قندی را هم جزئی از عوامل خطر FRAX هم به حساب بیاورند (۵۴)

در یک مطالعه در سال ۱۹۸۰ روی دیابتی ها (۴۸۶ زن و ۵۰۰ مرد) به این نتیجه رسیدند که میزان بروز شکستگی ها بین دیابتی ها و افراد غیر دیابتی تفاوتی وجود ندارد و نتیجه گرفتند که یافتن هر اندازه کاهش توده استخوان با پیچیده ترین دستگاه ها هم ، فایده به حال بیمار ندارد (۶۳) . در مطالعه ای در ۱۹۸۱ که خطر شکستگی سر ران و اثرات مفید استروژن درمانی را بررسی می کردند، متوجه شدند که در افرادی که دچار دیابت بودند، خطر شکستگی بیشتر بود (۶۵). در مطالعه ای در ۱۹۸۵ متوجه شدند که دیابتی های مبتلا به نوروپاتی بیش از افراد دیگر، دچار کاهش توده استخوانی اند، که درپاها بدتر از دست ها، و در زنان بدتر از مردان است. (۱۳).

هم در دیابتی های نوع ۱ و هم در دیابتی های نوع ۲، خطر شکستگی در کل و در سر ران زیادتر است (۴۵). در مطالعه "ابتکار سلامتی زنان" که که مطالعه ای کوهورت آینده نگر روی ۹۳۶۷۶ زن پس از یائسگی است، در زنان دچار دیابت قندی (به تعداد ۵۲۸۵ نفر) پس از هفت سال پی گیری در مقایسه با زنان بدون دیابت، خطر شکستن استخوان زیاد شده بود (خطر نسبی اصلاح شده ۱/۲۰ ۹۵٪ با CI ۱/۱۱ - ۱/۳۰) (۵۶). در چند متآنالیز، ثابت شد که بین دیابت قندی نوع ۱ و ۲ و شکستگی ها در همه نواحی ارتباط محکمی وجود دارد. احتمال شکستگی در دیابتی ها نوع یک بیش از دیابتی های نوع ۲ است (شکل ۱۰ الف و ب، ۱۱، ۱۲).

Study	RR (95% CI)
Heath et al., 1980 (15)	0.8 (0.6, 1.02)
Meyer et al., 1993 (25)	9.2 (3.4, 24.9)
Forsen et al., 1999 (14)	1.8 (1.1, 2.9)
Ivers et al., 2001 (8)	0.6 (0.2, 2.2)
Nicodemus and Folsom, 2001 (9)	1.7 (1.2, 2.4)
Schwartz et al., 2001 (12)	1.8 (1.2, 2.7)
Ottenbacher et al., 2002 (23)	1.5 (1.0, 2.3)
de Liefde et al., 2005 (29)	1.3 (0.8, 2.3)
Vestergaard et al., 2005 (20)	1.4 (1.2, 1.6)
Holmberg et al., 2006 (30)	4.0 (1.7, 9.4)
Ahmed et al., 2006 (28)	1.9 (1.02, 3.5)
Janghorbani et al., 2006 (21)	2.2 (1.8, 2.7)
All studies	1.7 (1.3, 2.2)

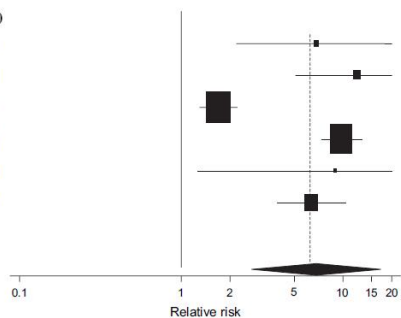
Test for heterogeneity:
 $Q = 58.1; p < 0.001$



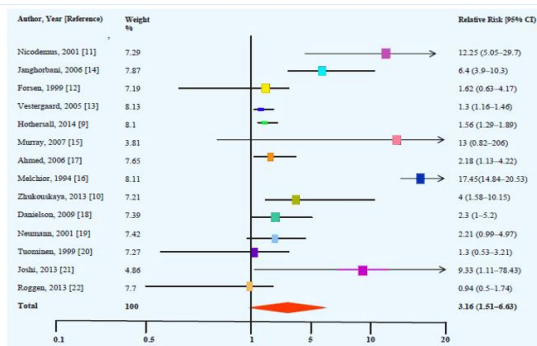
شکل ۱۰ الف - احتمالاً شکستن استخوان در دیابتی نوع ۲ (۸۳)

Study	RR (95% CI)
Forsen et al., 1999 (14)	6.9 (2.2, 21.6)
Nicodemus and Folsom, 2001 (9)	12.3 (5.1, 29.7)
Vestergaard et al., 2005 (20)	1.7 (1.3, 2.3)
Miao et al., 2005 (19)	9.8 (7.3, 12.9)
Ahmed et al., 2006 (28)	9.0 (1.3, 65.1)
Janghorbani et al., 2006 (21)	6.4 (3.9, 10.3)
All studies	6.3 (2.6, 15.1)

