proLékaře.cz | 2.8.2025

Patofyziológia zmien kvality kostí u obéznych diabetikov

Pathophysiology of bone quality changes in obese diabetics

Mária Fröhlich, Peter Jackuliak, Juraj Smaha, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **MUDr. Mária Fröhlich** | frohlich7@uniba.sk | www.unb.cz

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 5. 8. 2021
Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzi 23. 8. 2021

Abstrakt
Diabetes mellitus (DM) a osteoporóza sú na celom svete prevládajúce choroby spojené s významnou prevalenciou, morbiditou a mortalitou. Hlavným cieľom práce je zistiť význam asociácie medzi diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a osteoporózou, ako aj skúmať možný negatívny účinok na kostné tkanivo a zároveň popísať zmeny v mikroarchitektúre kostí. Komplikácie sprevádzajúce diabetes môžu zvyšovať riziko pádov, a tým negatívne ovplyvňovať kostné tkanivo, a samotná liečba DM antidiabetikami a inzulínom môže prispieť k zmene kostného materiálu buď priamym, alebo nepriamym mechanizmom. DM2T často sprevádza obezita, ktorá svoj negatívny účinok sprostredkuje zápalom a uvoľňovaním adipokínov. Skorá detekcia ochorenia je kľúčová v prevencii a liečbe potencionálnych komplikácií zmien kostného tkaniva. Náš článok je rozdelený do 9 oddielov, ktoré sa venujú samotným ochoreniam – diabetes mellitus a osteoporóze, ich klasifikácii, etiopatogenéze, diagnostike a liečbe, a v samostatnej časti sa snažíme zhodnotiť mechanizmus účinku DM2T na kostné tkanivo.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – kostné tkanivo – osteoblasty – osteocyty – osteoklasty – osteoporóza – AGE

Abstract
Diabetes mellitus (DM) and osteoporosis are the predominant diseases worldwide and are associated with significant prevalence, morbidity and mortality. The main goal of this work is to determine the importance of the association between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and osteoporosis, as well as to confirm the possible negative effect on bone tissue and at the same time to prove changes in bone microarchitecture. Complications associated with diabetes may increase the risk of falls and thus adversely affect bone tissue, as well as DM treatment with antidiabetics and insulin alone may contribute to the alteration of bone material by either a direct or indirect mechanism. T2DM is often accompanied by obesity, which mediates its negative effect through inflammation and the release of adipokines. Early detection of the disease is key in the prevention and treatment of potential complications of bone changes. This article is divided into 8 sections, which deal with the diseases of diabetes mellitus and osteoporosis, their classification, etiopathogenesis, diagnosis and treatment. In the next part, we tried to evaluate the mechanism of action of T2DM on bone tissue.

Keywords: bone tissue – diabetes mellitus – osteoblasts – osteocytes – osteoclasts – osteoporosis – AGE

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) patrí medzi civilizačné ochorenia a postihuje vo významnej miere veľkú časť populácie. Ochorenie DM2T je sprevádzané rôznymi komplikáciami, pričom zvýšené riziko osteoporotických zlomenín bolo až nedávno uznané za signifikantnú komplikáciu. Mechanizmy, ktoré vedú k fragilite kostí u pacientov s DM2T, sú značne rozmanité a zahŕňajú tak priame, ako aj nepriame účinky DM na kosť [1].

Obezita, najmä centrálna obezita, má dôležité dôsledky na morbiditu a zvyšuje riziko rozvoja DM2T. Asociácia medzi množstvom tukovej hmoty a zdravia kostného tka-

proLékaře.cz | 2.8.2025

niva je tiež obojsmerná [2]. Index telesnej hmotnosti (Body Mass Index – BMI) pozitívne koreluje s kostnou minerálovou hustotou (Bone Mineral Density – BMD) a negatívne s markermi kostného obratu (Bone Turnover Markers – BTM) [3]. Mechanické zaťaženie spôsobené nadmernou hmotnosťou spolu s hyperinzulinémiou majú na kvalitu kosti pozitívny vplyv. Hyperglykémia, zápal a zmena adipokínov v spojitosti s obezitou a inzulínovou rezistenciou však majú na kosť škodlivé účinky [4].

Mikroarchitektúra kostného tkaniva, konkrétnejšie trabekulárna kostná mikroarchitektúra, je jedným z hlavných determinantov pevnosti kostí. Pochopenie účinkov trabekulárnej a kortikálnej kostnej mikroarchitektúry na mechanické vlastnosti kostí je dôležité na pochopenie ich úloh pri ovplyvňovaní krehkosti kostí, najmä v prípadoch, keď je riziko zlomenín vysoké a nezávislé od zmien hustoty kostí. Parametre kostnej mikroarchitektúry možno vyhodnotiť pomocou periférnej kvantitatívnej výpočtovej tomografie s vysokým rozlíšením (High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography – HR-pQCT) [5]. Dirkes et al zistili v trabekulárnej kosti animálneho modelu DM2T nižšiu trabekulárnu frakciu kostného objemu (BV/TV), znížený trabekulárny počet, zníženú hustotu spojenia, ako aj zvýšenú trabekulárnu separáciu [6]. Nedávna štúdia ex vivo na ľudských kadaveróznych vzorkách s použitím microCT na hlavici proximálneho femuru nepreukázala žiadnu zmenu kortikálnej pórovitosti medzi pacientmi s DM2T v porovnaní s nediabetickými kontrolami [7].

Framinghamská štúdia preukázala zníženie plochy kortikálneho prierezu a zníženie kortikálnej BMD, ale vyššiu kortikálnu pórovitosť v periférnej tíbii u pacientov s DM2T s predchádzajúcou zlomeninou v porovnaní s nediabetikmi, ako aj so narastajúcou dĺžkou trvania diabetu (< 5 rokov, 6 –10 rokov a > 10 rokov). Štúdia uvádza, že neexistujú žiadne rozdiely v trabekulárnej mikroarchitektúre medzi skupinami s výnimkou zvýšenia tibiálnej Tb.N (Trabecular Number) s dĺžkou trvania diabetu [8].

Zmeny v kostnom matrixe

Kostný matrix alebo základná kostná hmota je kompozitný materiál, ktorý obsahuje minerálnu zložku, ktorá dodáva kosti tvrdosť, a organickú zložku, zloženú predovšetkým z kolagénu typu I, ktorá dodáva kosti pružnosť. Mineralizované kolagénové fibrily sa skladajú z molekúl kolagénu, ktoré sú navzájom zosieťované prostredníctvom špecifických enzýmov, ako sú lyzínhydroxyláza, ktorá katalyzuje hydroxyláciu lyzínu a lyzyloxidáza, ktorá katalyzuje zosieťovanie [9]. Tieto enzymatické sieťovania prispievajú k zlepšeniu pružnosti tkaniva. Naproti tomu neenzymatická glykácia vedúca k produkcii pokročilých glykačných konečných produktov (Advanced Glycation Endproducts – AGE) v organickom matrixe je škodlivá, pretože vedie k zhoršeniu mechanických vlastností kosti [10,11].