Test for heterogeneity:
 $Q = 80.2; p < 0.001$

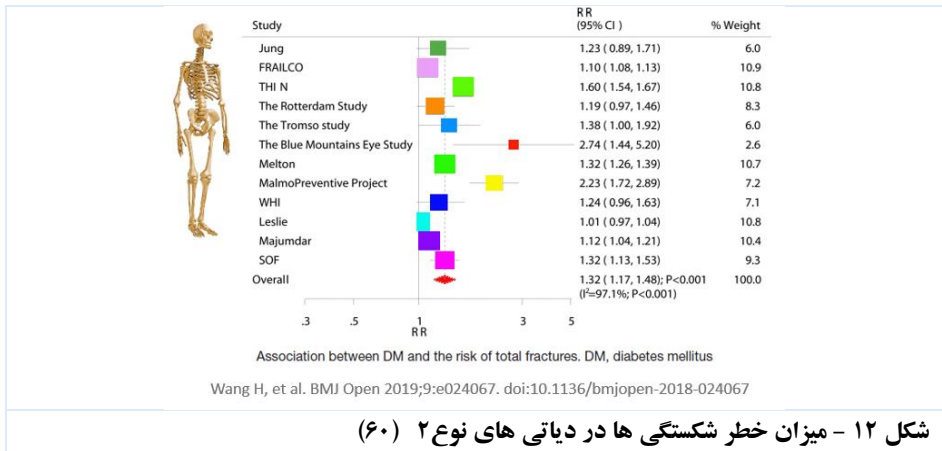


شکل ۱۰ ب - احتمالاً شکستن استخوان در دیابتی نوع ۱ (۸۳)



Shah VN, et al. *Diabet Med.* 2015;32:1134-42.

شکل ۱۱ - میزان خطر شکستگی ها در دیابتی های نوع ۱ (۵۹)



در یک مطالعه گذشته نگر در ورزشکاران دیابتی نیز افزایش میزان بروز شکستگی استخوان های پا، عمدتاً متاتارس ها را گزارش کرده اند (۷۰). شکستگی در مردان شایع تر بود و با مدت ابتلاء به دیابت ارتباط داشت. علاوه بر آن نوروپاتی دیابتی با استئوپنی در دست و پا، شکستگی متاتارس ها، و سرانجام با خطر استئوپاتی ارتباط داشت [۶۹].

مطالعه کوهورت گذشته نگر روی جمعیت شامل ۸۲۰۰۰ دیابتی بزرگسال و ۲۳۶۰۰۰ شاهد غیردیابتی ماچ شده نشان داد که امکان دارد خطر شکستن استخوان با مدت ابتلاء به دیابت و وجود عوارض دیررس دیابت رابطه داشته باشد (۸۵). خطر شکستگی های ناشی از استئوپوروز و شکستگی سر ران در بزرگسالان دچار دیابت قدیمی، زیاد بود، لیکن در دیابتی های تازه تشخیص خطر شکست استخوان ها کم بود (خطر نسبی به ترتیب برای شکستگی ناشی از استئوپوروز و شکستگی سر ران ۰/۹۱، ۹۵٪ CI ۰/۸۶ - ۰/۹۵ و ۰/۸۳، ۹۵٪ CI ۰/۷۵ - ۰/۹۲) [۷۰]. در دیابتی های اد می شود (۸۶).

خطر شکستن به درمان دیابت هم ربط دارد. در مطالعه **ADOPT** زنان دیابتی تازه تشخیص را به طور اتفاقی به دو گروه تقسیم کردند؛ به یک گروه را با روزیگلیتازون

و گروه دیگر را با متفورمین یا گلی بن کلامید درمان کردند. پس از چهار سال در کسانی که روزیگلیتازون دریافت کرده بودند، میزان شکستگی استخوان زیادتر بود [۴۴].

با توجه به یافته های مذکور، **BMD** در دیابتی های نوع ۱ کمتر و در دیابتی های نوع ۲، طبیعی یا زیادتر از طبیعی است. لیکن به نظر می رسد خطر شکستن استخوان در هر دو گروه زیاد باشد و این وضع علاوه بر **BMD**، به عوامل دیگری از جمله به مدت ابتلاء به دیابت، عوارض دیابت، کیفیت استخوان، درمان و خطر سقوط ربط دارد.

ارزیابی بالینی

ابزارهای ارزیابی خطر شکستن استخوان در دیابتی ها، همانی است که در افراد بدون دیابت استفاده می شود، و شامل تعیین **BMD** و یافتن عوامل بالینی خطر شکستگی استخوان است. برای این کار می توان از برنامه های تعیین خطر شکستگی، مثل **FRAX** کمک گرفت؛ با اینکار می توان تعیین کرد که مثلاً در فلان مدت میزان خطر شکستن این یا آن استخوان چقدر است. در دیابتی های نوع یک، کارائی آن ها شبیه بیماران غیر دیابتی است (۱۱). ولی در دیابتی های نوع ۲، داستان فرق می کند. اول آن که در بیماران دیابتی نوع ۲، تراکم استخوان ۵ الی ۱۰ درصد بیش از افراد بدون دیابتی است (۵۷) و (۵۹) و هم که هنوز برای بیماران دیابتی نوع ۲ همساز نشده است، خطر شکستن استخوان ها ۳۰ الی ۵۰ درصد کمتر تخمین می زند (۸۶، ۸۷). میزان بروز ده ساله شکستگی در خارج ستون مهره ها (مخصوصاً در سر ران)، در **T-Score** -۲ معادل **T-Score** -۲/۵ غیر دیابتی هاست (۸۶). بدین ترتیب می توان گفت که با **T-Score** تراکم استخوان معین یا با درجه **FRAX** معین، احتمال شکستن استخوان در دیابتی های سالخورده بیشتر از سالخورده های بدون دیابت است (۸۷، ۸۸). در حال حاضر الگوریتم **FRAX**، دیابت را به عنوان عامل خطر منظور نکرده است. برای آن که بتوانند دیابت را به عنوان عامل خطر

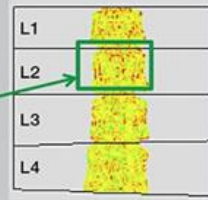
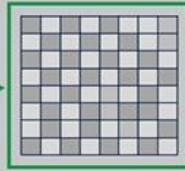
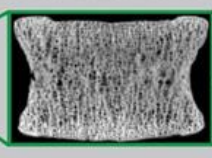
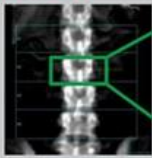
در این الگوریتم بگنجانند، باید مطالعات کوهورت جمعیتی جهانی تازه ای تدارک ببینند. اخیراً خواسته اند سطح HbA1c را به عنوان یکی از عوامل خطر در الگوریتم FRAX بگنجانند (۸۹). تا دست یافتن به تصمیمی قطعی، گفته اند که اگر نمره FRAX بیمار دیابتی کمتر از حد مجاز برای شروع درمان بود، پزشک معالج دیابت را هم به عنوان عامل خطر شکستن استخوان در مد نظر بگیرد و درمان را پیشنهاد نماید (۹۰).

با توجه به ضعف سنجش تراکم مواد معدنی استخوان در ارزیابی خطر شکستن استخوان ها در دیابتی ها، خواسته اند از امکانات تازه ای که برای بررسی ساختمان، تراکم، و استحکام استخوان فراهم شده است، استفاده کنند (شکل ۱۳، ۱۴، ۱۵).



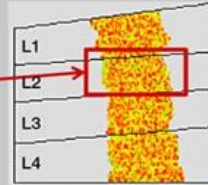
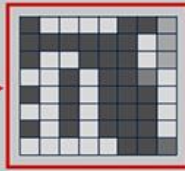
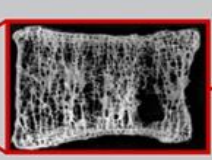
شکل ۱۳ - استفاده از همان داده های بدست آمده از DEXA، و پردازش نرم افزاری آن برای تعیین ماهیت درونی مهره ها.

Healthy Well-structured trabecular bone



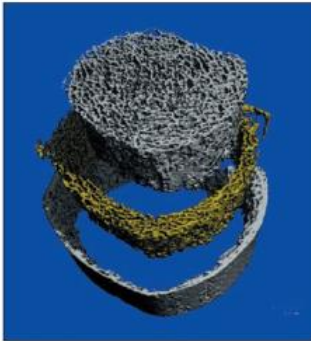
TBS = 1.360

Osteoporosis Altered trabecular bone



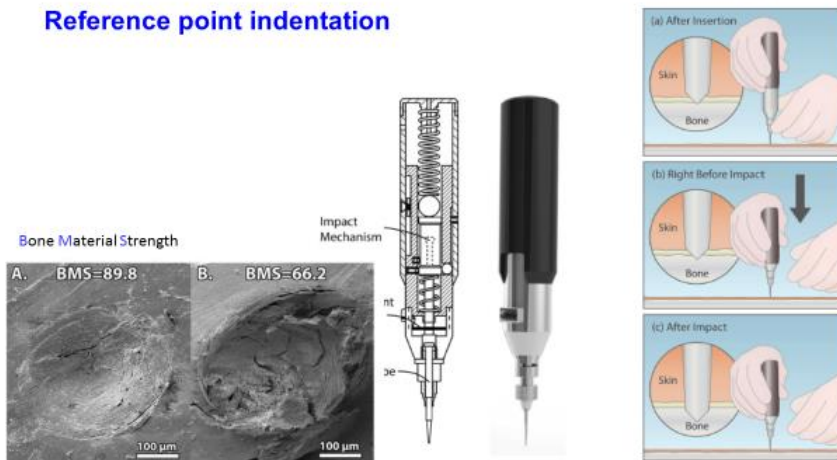
TBS = 1.102

High-resolution peripheral quantitative computed tomography HR-pQCT



شکل ۱۴- برای دست و پا، سی اسکن پرتوان و پُر دقت و پردازش نرم افزاری برای مشخص کردن لایه ها و بخش های درونی استخوان.