Zmeny buniek kostného tkaniva

V priebehu niekoľkých desaťročí výskum podporil primárnu úlohu inzulínu a inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF1) pri tvorbe kostí [12]. Expresia ich receptorov bola detekovaná v rôznych stupňoch diferenciácie osteoblastov [13,14]. Inzulín a IGF1 využívajú množstvo rovnakých bunkových proteínov na dosiahnutie rôznych bunkových výsledkov. Okrem toho sú schopné vzájomného prepojenia s dvoma hlavnými proosteogénnymi cestami, ako sú signalizácia Wnt (Wingless)/β-katenín a cesta kostného morfogenetického proteínu 2 (BMP2), ktoré nakoniec regulujú aktivitu Runx2 v osteoblastoch [15]. U pacientov s DM2T je znížená osteogenéza, zatiaľ čo adipogenéza je zvýšená, čo vedie k adipozite kostnej drene v dôsledku zvýšenej signalizácie PPARγ, ktorá je čiastočne závislá od Wnt. V súlade so suprimovanou signalizáciou Wnt in vitro sa sérové koncentrácie inhibítorov Wnt, sklerostínu a DKK1 u pacientov s DM2T zvyšujú, ako aj sérové hladiny TGFβ, ktorý bol taktiež spájaný s rozvojom diabetickej osteopatie [16] .

U pacientov s DM2T vysoké hladiny glukózy potláčajú diferenciáciu osteoblastov [17]. Koncentrácie karboxylovaného osteokalcínu v sére sú znížené a sú nepriamo spojené s glykémiou nalačno a inzulínovou rezistenciou. V kostných vzorkách od mužov a žien s DM2T bol zistený znížený objem a znížená hrúbka osteoidu, ako aj povrch osteoblastov. Okrem toho sa zistilo, že markery kostného metabolizmu, ako N-terminálny propeptid prokolagénu typu I a (P1NP) alkalická fosfatáza (ALP), sa u diabetikov s DM2T vyskytujú väčšinou nezmenené alebo znížené [18,19].

Osteocyty sa vzájomne viažu cez kanáliky a vytvárajú rozsiahlu sieť, ktorá slúži na výmenu kyslíka a živín [20]. Spojenia umožňujú medzibunkovú komunikáciu medzi navzájom susediacimi osteocytmi, ale aj medzi nimi a osteoblastmi na povrchu kosti. Zabezpečujú prenos jednotlivých chemických a mechanických signálov, a tým aj adaptáciu kostného tkaniva na vonkajšie chemické a mechanické podnety, ktoré sa týmto mechanizmom zúčastňujú na udržiavaní kostnej homeostázy [21,22]. Táto sieť je pri ochorení DM2T narušená, rovnako ako aj pri diétach s vysokým obsahom tukov. Hustota osteocytov sa postupne znižuje a v dôsledku ich zvýšenej apoptózy spôsobenej vysokými hladinami glukózy sa zvýši počet prázdnych lakún, čo následne vedie k narušenej mechanosenzorickej reakcii na oscilačné šmykové napätie [23]. Osteocyty majú dôležitú úlohu v regulácii fosfátovej homeostázy, a to expresiou rastového faktora fibroblastov-23 (FGF23). Tento faktor taktiež ovplyvňuje funkciu endotelových buniek, a tak môže byť zapojený

proLékaře.cz | 2.8.2025

do progresie aterosklerózy a považuje sa za významný prediktor rizika kardiovaskulárnych chorôb [24].

U pacientov s DM2T je zmenená aktivita **osteoklastov**, čo vedie k poruche remodelácie kostí [25]. Kultivácia buniek podobných osteoklastom, vo vysokej koncentrácii glukózy znižuje expresiu génov špecifických pre osteoklasty vrátane jadrového faktora v aktivovaných T-bunkách, cytoplazmatickej 1, kyslej fosfatázy a receptora spojeného s osteoklastmi [26]. Pri súčasnej kombinácii stavov hyperglykémie a hyperinzulinémie pri kultivácii sa znižuje diferenciácia osteoklastov a génová expresia markerových génov [27]. DM2T je asociovaný s vyšším množstvom nasýtených mastných kyselín, ktoré znižujú osteoklastogenézu, ale zlepšujú prežívanie osteoklastov, a to produkciou makrofágového zápalového proteínu 1α (Macrophage inflammatory protein – MIP1α), čo vedie následne k aktivácii NF-κB [28].

Adipozita kostnej drene a osud mezenchymálnej kmeňovej bunky

V poslednej dobe bol tuk v kostnej dreni uznaný ako endokrinný orgán [29]. Hoci je známe, že vylučovaním adiponektínu ovplyvňuje energetickú homeostázu a remodeláciu kostí, naďalej zostávajú jeho pôvod, funkcia a podrobná charakterizácia do značnej miery nepreskúmané. Štúdie u pacientov s DM2T ukazujú kontroverzné výsledky. Telá stavcov u mužov s DMT2 a postmenopauzálnych žien vykazujú vyšší obsah tukového tkaniva kostnej drene (Metabolically Active Tissue – MAT) v porovnaní s kontrolami. MAT koreluje negatívne s minerálnou denzitou kostí a pozitívne s viscerálnou adipozitou a hodnotami glykovaného hemoglobínu [30]. Ďalšie 2 štúdie s pacientmi s DM2T však nepreukázali žiadny rozdiel v MAT, v jednej bol MAT asociovaný s glykovaným hemoglobínom, v druhej bol asociovaný so zlomeninami [31,32].

Adipogenéza kostnej drene u pacientov s DM2T je dôsledkom multifaktoriálnych príčin, ako sú zmenená Wnt-signalizácia, modifikovaná expresia adipokínov, rôzne transkripčné faktory a povrchové proteíny, ako aj zvýšená glukózová a inzulínová signalizácia [33]. Vysoké koncentrácie glukózy vedú mezenchymálnu kmeňovú bunku (Mesenchymal Stem Cell – MSC) k preprogramovaniu autokrinnej Wnt-signalizácie, čo vedie k zvýšenej expresii WNT11 a aktivácii proteinkinázy C (PKC), čo vedie k zvýšenej adipogenéze [34]. Wnt5a má aj dôležitú úlohu pri rozhodovaní o osude MSC. Myši s deficitom Wnt5a exprimujú menej LRP5/6, čo vedie k zníženej signalizácii Wnt/ß-katenínu, ktorá následne znižuje osteoblastogenézu a zároveň vedie k zvýšenej adipogenéze [35]. Podobné pro-osteogénne a antiadipogénne účinky boli zistené pre Wnt ligandy Wnt6, Wnt10a a Wnt10b [36]. Blokovanie Wnt-signalizácie vedie k zvýšenej adipozite kostnej drene a k zníženiu kostnej hmoty.

AGE – konečné produkty pokročilej glykácie

Mnohé z chronických komplikácií diabetu vznikajú v dôsledku zlej glykemickej kontroly a akumulácie konečných produktov pokročilej glykácie (AGE). U zdravých jedincov aj u diabetikov vedie nadmerná koncentrácia cirkulujúcej glukózy k neenzymatickej glykácii aminokyselinových zvyškoch plazmatických bielkovín a kolagénových vlákien [37].