Reference point indentation

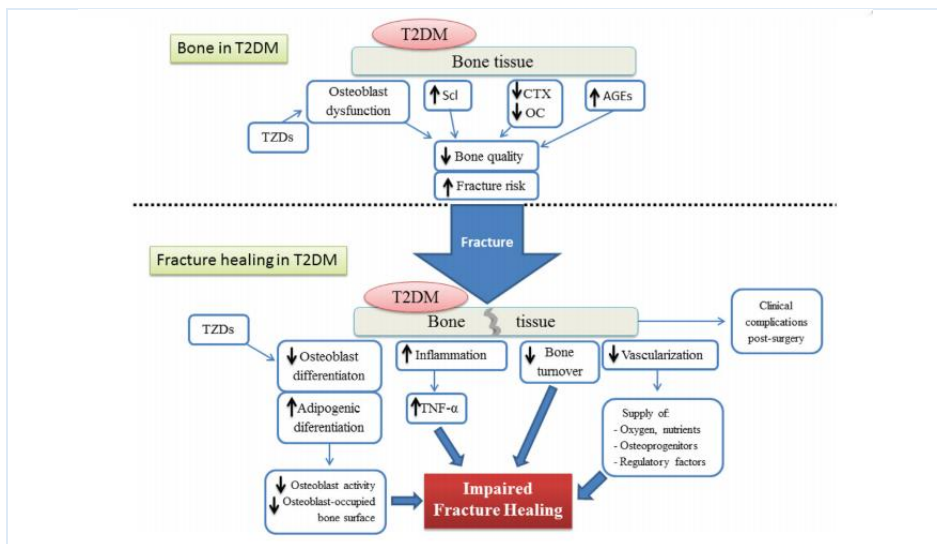


شکل ۱۵- ایجاد چاله ای میکروسکوپی در استخوان و تعیین عمق و شکل چاله تنها با سوراخی ریز در پوست، برای شناخت استحکام استخوان.

آیا ترمیم استخوان شکسته در دیابتی ها خوب انجام

نمی شود؟

گفته اند که هم در دیابتی های نوع ۱ و هم در دیابتی های نوع ۲، بهبودی شکستگی طول می کشد (۹۱، ۹۲). در استخوان شکسته در دیابتی های نوع ۲، از یک طرف استخوان سازی کم می شود و همزمان استخوان خواری افزایش می یابد. عوامل التهابی که باید یاخته های لازم برای ساختن غضروف و استخوان، و مواد ضروری برای ترمیم شکستگی را به محل بیاورند، در دیابتی ها تاثیری نامطلوب دارند. مانع ساختن به موقع یاخته ها می شوند، موادی مخالف تولید سلول های لازم می سازند، موادی مضر مثل ROS و AGE را در محل انباشته می کنند. در مجموع استخوان شکسته با تاخیر و نامطلوب جوش می خورد (شکل ۱۶)(۹۳).



شکل ۱۶- دیابت شیرین و عواملی که زمینه شکستن استخوان را هم فراهم و جوش خوردن استخوان شکسته را خراب می کنند(۹۳).

عوارض اورتوپدی در دیابتی ها

عوارض مختلف شکستگی و جراحی آن هم در دیابتی ها بیشتر از افراد

غیردیابتی است (۹۴)(جدول ۶).

جدول ۶ - عوارض شکستگی انتهای ساق در دیابتی ها			
	Diabetic	Non-Diabetic	P value
Overall Complications	71%	35%	0.011
Superficial Infection	29%	10%	<0.001
Deep Infection	43%	9%	<0.001
Overall Infection	71%	19%	<0.001
Nonunion /Delayed Union	43%	16%	0.015
Wound Complications	7%	7%	0.989

بیماری ها و سندرم های استخوانی و مفصلی متعددی در دیابتی ها شایع تر

است. هم خود آن ه و هم درمان هائی که برای آن ها تجویز می شود بر استخوان تاثیر

بدی دارد و احتمال سقوط بیماران دیابتی را بیشتر می کند(جدول ۷).

Fibroproliferative disorders of soft tissue	
	Dupuytren contracture Stenosing tenosynovitis (trigger finger) Carpal tunnel syndrome Cheiroarthropathy Frozen shoulder
Disorders of joint tissue	
	Charcot joint Gout Osteoarthritis * Rheumatoid arthritis genetic risk and type 1 diabetes*
Disorders of bone	
	Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis Osteoporosis and fractures Disordered fracture healing
* Direct association not proven.	

هیپراستوز ایدیوپاتیک منتشر

هیپراستوز ایدیوپاتیک منتشر (DISH) عارضه دژنراتیو شایعی است در چسب گاه رباط ها و تاندون ها به استخوان؛ هم استخوان های مرکزی و هم استخوان های اندام ها را فرا می گیرد (شکل ۱۷). فراوانی آن در دیابتی زیادتر است. علت آن معلوم نیست. ارتباط احتمالی آن با دیابت و چاقی و پیدایش آن در مبتلایان به آکرومگالی باعث شده که نقش انسولین، فاکتور رشد انسولین مانند (IGF)، و هورمون رشد را در ایجاد آن مورد بررسی قرار بدهند.

باعث در د پشت و کمر و خشکی ستون مهره ها می شود. احتمال شکستن مهره ها هم زیاد است. ممکن است اعصاب را تحت فشار بگذارد. چابکی بیمار در حرکات کم می شود و یکی از عواملی است که احتمال سقوط بیمار دیابتی را زیاد می کند.



شکل ۱۷ - هیپراستوز ایدیوپاتیک منتشر

تأثیر داروهای پائین آورنده گلوکز خون بر استخوان

از بین داروهای مختلف، تiazولیدین دیون ها، و مهارکننده های ترانسپورتر سدیم گلوکز ۲ بر استخوان تأثیر بدی دارند. در مورد انسولین، متفورمین، و سولفونیل اوره ها تأثیر ناخوشایند گزارش نشده است. لیکن در بیمارانی که انسولین مصرف می کنند، خطر شکستگی استخوان زیاد است: فکر نمی کنند که این زیادی خطر، مربوط به خود انسولین باشد، بلکه به این دلیل است که بیماران دیابتی تحت درمان با انسولین، معمولاً دچار عوارض مزمن دیابتند و به خاطر حملات هیپوگلیسمی مکرر، بیش از افراد دیگر سقوط می کنند (۹۵).