Nadmerný oxidačný stres a výrazný nárast reaktívnych kyslíkových produktov (Reactive Oxygen Species – ROS) môžu proteíny poškodiť a stimulovať ich modifikáciu. Zvýšená produkcia oxidovaných lipidov a glukózy, okrem poškodených proteínov, môže viesť k tvorbe AGE. AGE-produkty vznikajú neenzymatickou glykáciou, ktorá je spontánna a ireverzibilná biochemická reakcia, vyskytujúca sa medzi voľnými sacharidmi a karbonylovými zvyškami exponovaných aminokyselín na proteínoch, taktiež známa ako Maillardova reakcia. V prvom kroku reaguje redukujúci cukor s voľnou aminoskupinou za vzniku nestabilnej Schiffovej bázy, ktorá sa potom preskupí za vzniku stabilnejšieho Amadoriho produktu. Posledným krokom v tomto procese je degradácia Amadoriho produktu na stabilnú AGE [38].

Okrem neenzymatickej reakcie glukózy s makromolekulami sa AGE môžu vytvárať aj endogénne prostredníctvom polyolovej dráhy a peroxidácie lipidov. Okrem hyperglykémie a diabetu môžu produkciu AGE vyvolať aj faktory ako starnutie, zápal, zlyhanie obličiek, oxidačný stres, zvýšenie intracelulárneho a extracelulárneho stresu, konzumácia potravín s vysokým obsahom tukov (bohatých na nasýtené mastné kyseliny), tepelne ošetrených potravín bohatých na proteíny (lipidy a/alebo sacharidy), fajčenie cigariet a chronická konzumácia alkoholu [39]. Zdá sa, že rovnaké podmienky, ktoré sa zaznamenali pri zvýšení produkcie AGE/RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products), boli hlásené ako rizikové faktory pre osteoporózu a zlomeniny [40].

Nedávno sa uskutočnila štúdia, ktorá skúmala AGE v kostnom tkanive zo vzoriek z krčka stehennej kosti získaných počas chirurgického zákroku na bedrovom kĺbe. V tejto štúdii boli zaznamenané rastúce hladiny AGE v kôre, ale nie v trabekulárnej kosti pacientov s DM2T, napriek významným rozdielom v sérových hladinách pentozidínu alebo celkových AGE medzi skupinami [39]. Hoci autori v tejto štúdii uvádzajú významné korelácie medzi AGE kostí a séra. Tieto výsledky zdôrazňujú, že náhradné metódy nemusia byť dostatočné ako diagnostické nástroje na hodnotenie materiálových vlastností kostí pacientov s DM2T. Hladiny pentozidínu v moči boli však tiež spojené so zvýšenou prevalenciou zlomenín stavcov u pacientov s DM2T a nižším skóre trabekulárnych kostí, ale nie pri kontrolách, čo spolu s mikroštrukturál-

proLékaře.cz | 2.8.2025

nymi štúdiami vykazujúcimi zvýšenú pórovitosť naznačuje, že podskupina u pacientov s DM2T môže mať obzvlášť vysoké riziko zlomenín [18].

AGE sa môžu hromadiť v kosti diabetika. Vyhodnotenie výsledkov postmenopauzálnych žien s DM2T ukázalo, že nižší index sily kostného materiálu (Bone Material Strength index – BMSi) koreloval s akumuláciou AGE, meranou autofluorescenciou kože [41]. AGE taktiež interferujú s funkciami osteoblastov a osteoklastov a môžu tiež zhoršovať reakciu osteocytov [10,42,43]. AGE preto majú u pacientov s DM2T veľmi významný vplyv na vlastnosti kostného tkaniva a na remodeláciu kostí [44]. Klinické štúdie naznačujú, že AGE môžu meniť správanie kostných buniek, čo môže následne ovplyvniť aj biomechanické vlastnosti kostí. In vitro štúdie konkrétne poukazujú fakt, že AGE znižujú aktivitu osteoblastov znížením ich adhézie ku kolagénovému matrixu inhibíciou ich proliferácie a diferenciácie a znížením expresie mRNA kľúčových osteoblastických produktov [10]. Štúdie in vitro navyše preukázali, že AGE môžu ovplyvniť aj správanie osteoklastov, aj keď niektoré zistenia sú protichodné. Kým v jednej zo štúdií bola zistená významná inhibícia resorpcie v kostnom tkanive ošetrenej pentosidínom, zatiaľ čo v inej sa zistilo, že v oblastiach kostného tkaniva, ktoré obsahujú vysoké hladiny AGE, bolo čoraz viac resorpčných jamiek [43,45]. In vitro štúdie poukázali aj na to, že akumulácia produktov AGE po inkubácii vzoriek kostí s redukujúcim cukrom vedie k zvýšenému množstvu mikropoškodení v kostiach a pravdepodobne aj k spusteniu apoptózy susedných osteocytov a následne k zmene pórovitosti kostí. Jedna štúdia, ktorá skúmala vplyv glykácie na správanie osteocytov, ukázala, že inkubácia buniek podobných osteocytom s AGE viedla k zvýšenej expresii génu pre sklerostín (SOST) a zníženej expresii RANKL [46]. Účasť signálnej dráhy AGE-RAGE a ligandov RAGE (ako sú HMGB1, S100/kalgranulín proteíny a amyloidový prekurzorový proteín) na kostnej remodelácii a účinky cytokínov, ako sú TGFβ a IGF1, na funkciu osteoblastov môžu vysvetliť konečný dôsledok diabetu a diabetických komplikácií na determinantoch pevnosti kostí vrátane kostnej hmoty, zloženia, mikroštruktúry a materiálových vlastností [47].

AGE vo všeobecnosti nielenže indukujú osteoklastogenézu upreguláciou mRNA RANKL, ale ovplyvňujú aj osteoblasty, a to potlačením bunkového rastu, podporou apoptózy a potlačením diferenciácie, ktoré zhoršujú mineralizáciu. V ľudských osteoblastoch môžu zvýšiť, alebo znížiť mRNA-expresiu RAGE [40]. AGE v ľudských osteoblastoch zvyšujú expresiu mRNA RANKL a osterix (transkripčné faktory na diferenciáciu osteoblastov), ale znižujú hladiny alkalickej fosfatázy a osteokalcínu [48]. Ukázalo sa, že pentozidín nemá žiaden účinok na expresiu osteokalcínu v ľudských osteoblastoch, ovplyvňuje však ich funkciu znížením hladín alkalickej fosfatázy a kolagénu 1a [43].

Pokiaľ ide o remodeláciu kostí, zdá sa, že signálna dráha RAGE sa podieľa na regulácii vývoja a aktivity osteoklastov, ale úloha RAGE v osteoblastoch a osteocytoch je menej študovaná. Zdá sa, že RANKL stimuluje expresiu RAGE, ktorá je spojená s diferenciáciou osteoklastov, a vyradenie RAGE zoslabuje RANKL – sprostredkovanú diferenciáciu osteoklastov [49]. Čo sa týka účinkov RAGE na osteoblasty a osteocyty, uvádza sa, že strata RAGE znížila prírastok femorálnej spongióznej kosti, zmenila architektúru kosti a bola spojená so zníženou expresiou alkalickej fosfatázy, cola1, Runx2 a osterix [50].

Nemali by sme podceňovať ani úlohy iných RAGE-ligandov (iných ako AGE) v patofyziológii diabetickej osteopatie. Myeloidné bunky, osteoblasty a osteoklasty môžu vylučovať HMGB1, ktorý je ligandom pre RAGE, Toll-like-receptor (TLR) 2 a TLR4. HMGB1 funguje ako chemotaktické činidlo pre osteoblasty a osteoklasty počas kostnej remodelácie. Apoptické kostné bunky uvoľňujú HMGB1 do kostnej drene a zvyšujú hladiny RANKL, TNFα a IL6 v osteoblastoch a stromálnych bunkách. HMGB1 má taktiež dôležitú úlohu v zápalových reakciách a v procese kostnej remodelácie, a to najmä v resorpcii [51].

Diabetes, viscerálna obezita a inzulínová rezistencia súvisia s nižšími hladinami BTM (P1NP a CTX-I), ktoré sú výsledkom interakcií AGE-RAGE a zníženej novotvorby kostí pri diabete, ale sú v protiklade s faktom, že diabetes zvyšuje aktivitu osteoklastov. Posttranslačná modifikácia kolagénu je rozhodujúca pre jeho stabilitu a má dôležitú úlohu v sile kostí. Zosieťovanie kolagénu sa okrem zlepšovania kvality kostného tkaniva podieľa aj na procese remodelácie ovplyvnením diferenciácie kostných buniek a ich následného správania [52].

Reaktívne formy kyslíka (ROS – Reactive Oxygen Species)

Za zvyčajných okolností sú vnútrobunkové antioxidačné obranné mechanizmy dostatočné na potlačenie oxidačného stresu a jeho účinkov a za nepatologických podmienok je pozitívna rovnováha udržiavaná prostredníctvom niekoľkých mechanizmov [53].

Akumulácia ROS však inhibuje aktivitu osteoblastov downreguláciou osteoblastických génov ERK (extracelulárna signálne regulovaná kináza) – dependentnou cestou. Potlačením génovej expresie a osteoblastickej aktivity je prostredníctvom pomeru RANKL/OPG osteoklastická aktivita taktiež inhibovaná. Tento mechanizmus súťaží so stimuláciou osteoklastov, vyvolanou ROS. Aj keď je potrebné ďalej skúmať, či prevláda stimulácia alebo inhibícia osteoklastov, je pravdepodobné, že rozsah osteoklastickej inhibície by mohol premôcť stimuláciu, a tak brániť resorpcii kostí [54].

Tukové tkanivo a zápal

Tukové tkanivo, ktoré slúži ako zásoba prebytočnej energie, funguje aj ako endokrinný orgán prostredníctvom adipokínov, ako sú leptín a adiponektín. Adipokíny regulujú rôzne procesy v rôznych orgánoch vrátane kostí. Patologické hladiny adipokínov môžu navyše prispievať k hyperglykémii, inzulínovej rezistencii a zápalu. Abnormálna tvorba a sekrécia adipokínov sama osebe môžu priamo alebo nepriamo prispievať ku kostným komplikáciám u pacientov s DM2T. Obézni pacienti s DM2T majú zvýšenie hladín leptínu a pokles hladín adiponektínu [54].

U pacientov s DM2T sú zvýšené sérové hladiny prozápalového cytokínu interleukínu 6 (IL6) a vysoko senzitívneho C-reaktívneho proteínu (CRP), čo súvisí so zníženou koncentráciou osteokalcínu [55]. Pri nadváhe a inzulínovej rezistencii sú vysoko zvýšené aj hladiny TNFα a TGFβ, čo pri DM2T poukazuje na latentný zápal. Zvyšuje sa aj množstvo nasýtených mastných kyselín, ktoré stimuláciou ľudských osteoblastov vysoko zvyšujú expresiu IL6, IL8 a monocytového chemoatraktantového proteínu 1 (MCP1) [56].

Zápal aktivuje imunitnú odpoveď mobilizáciou makrofágov. Zvýšené množstvo tuku v tele a kostnej dreni u pacientov s DM2T priťahuje monocyty zvýšenou expresiou chemokínov, ako sú leukotrién B4, makrofágové zápalové proteíny, faktor inhibície makrofágovej migrácie (MIF) a monocytový chemotaktický proteín 3. V tukových zásobách sa diferencujú na prozápalové M1-makrofágy a ďalej exprimujú prozápalové cytokíny vedúce k akumulácii makrofágov a aktivácii zápalových reakcií. To narúša polarizáciu makrofágov, čo vedie k zníženému prechodu z prozápalových M1 na protizápalové M2-makrofágy, ktoré sú dôležité pre imunologický dohľad, remodelačné funkcie a udržiavanie citlivosti bieleho tukového tkaniva na inzulín [57].

Interleukíny

Interleukíny sa zúčastňujú rôznych fyziologických procesov vrátane imunitných odpovedí, hojenia rán, krvotvorby a remodelácie kostí. Z prozápalových cytokínov boli IL1 a IL6 spojené s regulačnými úlohami pri remodelácii kostí. IL1 účinkuje hlavne ako faktor aktivujúci osteoklasty, ktorý stimuluje aktivitu osteoklastov a osteoklastogenézu. Nie je však jasné, či IL1 vyvoláva tieto účinky priamym, alebo nepriamym mechanizmom [58]. Niektoré klinické štúdie naznačujú, že samotný IL1 nie je schopný priamo stimulovať osteoklastogenézu kvôli nedostatku signálnych dráh IL1 v osteoklastoch. IL1 stimuluje osteoklastogenézu nepriamo prostredníctvom svojich synergických účinkov na osteoklastogenézu vyvolanú RANKL prostredníctvom zvýšenej regulácie RANKL v osteoblastoch [59]. Ďalšie objavy naznačujú, že expresia RANKL indukovaná IL1 v osteoblastoch je nedostatočná na vyvolanie správnej osteoklastogenézy. Priama aktivácia RANK pomocou IL1, nezávislá od RANKL, je skôr rozhodujúca pre dosiahnutie efektívnej osteoklastogenézy. Podobne ako pri IL1, tak aj pri IL6 existujú protichodné zistenia týkajúce sa jeho účinkov na remodeláciu kostí. Niektoré nálezy naznačujú, že IL6 inhibuje osteoklastogenézu nepriamo prostredníctvom downregulácie RANKL v osteoblastoch alebo blokovaním priamej signalizácie RANK [60]. Ukázalo sa však, že IL6 väčšinou inhibuje osteoblastogenézu a stimuluje osteoklastogenézu spôsobom sprostredkovaným osteoblastmi [61].