در مدتی که بیمار زن و مرد، تiazولیدین دیون می خورد، در تمام مدت، به سرعت استخوان سرران و مهره های کمر را از دست می دهد (۹۶)، و پس از قطع دارو، از دست دادن استخوان ادامه پیدا نمی کند و استخوان از بین رفته، دیگر جبران نمی شود، و حدود دو سال طول می کشد تا خطر شکستن استخوان به حالت اول برگردد (۹۶).

تiazولیدین دیون ها با فعال کردن PPAR γ تغییراتی در بدن ایجاد می کنند تا انسولین بهتر اثر کند، ولی همین تغییرات، اثرات بدی بر استخوان دارد

■ سلول های پایه مزانشیمی را بیشتر به آدیپوسیت تبدیل می کنند، لذا استئوبلاست کمتری ساخته می شود.

■ استئوکلاست های بیشتری می سازد؛ این کار را از دو طریق انجام می دهد. یکی ساختن استئوکلاست های بیشتر از سلول های پایه خونی، و دیگری ساختن RANKL بیشتر در سلول های مزانشیمی (۹۵)

■ تiazولیدین دیون ها از راه خاصی که وابسته به گیرنده ۴۰ همراه G Protein است، آپیتوز استئوسیت ها را زیاد می کنند (۹۷).

با توجه به داده های مذکور، توصیه می شود که از دادن تiazولیدیدین ها به دیابتی هائی که خطر شکستن استخوان در آنان زیاد است، خودداری کنید (۹۸).

در مورد ترانسپورتر سدیم- گلوکز ۲ (SGLT2)، باید اشاره کرد که در استخوان وجود ندارد، لذا نباید تاثیر مستقیمی بر استخوان داشته باشد. ولی می تواند غیر مستقیم به استخوان آسیب بزند. از راه بهم زدن هموستاز کلسیم و فسفر و ایجاد هیپرپاراتیروئیدی ثانویه، بر استخوان اثر می گذارد. وزن بدن را کم می کند و همراه با آن استخوان هم از دست می رود. حجم مایعات بیمار را کم می کند و احیانا از این را احتمال سقوط بیمار را زیاد می کند. معلوم شده که استفاده از یکی از این داروها، کاناگلیفلوزین با دو سال مصرف در مقایسه با دارونما، باعث می شود استخواندوتوتال ران از دست برود (۹۹). در مورد دو داروی دیگر این گروه، نتیجه ها مبهم است.

با توجه به داده های مذکور، توصیه می شود که از دادن SGLT2 ها به دیابتی هائی که خطر شکستن استخوان در آنان زیاد است، خودداری کنید (۹۸).

پیشگیری و درمان استئوپوروز

تاکنون تنها چند مطالعه اختصاصی در باره پیش گیری و درمان استئوپوروز در دیابتی انجام شده است. به عنوان نمونه به موارد زیر اشاره می شود:

در تجزیه و تحلیل زیرگروهی از یک مطالعه بزرگ (Fracture Intervention Trial) سه سال درمان با آلدروونات در زنان یائسه با دیابت [۲۹۷ نفر] و بدون دیابت [۶۱۶۱ نفر] تراکم استخوان به مقدار مشابه ای افزایش یافت (۱۰۰).

در تجزیه تحلیل از پیش طراحی نشده داده های "کارآزمائی رزدرونات در ژاپن" روی بیماران مبتلا به استئوپوروز [شامل ۵۳ بیمار دیابتی و ۸۳۲ بیماری بدون دیابت] معلوم شد که این دارو در سرکوب تبدلات استخوان و در افزایش تراکم مواد معدنی استخوان هم موثر بود و هم بی خطر (۱۰۱).

در مطالعه کوهورت بزرگی در دانمارک بیماران با دیابت و بدون دیابت را تحت درمان با بی فسفونات، رالوکسیفن و استرنسیوم قرار دادند. بین مردان و زنان مبتلا به دیابت نوع ۱ و نوع ۲ از نظر کاستن از شکستگی استخوان تفاوتی مشاهده نشد و از این نظر با زنان و مردان بدون دیابت هم تفاوتی وجود نداشت (۵۶). در مطالعه کوهورت تعداد افرادی که استرنسیوم دریافت کرده بودند آنقدر کم بود که قابل تجزیه تحلیل آماری نبود. به نظر نمی رسد میزان عوارض ناخواسته وخیم بی فسفونات در دیابتی ها زیادتر باشد (۱۰۰، ۱۰۱، ۵۵).

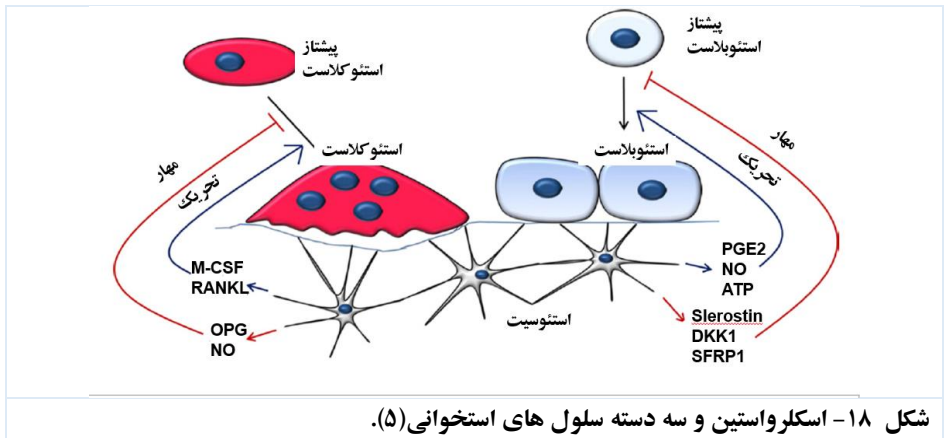
مشکل عمده استخوان در دیابتی ها آن است که تبادل استخوان کم است و این نگرانی وجود دارد که دادن داروهائی ک مهار کننده استخوان خواری اند(بی فسفونات ها)، ممکن است خطر شکستن را زیاد کند، و بهتر است از داروهائی که باعث افزایش

استخوان سازی می شوند، مثل تری پاراتاید استفاده شود. مطالعاتی که تاکنون انجام شده این نگرانی ها را تأیید نکرده است (۱۰۲).

توصیه های کلی در مورد شیوه زندگی سالم، ورزش، خوردن مکمل کلسیم و ویتامین D برای زنان یائسه و مردان دیابتی قابل اجرا است (۱۰۳، ۱۰۴). در نبود مطالعاتی که اختصاصاً استئوپوروز را در دیابتی ها مورد مطالعه قرار داده باشد، توصیه های درمانی همان است که در دستوالعمل های دیگر، مثلاً برای زنان یائسه و مردان ذکر شده است. داروهای تازه ای برای درمان استئوپوروز فراهم شده است. یکی از آن ها آنتی بادی مونوکلونال کاملاً انسانی ضد RANKL است (Denosumab) که با حذف آن از چرخه فعل و انفعالات، استئوکلاست کمتری ساخته می شود و فعالیت استئوکلاست های موجود هم کاهش می یابد و عمرشان را هم کم می کند. از این راه استخوانی را به خوبی کاهش می دهد.

داروی دیگر که هنوز برای مصارف بالینی آماده نشده است، آنتی بادی ضد اسکرواستین است، این دارو با برداشتن مهار از روی استئوبلاست ها، استخوان سازی را افزایش می دهد.

اسکرواستین گلیکوپروتئینی است که تقریباً فقط استئوسیت ها آن را می سازند. راه اصلی Wnt را مهار می کند؛ همین راه است که در حال طبیعی در تمایز یافتن استئوبلاست و استخوان سازی دارای نقش کلیدی است. در انسان هائی که دچار کمبود ارثی اسکرواستین هستند، مثل بیماری van Buchem و استئواسکلروز، توده استخوانی و استحکام استخوان زیاد است و در برابر شکستگی ها مقاومند. با بررسی همین بیماران بود که اسکرواستین را کشف کردند (شکل ۱۸).



دانشمندان به فکر ساخت آنتی بادی ضد اسکرواستین افتادند و آن را در حیوانات و انسان ها آزمایش کرده اند. این آنتی بادی هم مارکرهای استخوان سازی را زیاد می کند و هم مارکرهای استخوان خواری را کاهش می دهد. در موش های التیام شکستگی ها را هم بهتر می کند.

در دیابتی های نوع ۲، سطح اسکرواستین خون افزایش یافته است ، لذا انتظار می رود که به عنوان داروی استئوپوروز در دیابتی ها، پرفایده باشد. کارآزمایی بالینی با این نوع آنتی بادی ها در انسان انجام شده و به فاز ۳ رسیده است. (۱۰۶)

خلاصه

۱- دیابتی دچار کاهش تبدلات استخوان هستند؛ بیشتر استخوان سازی کم می شود و کمتر استخوان خواری. در این کاهش تبدلات استخوان، با احتمال زیاد چندین عامل دخالت دارد. در دیابتی های نوع ۱، کمبود سطح انسولین و کمبود سطح IGF-1 ممکن است کار استئوبلاست ها کم کند. هم در دیابتی های نوع و

دیابتی های نوع ۲، انباشته شدن **AGEs** در کلاژن [در اثر قرار گرفتن مستمر در محیطی سرشار از گلوکز] ممکن است باعث کاهش استخوان سازی شود (جدول ۱).

۲- تراکم مواد معدنی (**BMD**) با اندازه گیری با **DEXA** در دیابتی های نوع ۱، کمتر و در دیابتی های نوع ۲، یا طبیعی یا بیشتر است؛ در دیابتی های نوع ۲، استخوان کورتیکال ممکن است پوک تر شود.

۳- در هر دو گروه دیابتی، خطر شکستن استخوان زیادتر است. احتمالاً به عواملی فراتر از **BMD**، عواملی مثل مدت ابتلاء به دیابت، چگونگی کنترل قند خون، عوارض دیابت قندی، کیفیت استخوان، درمان و خطر سقوط ربط دارد [جدول ۱].

۴- در نبود مطالعاتی که اختصاصاً استئوپوروز را در دیابتی ها هدف گرفته باشد، توصیه های درمانی همان است که در دستوالعمل های دیگر، مثلاً برای زنان یائسه و مردان ذکر شده است.