Kvôli stimulačným účinkom oboch interleukínov na osteoklasty by zvýšenie hladín IL1 a IL6 viedlo k zvýšeniu kostnej resorpcie, ktorá by sa viac podobala chorobnému profilu osteoporózy. Preto je pravdepodobnejšie, že hladiny oboch interleukínov sú u pacientov s DM znížené. Štúdia, v ktorej boli myšacie makrofágy vystavené vysokým koncentráciám glukózy, preukázala zníženie uvoľňovania IL1 a oslabenú kostnú resorpciu [58]. Podobné pozorovania sa uskutočňovali aj pri IL6, keď hyperglykemické stavy u ľudí znižovali hladiny IL6. Tieto zistenia boli ďalej podporené dôkazmi o zvýšených hladinách IL6 v hypoglykemických podmienkach [62]. Ak vezmeme do úvahy, že IL1 aj IL6 uprednostňujú osteoklastickú aktivitu, ich znížené cirkulujúce hladiny v dôsledku hyperglykémie vedú k zhoršeniu resorpcie kostí.

Tumor nekrotizujúci faktor alfa

Tumor nekrotizujúci faktor alfa (Tumor Necrosis Factor alfa – TNFα) je zápalový cytokín produkovaný počas akútneho zápalu bunkami myeloidnej línie. Je zodpovedný za rad signalizačných mechanizmov v bunke, často podporuje nekrózu a apoptózu a podieľa sa tiež na patogenéze mnohých zápalových chorôb kostí a na vývoji a progresii DM2T [63]. Za fyziologických podmienok TNFα reguluje expresiu RANKL a faktor stimulujúci kolónie mikrofágov (M-CSF) v osteoblastoch, ako aj expresiu RANK v osteoklastoch, čím podporuje osteoklastogenézu [64]. TNFα má synergický účinok na osteoklastogenézu indukovanú RANKL prostredníctvom aktivácie TNFα receptora 1 (TNFR1) [65]. Väzba TNFα na TNFR1 a RANKL na RANK iniciuje signálnu kaskádu, ktorá aktivuje NF-κB a zvyšuje hladinu c-Fos, čo v konečnom dôsledku vedie k expresii a aktivácii nukleárneho faktora aktivovaných cytoplazmatických 1 T-buniek (NFATc1), kľúčového transkripčného faktora pre tvorbu osteoklastov. TNFα vedie v osteoblastoch k potlačeniu ich diferenciácie a pravdepodobne podporuje ich apoptózu. In vitro analýza odhalila, že TNFα downreguluje expresiu špecifických markerov pre osteoblasty vrátane ALP [66]. Účinky sú sprostredkované inhibíciou génov inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF1), RUNX2 a os-

proLékaře.cz | 2.8.2025

terix (OSX), ktoré sú dôležité pre osteoklastogenézu [54].

Nedávna štúdia preukázala, že TNFα skutočne podporuje autofágiu, ktorá pri vysokých hladinách môže viesť k apoptóze buniek, preto je vysoko pravdepodobné, že TNFα vedie k apoptóze osteoblastov [67].

TNFα má vplyv aj na osteocyty. Významne znižuje mechanicko-senzorickú aktivitu osteocytov, podporuje ich apoptózu a inhibuje produkciu oxidu dusnatého (NO). Znížený NO a apoptóza osteocytov prispievajú k zvýšeniu osteoklastogenézy a pomocou tohto mechanizmu môže TNFα nepriamo stimulovať osteoresorpciu.

Ak vezmeme do úvahy, že niekoľko faktorov, ako sú adipokíny, AGE a STAT3, významne inhibuje osteoklastickú aktivitu, stimulačné účinky TNFα sú pravdepodobne úplne potlačené. Túto teóriu podporujú nízke hladiny markerov kostnej resorpcie u pacientov s DM2T.

C-reaktívny proteín

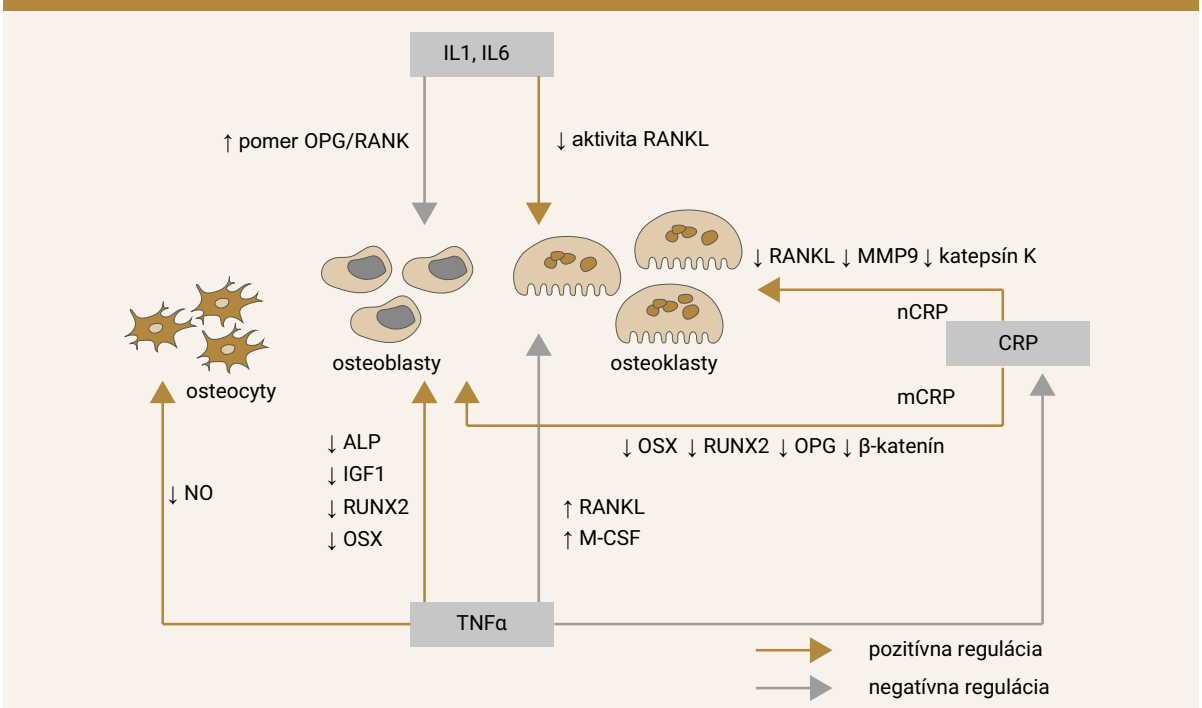
C-reaktívny proteín (CRP) je zápalový biomarker, ktorý existuje v 2 formách, v natívnej a monomérnej forme. Natívny CRP (nCRP) je pentamérny proteín, ktorý je schopný sa disociovať od svojej podjednotky a existovať v monomérnej forme (mCRP). Zápalové cytokíny, ako napríklad TNFα, stimulujú zvýšenú produkciu CRP v hepatocytoch [68]. Okrem toho môžu byť hladiny CRP zvýšené aj v spojitosti s vývojom rôznych metabolických chorôb vrátane DM2T [54].

C-reaktívny proteín sa spája aj s remodeláciou kostí a ako základná súvislosť sa uvádzajú Toll-like-receptory (TLR) [69]. Signálna dráha TLR sa skladá zo závislých (kanonických) a nezávislých (alternatívnych) dráh od myeloidného faktora 88 (MyD88). Kanonická dráha zahŕňa aktiváciu dráh fosfatidylinozitol-3-kinázy (PI3K) a mitogénmi aktivovanej proteínkinázy (MAPK), čo vedie k jadrovej translokácii NF-κB. Alternatívna cesta zahŕňa translokáciu interferón-regulačného faktora 3 (IRF3) a 7 (IRF7) [70]. Aktivácia kanonickej aj alternatívnej cesty stimuluje diferenciáciu a aktivitu osteoblastov, ako aj osteoklastogenézu sprostredkovanú osteoblastmi. Na základe týchto zistení je zrejmé, že TLR signalizácia a príslušné faktory sú dôležité pre remodeláciu kostí.

V osteoblastoch vedie mCRP k downregulácii špecifických proteínov, ako sú RUNX2, OSX a β-katenín, ktoré sú dôležité pre osteoblastickú aktivitu a osteoblastogenézu. Ďalej mCRP downreguluje aj expresiu osteoprotegerínu (OPG) [68]. V osteoklastoch vedie mCRP k upregulácii osteoklastových špecifických génov MMP9, katepsínu K a RANK, ktoré sú dôležité pre osteoklastickú aktivitu a osteoklastogenézu [69]. Naopak nCRP prejavuje opačné účinky na obe typy buniek. Kým mCRP podporuje resorpciu kostí, nCRP podporuje tvorbu kostí.

Kvôli významným účinkom CRP na remodeláciu kostí môžu mať zvýšené hladiny CRP u pacientov s DM2T dôležitú úlohu v mechanizme vzniku skeletálnych komplikácií. Aj keď nie je jasné, ktorá forma CRP je u pacien-

Schéma | Mechanizmus účinku zápalových faktorov na kostné bunky



proLékaře.cz | 2.8.2025

tov s DM2T prevyšujúca, remodelácia kostí je aj napriek tomu ohrozená. nCRP inhibuje resorpciu kostí, zatiaľ čo mCRP inhibuje ich tvorbu, v dôsledku čoho dochádza k zhoršenej remodelácii kostí. Stimulačný účinok nCRP aj mCRP na tvorbu alebo resorpciu kostí môže byť potlačený alebo aj blokovaný účinkami už spomenutých faktorov pri DM2T. Zvýšené hladiny TNFα pôsobia na zvýšenie hladín CRP, čím sa negatívne účinky CRP na kosti zosilnia [54].

Mikroangiopatia v kosti

Zdravý stav vaskularizácie je nevyhnutný na zásobenie všetkých buniek tela živinami a kyslíkom. Angiogenéza, ktorá je dôležitá aj v mikroprostredí kostí, úzko súvisí s osteogenézou [71]. V kostnej dreni diabetických myší sú znížené nielen prietok krvi a hustota kapilár, ale aj množstvo endotelových buniek. Endotely sú funkčne narušené, čo dokazuje ich znížená schopnosť migrácie a vytvárania sietí, čo vedie k zvýšenej priepustnosti ciev a mikroangiopatii [72]. Signalizácia kinázy, ktorá je asociovaná s RhoA-Rho, sa v dôsledku zníženej životaschopnosti kmeňových buniek, ich mobilizácie a zvýšeného oxidačného stresu podieľa na porušenej funkcii ciev [73]. Následkom toho majú pacienti s DM2T znížené množstvo endoteliálnych progenitorových buniek v krvi. V ľudských endotelových progenitorových bunkách sú zvýšené hladiny mikroRNA miR-155, ktoré regulujú prežitie buniek, čo vedie k ich zvýšenej apoptóze, ktorá je vyvolaná dôsledkom vysokých hladín glukózy [74].

Na mobilizáciu endotelových progenitorových buniek z kostnej drene je potrebná syntáza oxidu dusnatého (eNOS). Za diabetických podmienok syntetizujú endotelové progenitorové bunky menej oxidu dusnatého, a to v dôsledku poškodeného komplexu eNOS-kaveolín 1. Endoteliálna dysfunkcia je tiež spojená so zvýšenými hladinami Dickkopf-1 v sére a negatívne ovplyvňuje diferenciáciu osteoblastov [75].

Okrem toho sa u pacientov s DM2T mení aj expresia adipokínu. Adiponektín poskytuje ochranu endotelovým bunkám, ale jeho koncentrácie sú u diabetických pacientov znížené, čo môže prispievať k vzniku mikroangiopatie [76]. In vivo vedie znížená mobilizácia endotelových progenitorových buniek z kostnej drene k menšiemu množeniu buniek v ischemickom tkanive. Na neovaskularizácii periférnych tkanív sa preto podieľa menej endotelových progenitorových buniek (EPC), čo vedie k dysfunkcii orgánov a zhoršenému regeneračnému potenciálu, ako je napríklad aj pri hojení fraktúr u pacientov s DM2T. Uvedené nálezy naznačujú, že vaskulárna dysfunkcia má pri diabete pôvod v kostnej dreni tým, že vyčerpáva miesto pre kmeňové bunky [18].

Záver

Hlavným mechanizmom účinku DM2T na kvalitu kostí je tvorba produktov AGE neenzymatickou glykáciou. Akumulácia týchto produktov môže vyvolať zmeny prostredníctvom priamej zmeny proteínov a prostredníctvom receptorovej signalizácie. Produkty pokročilej glykácie ovplyvňujú vlastnosti kolagénu a laminínu a vedú k zvýšenej fragilite a zníženej tuhosti kostného tkaniva. Pacienti s DM2T majú v kostnom tkanive menej enzymatických zosieťovaní kolagénu, čo môže ovplyvniť pevnosť kostí aj bez zníženia kostnej denzity. Kolagén modifikovaný neenzymatickou glykáciou mení svoj nábojový profil, a ovplyvňuje tak architektúru vlákien. Takto zmenený kolagén je potom odolnejší proti degradácii proteázami, z čoho vyplývajú znížené hladiny CTX1 u diabetických pacientov aj napriek zvýšenej aktivite osteoklastov. Produkty AGE menia vlastnosti kostných buniek, napríklad vedú k zníženej aktivite osteoblastov znížením ich adhézie ku kolagénovému matrixu a inhibujú ich proliferáciu a diferenciáciu.

Tukové tkanivo kostnej drene funguje ako endokrinný orgán prostredníctvom sekrécie adipokínov a ich abnormálna sekrécia môže priamym, alebo nepriamym mechanizmom prispievať ku kostným komplikáciám u týchto pacientov. Zvýšná adipozita tela vedie k low-grade zápalu, ktorý pôsobí negatívne nielen na celé telo, ale aj na homeostázu kostí.

Zápalový biomarker CRP je pri metabolických ochoreniach zvýšený. CRP pôsobí rôznymi mechanizmami na porušenú remodeláciu kostí. Zápalové cytokíny, ako je aj TNFα stimulujú jeho zvýšenú produkciu v hepatocytoch a keďže sú ich hladiny u diabetických pacientov zvýšené, zosilňujú sa negatívne účinky na kostné tkanivo.