REFERENCES

- 1 - Howard G A, Schiller P C . Biology of bone in Duque G and Kiel D P eds : Osteoporosis in older persons advances in pathophysiology and therapeutic approaches second edition, Springer, Switzerland;20162 - Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 726-7363 - Compton J T, Lee F Y. A Review of Osteocyte Function and the Emerging Importance of Sclerostin. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:1659-684 - Piters E. et al., *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2008; 473: 112-1165- Dallas S L, Prideaux M, Bonewald L F. The Osteocyte: An Endocrine Cell and More : *Endocr Rev.* 2013 Oct;34(5):658-90.6 - <https://webpath.med.utah.edu/TUTORIAL/OSTEO/OSTEOPOR.html>7 – Eriksen E F. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord* (2010) 11:219–227
- 8- Shetty S, Kapoor N, Bondu J D, et al. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 , 20(6): 846–8529 – Olivier Drevelle, Nathalie Faucheux. *Frontiers in Bioscience S5*, 369-395, January 1, 2013.
- 10 Standing S (ed) (2016). 41st edition. *Gray’s Anatomy* ,page 95. Elsevier Limited.
- 11 - Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, et al. Mechanisms in endocrinology: mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:R127–38.
12. Oei L, Zillikens M C, Dehghan A, et al. High Bone Mineral Density and Fracture Risk in Type 2 Diabetes as Skeletal Complications of Inadequate Glucose Control, The Rotterdam Study . *Diabetes Care* 2013 Jun; 36(6): 1619-1628.
- 13 Cundy TF, Edmonds ME, Watkins PJ. Osteopenia and metatarsal fractures in diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1985; 2:461.
- 14 -Hui SL, Epstein S, Johnston CC Jr. A prospective study of bone mass in patients with type I diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:74.
15. Weber G, Beccaria L, de'Angelis M, et al. Bone mass in young patients with type I diabetes. *Bone Miner* 1990; 8:23.
16. Parthasarathy LS, Khadilkar VV, Chiplonkar SA, et al. Bone status of Indian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Bone* 2016; 82:16.

- 17 Lettgen B, Hau_a B, Möhlmann C, et al. Bone mineral density in children and adolescents with juvenile diabetes: selective measurement of bone mineral density of trabecular and cortical bone using peripheral quantitative computed tomography. *Horm Res* 1995; 43:173.
18. Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, et al. Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescents with insulin-independent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1992; 120:541.
19. Compston JE, Smith EM, Matthews C, Schofield P. Whole body composition and regional bone mass in women with insulin-independent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:289.
20. Forst T, Pfützner A, Kann P, et al. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1995;12:874.
21. Mastrandrea LD, Wactawski-Wende J, Donahue RP, et al. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care* 2008; 31:1729.
22. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Rönnemaa T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1196.
23. Kayath MJ, Dib SA, Vieira JG. Prevalence and magnitude of osteopenia associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1994; 8:97.
- 24- Gallacher S J, Fenner J A, Fisher BM, et al. An evaluation of bone density and turnover in premenopausal women with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993; 10:129
- 25- Olmos JM1, Pérez-Castrillón JL, García MT, et al. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type 1 diabetes mellitus. Bone Miner. 1994 Jul;26(1):1-8.
- 26- Krakauer JC1, McKenna MJ, Buderer NF, et al. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes.* 1995 Jul;44(7):775-82.
27. Napoli N, Strollo R, Paladini A, et al. The alliance of mesenchymal stem cells, bone, and diabetes. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:690783.
28. Botolin S, McCabe LR. Bone loss and increased bone adiposity in spontaneous and pharmacologically induced diabetic mice. *Endocrinology.* 2007;148:198–205.

29. Sorensen JS, Birkebaek NH, Bjerre M, et al. Residual betacell function and the insulinlike growth factor system in Danish children and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1053–61.
30. Abdalrahaman N, McComb C, Foster JE, et al. Deficits in trabecular bone microarchitecture in young women with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1386–93.
31. Maggio AB, Ferrari S, Kraenzlin M, et al. Decreased bone turnover in children and adolescents with well controlled type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:697–707.
32. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HRpQCT in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res.* 2015;30:2188–99.
33. Armas LA, Akhter MP, Drincic A, et al. Trabecular bone histomorphometry in humans with type 1 diabetes mellitus. *Bone.* 2012;50:91–6.
34. Farlay D, Armas LA, Gineyts E, et al. Nonenzymatic glycation and degree of mineralization are higher in bone from fractured patients with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res.* 2016;31:190–5.
35. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):208–19.
36. Rishaug U, Birkeland KI, Falch JA, Vaaler S. Bone mass in noninsulin- dependent diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:257.
37. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, et al. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with noninsulin- dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993; 14:29.
38. Barrett-Connor E, Holbrook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1992; 268:3333.
39. van Daele PL, Stolk RP, Burger H, et al. Bone density in non-insulin dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 1995; 122:409.
40. Melton LJ 3rd, Riggs BL, Leibson CL, et al. A bone structural basis for fracture risk in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4804.

41. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1084.
42. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5045.
43. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:115–24.
44. Viberti G, Kahn S E, MB, Greene D A, et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT), *Diabetes Care* 2002 Oct; 25(10): 1737-1743.
45. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005;48:1292–9.
46. Manavalan JS, Cremers S, Dempster DW, et al. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3240–50.
47. Farr JN, Drake MT, Amin S, et al. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res*. 2014;29:787–95.
48. Tanaka K, Yamaguchi T, Kanazawa I, et al. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocytelike MLOY4A2 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;461:193–9.
49. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type2 diabetes. *Bone*.2013;56:355–62.
50. Botolin S, Faugere MC, Malluche H, et al. Increased bone adiposity and eroxisomal proliferator activated receptorgamma2 expression in type I diabetic mice. *Endocrinology*. 2005;146:3622–31.
51. Baum T, Yap SP, Karampinos DC, et al. Does vertebral bone marrow fat content correlate with abdominal adipose tissue, lumbar spine bone mineral density, and

blood biomarkers in women with type 2 diabetes mellitus? *J Magn Reson Imaging*. 2012;35:117–24.