Uvedené zmeny v kostnom tkanive pri DM2T majú klinický význam v zmysle vyššieho rizika fraktúr u týchto pacientov, aj napriek spravidla dobrej kostnej denzite. V patofyziológii vzniku kostných zmien u pacientov s metabolickým syndrómom má ešte mnoho nezodpovedaných otázok, napriek tomu už v súčasnosti treba pri komplexnom manažmente metabolických pacientov myslieť aj na vplyv diabetu a obezity na kostný metabolizmu.

Literatúra

1. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG et al. Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102(10): 3621–3634. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017–00042>.

2. Picke A-K, Campbell G, Napoli N et al. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. Endocr Connect 2019; 8(3): R55-R70. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/EC-18–0456>.

3. Savvidis C, Tournis S, Dede AD. Obesity and bone metabolism. Hormones (Athens) 2018; 17(2): 205–217. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s42000–018–0018–4>.

proLékaře.cz | 2.8.2025

4. Shapses SA, Pop LC, Wang Y. Obesity is a concern for bone health with aging. Nutr Res 2017; 39: 1–13. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2016.12.010>.

5. Karim L, Rezaee T, Vaidya R. The Effect of Type 2 Diabetes on Bone Biomechanics. Curr Osteoporos Rep 2019; 17(5): 291–300. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11914–019–00526-w>.

6. Dirkes RK, Ortinau LC, Scott Rector R et al. Insulin-Stimulated Bone Blood Flow and Bone Biomechanical Properties Are Compromised in Obese, Type 2 Diabetic OLETF Rats. JBMR Plus 2017; 1(2): 116–126. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbm4.10007>.

7. Karim L, Moulton J, Van Vliet M et al. Bone microarchitecture, biomechanical properties, and advanced glycation end-products in the proximal femur of adults with type 2 diabetes. Bone 2018; 114: 32–39. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2018.05.030>.

8. Samelson EJ, Demissie S, Cupples LA et al. Diabetes and Deficits in Cortical Bone Density, Microarchitecture, and Bone Size: Framingham HR-pQCT Study. J Bone Miner Res 2018; 33(1): 54–62. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3240>.

9. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med 2006; 354(21): 2250–2261. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra053077>.

10. Sanguineti R, Puddu A, Mach F et al. Advanced Glycation End Products Play Adverse Proinflammatory Activities in Osteoporosis. Mediators Inflamm 2014; 2014: 975872. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/975872>.

11. Nakano M, Nakamura Y, Takako Suzuki T et al. Pentosidine and carboxymethyl-lysine associate differently with prevalent osteoporotic vertebral fracture and various bone markers. Sci Rep 2020; 10(1): 22090. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598–020–78993-w>.

12. Torres-Costoso A, Pozuelo-Carrascosa DP, Álvarez-Bueno C et al. Insulin and bone health in young adults: The mediator role of lean mass. PloS One 2017; 12(3): e0173874. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173874>.

13. Fowlkes JL, Bunn RC, Thrailkill KM. Contributions of the Insulin/Insulin-Like Growth Factor-1 Axis to Diabetic Osteopathy. J Diabetes Metab 2011; 1(3). Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2155–6156.S1–003>.

14. Palui R, Pramanik S, Mondal S et al. Critical review of bone health, fracture risk and management of bone fragility in diabetes mellitus. World J Diabetes 2021; 12(6): 706–729. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.oeg/10.4239/wjd.v12.i6.706>.

15. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. Cell 2010; 142(2): 296–308. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.003>.

16. Yousefi F, Shabaninejad Z, Vakili S et al. TGF-β and WNT signaling pathways in cardiac fibrosis: non-coding RNAs come into focus. Cell Communication and Signaling 2020; 18(1): 87. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12964–020–00555–4>.

17. Napoli N, Pannacciulli N, Vittinghoff E et al. Effect of denosumab on fasting glucose in women with diabetes or prediabetes from the FREEDOM trial. Diabetes Metab Res Rev 2018; 34(4): e2991. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2991>.

18. Picke A-K, Campbell G, Napoli N et al. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. Endocr Connect 2019; 8(3): R55-R70. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/EC-18–0456>.

19. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. Int J Endocrinol 2014; 2014: 820615. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/820615>.

20. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. Endocr Rev 2013; 34(5): 658–690. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2012–1026>.

21. Nan S, Yang J, Xie Y et al. Bone function, dysfunction and its role in diseases including critical illness. Int J Biol Sci 2019; 15(4): 776–787. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.27063>.

22. Corrado A, Cici D, Rotondo C et al. Molecular Basis of Bone Aging. Int J Mol Sci 2020; 21(10): 3679. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21103679>.

23. Villarino ME, Sánchez LM, Bozal CB et al. Influence of short-term diabetes on osteocytic lacunae of alveolar bone. A histomorphometric study. Acta Odontol Latinoam 2006; 19(1): 23–28.

24. Yeung SM, Stephan J, Bakker L et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Adverse Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes: a Bitter-Sweet Symphony. Curr Diab Rep 2020; 20(10): 50. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892–020–01335–7>.

25. Hu Z, Liang Y, Zou S et al. Osteoclasts in bone regeneration under type 2 diabetes mellitus. Acta Biomater 2019; 84: 402–413. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2018.11.052>.

26. Picke AK, Salbach-Hirsch J, Hintze V et al. Sulfated hyaluronan improves bone regeneration of diabetic rats by binding sclerostin and enhancing osteoblast function. Biomaterials 2016; 96: 11–23. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.04.013>.

27. Xu F, Ye Y-P, Dong Y-H et al. Inhibitory effects of high glucose/insulin environment on osteoclast formation and resorption in vitro. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2013; 33(2): 244–249. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11596–013–1105-z>.

28. Kim H, Oh B, Park-Min KH. Regulation of Osteoclast Differentiation and Activity by Lipid Metabolism. Cells 2021; 10(1): 89. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/cells10010089>.

29. Scheller EL, Cawthorn WP, Burr AA et al. Marrow Adipose Tissue: Trimming the Fat. Trends Endocrinol Metab 2016; 27(6): 392–403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.016>.

30. Sheu Y, Amati F, Schwartz AV et al. Vertebral bone marrow fat, bone mineral density and diabetes: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. Bone 2017; 97: 299–305. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.02.001>.

31. de Araújo IM, Salmon CE, Nahas AK et al. Marrow adipose tissue spectrum in obesity and type 2 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol 2017; 176(1): 21–30. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-16–0448>.

32. Patsch JM, Li X, Baumet T et al. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. J Bone Miner Res 2013; 28(8): 1721–1728. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1950>.

33. Piccinin MA, Khan ZA. Pathophysiological role of enhanced bone marrow adipogenesis in diabetic complications. Adipocyte 2014; 3(4): 263–272. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/adip.32215>.

34. Keats EC, Dominguez JM, Grant MB et al. Switch from canonical to noncanonical Wnt signaling mediates high glucose-induced adipogenesis. Stem Cells 2014; 32(6): 1649–1660. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/stem.1659>.