52. Sanz C, Vazquez P, Blazquez C, et al. Signaling and biological effects of glucagonlike peptide 1 on the differentiation of mesenchymal stem cells from human bone marrow. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298:E634–43.

53. Kim JY, Lee SK, Jo KJ, et al. Exendin4 increases bone mineral density in type 2 diabetic OLETF rats potentially through the downregulation of SOST/sclerostin in osteocytes. *Life Sci*. 2013;92:533–40.

54 - Valentini A, Cianfarani MA, De Meo L, et al. FRAX tool in type 2 diabetic subjects: the use of HbA1c in estimating fracture risk. *Acta Diabetol*. 2018 Oct;55(10):1043-1050

55. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* 2011; 88:209.

56. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3404–10.

57 - Bilezikian, J P. (Editor), *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 2019, Ninth Hoboken, NJ :WileyBlackwell

58 . Weber DR, Haynes K, Leonard MB, et al. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a populationbased cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care*. 2015;38:1913–20.

59. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: metaanalysis and review of the literature. *Diabet Med*. 2015;32:1134–42.

60-Wang H, et al. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e024067.

61. Forsen L, Meyer HE, et al. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia*. 1999;42:920–5.

62. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia*. 2014;57:2057–65.

63. Li CI, Liu CS, Lin WY, et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1338–46.
64. Heath H 3rd, Melton LJ 3rd, Chu CP. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Engl J Med* 1980; 303:567.
65. 36. Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Roth M, et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3355.
66. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, et al. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med* 1981; 95:28.
- 66b Cundy TF, Edmonds ME, Watkins PJ. Osteopenia and metatarsal fractures in diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1985; 2:461.
67. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993;137:1203.
68. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, et al. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1992; 135:477.
69. Cundy TF, Edmonds ME, Watkins PJ. Osteopenia and metatarsal fractures in diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1985; 2:461.
70. Wolf SK. Diabetes mellitus and predisposition to athletic pedal fracture. *J Foot Ankle Surg* 1998; 37:16.
71. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:32.
72. Nicodemus KK, Folsom AR, Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24:1192.
73. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, et al. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 2001;24:1198.
74. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48:1292.

75. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18:427.
76. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3404.
77. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1612.
78. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2007; 30:835.
79. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1334.
80. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 2009; 24:702.
81. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2009; 84:45.
82. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia* 2014; 57:2057.
83. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166:495.
84. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002; 25:1749.
85. Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, et al. Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. *Bone* 2007; 40:1595.
86. Li CI, Liu CS, Lin WY, et al. Glycated Hemoglobin Level and Risk of Hip Fracture in Older People with Type 2 Diabetes: A Competing Risk Analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2015; 30:1338.

87. Schwartz AV, Vittingho_ E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305:2184.
88. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012;27:301.
- 89- Valentini A, Cianfarani MA, De Meo L, et al. FRAX tool in type 2 diabetic subjects: the use of HbA1c in estimating fracture risk. *Acta Diabetol.* 2018 Oct;55(10):1043-1050.
- 90 - Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res* 2012; 27:2231.
- 91 Cozen L. Does diabetes delay fracture healing? *Clin Orthop Relat Res* 1972; 82:134.
- 92 . Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1988; :210.
93. Sundararaghavan V , Mazur M M, Evans B, et al. Diabetes and bone health: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2017, Vol. 9(3) 67–74
- 94- Gehling DJ1, Lecka-Czernik B2, Ebraheim NA. Orthopedic complications in diabetes. *Bone.* 2016 Jan;82:79-92.
95. Meier C, Schwartz AV, Egger A, LeckaCzernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone.*2016;82:93–100.
96. Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and metaanalysis. *Diabetologia.* 2015;58:2238–46.
97. Mieczkowska A, Basle MF, Chappard D, Mabileau G. Thiazolidinediones induce osteocyte apoptosis by a GPR40dependent mechanism. *J Biol Chem.* 2012;287(28):23517–26.
98. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015. *Diabetes Care.* l2015;38(suppl 1).
99. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:44–51.

100. Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC, et al. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care* 2004; 27:1547.
101. Inoue D, Muraoka R, Okazaki R, et al. Efficacy and Safety of Risedronate in Osteoporosis Subjects with Comorbid Diabetes, Hypertension, and/or Dyslipidemia: A Post Hoc Analysis of Phase III Trials Conducted in Japan. *Calcif Tissue Int* 2016; 98:114.
102. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*. 2010;142:296–308.
103. Lunt H. Women and diabetes. *Diabet Med* 1996; 13:1009.
104. R  kel A, Sheehy O, Rahme E, LeLorier J. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34:193.
105. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. . Role and mechanism of action of sclerostin in bone *Bone*. 2017 ;96:29-37
- 106- Hamann C ,Rauner M ,Hohna Y, et al. Sclerostin Antibody Treatment Improves Bone Mass, Bone Strength, and Bone Defect Regeneration in Rats With Type 2 Diabetes Mellitus.