35. Okamoto M, Udagawa N, Uehara S et al. Noncanonical Wnt5a enhances Wnt/β-catenin signaling during osteoblastogenesis. Sci Rep 2014; 4: 4493. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep04493>.

36. Cawthorn WP, Adam J Bree AJ, Y Y et al. Wnt6, Wnt10a and Wnt10b inhibit adipogenesis and stimulate osteoblastogenesis through a β-catenin-dependent mechanism. Bone 2012; 50(2): 477–489. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.08.010>.

37. Singh VP, Bali A, Singh N et al. Advanced glycation end products and diabetic complications. Korean J Physiol Pharmacol 2014; 18(1): 1–14. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1>.

38. Kay AM, Simpson CL, Stewart JA. The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. J Diabetes Res 2016; 2016: 6809703. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6809703>.

39. Karim L, Bouxsein ML. Effect of type 2 diabetes-related non-enzymatic glycation on bone biomechanical properties. Bone 2016; 82: 21–27. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.07.028>.

40. Asadipooya K, Uy EM. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. J Endocr Soc 2019; 3(10): 1799–1818. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/js.2019–00160>.

41. Furst JR, Bandeira LC, Fan W-W et al. Advanced Glycation Endproducts and Bone Material Strength in Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(6): 2502–2510. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016–1437>.

proLékaře.cz | 2.8.2025

42. Notsu M, Kanazawa I, Takeno A et al. Advanced Glycation End Product 3 (AGE3) Increases Apoptosis and the Expression of Sclerostin by Stimulating TGF-β Expression and Secretion in Osteocyte-Like MLO--Y4-A2 Cells. Calcif Tissue Int 2017; 100(4): 402–411. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223–017–0243-x>.

43. Sanguineti R, Storace D, Monacelli F et al. Pentosidine effects on human osteoblasts in vitro. Ann N Y Acad Sci 2008; 1126: 166–172. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1433.044>.

44. Acevedo C, Sylvia M, Schaible E et al. Contributions of Material Properties and Structure to Increased Bone Fragility for a Given Bone Mass in the UCD-T2DM Rat Model of Type 2 Diabetes. J Bone Miner Res 2018; 33(6): 1066–1075. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3393>.

45. Dong XN, An Qin A, Xu J et al. In situ accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs) in bone matrix and its correlation with osteoclastic bone resorption. Bone 2011; 49(2): 174–183. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.009>.

46. 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 osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. Biochem Biophys Res Commun 2015; 461(2): 193–199. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.091>.

47. Litwinoff E, Del Pozo CH, Ramasamy R et al. Emerging Targets for Therapeutic Development in Diabetes and Its Complications: The RAGE Signaling Pathway. Clin Pharmacol Ther 2015; 98(2): 135–144. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.148>.

48. Franke S, Siggelkow H, Wolf G et al. Advanced glycation endproducts influence the mRNA expression of RAGE, RANKL and various osteoblastic genes in human osteoblasts. Arch Physiol Biochem 2007; 113(3): 154–161. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13813450701602523>.

49. Zhou Z, Han J-Y, Xi C-X et al. HMGB1 regulates RANKL-induced osteoclastogenesis in a manner dependent on RAGE. J Bone Miner Res 2008; 23(7): 1084–1096. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080234>.

50. Philip BK, Childress PJ, Robling AG et al. RAGE supports parathyroid hormone-induced gains in femoral trabecular bone. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010; 298(3): E714-E725. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00564.2009>.

51. 51.Bidwell JP, Yang J, Robling AG. Is HMGB1 an osteocyte alarmin? J Cell Biochem 2008; 103(6): 1671–1680. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.21572>.

52. Ida T, Kaku M, Kitami M et al. Extracellular matrix with defective collagen cross-linking affects the differentiation of bone cells. PLoS One 2018; 13(9): e0204306. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0204306>.

53. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C et al. Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J 2012; 5(1): 9–19. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>.

54. Shahen VA, Gerbaix M, Koeppenkastrop S et al. Multifactorial effects of hyperglycaemia, hyperinsulinemia and inflammation on bone remodelling in type 2 diabetes mellitus. Cytokine Growth Factor Rev 2020; 55: 109–118. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.001>.

55. Sarkar PD, Choudhury AB. Relationships between serum osteocalcin levels versus blood glucose, insulin resistance and markers of systemic inflammation in central Indian type 2 diabetic patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17(12): 1631–1635.

56. Frommer K, Andreas Schäffler A, Uwe Lange U et al. 02.03 Influence of free fatty acids on osteoblasts and osteoclasts in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2017; 76(Suppl 1): A9. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016–211050.3

57. Kraakman MJ, Murphy AJ, Jandeleit-Dahm K et al., Macrophage Polarization in Obesity and Type 2 Diabetes: Weighing Down Our Understanding of Macrophage Function? Front Immunol 2014; 5: 470. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00470>.

58. Lee YM, Fujikado N, Manaka H et al. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions. Int Immunol 2010; 22(10): 805–816. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxq431>.

59. Polzer K, Joosten L, Gasser J et al. Interleukin-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. Ann Rheum Dis 2010; 69(01): 284. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.104786>.

60. Harmer D, Falank C, Reagan MR. Interleukin-6 Interweaves the Bone Marrow Microenvironment, Bone Loss, and Multiple Myeloma. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 9:788. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00788>.

61. Kaneshiro S, Ebina K, Shi K et al. IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro. J Bone Miner Metab 2014; 32(4): 378–392. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00774–013–0514–1>.

62. 62.Spindler MP, Ho AM, Tridgell D et al. Acute hyperglycemia impairs IL-6 expression in humans. Immun Inflamm Dis 2016; 4(1): 91–97. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/iid3.97>.

63. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). Microsc Res Tech 2000; 50(3): 184–195. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/1097–0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H>.

64. Lam J, Takeshita S, Barker JE et al. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. J Clin Invest 2000; 106(12): 1481–1488. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI11176>.

65. Abu-Amer Y, Erdmann J, Alexopoulou L et al. Tumor necrosis factor receptors types 1 and 2 differentially regulate osteoclastogenesis. J Biol Chem 2000; 275(35): 27307–2710. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M003886200>.

66. Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and Paradoxical Effects of TNF-α on Bone Homeostasis. Front Immunol 2014; 5: 48. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00048>.

67. Zheng L, Wang W, Ni J et al. Role of autophagy in tumor necrosis factor--α-induced apoptosis of osteoblast cells. J Investig Med 2017; 65(6): 1014–1020. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jim-2017–000426>.

68. Jia Z.-K, Li H-Y, Liang Y-L et al. Monomeric C-Reactive Protein Binds and Neutralizes Receptor Activator of NF-κB Ligand-Induced Osteoclast Differentiation. Front Immunol 2018; 9: 234. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00234>.

69. Cho IJ, Kyoung Hee Choi KH, Chi Hyuk Oh CH et al. Effects of C-reactive protein on bone cells. Life Sci 2016; 145: 1–8. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.12.021>.

70. Alonso-Pérez A, Franco-Trepat E, Guillán-Fresco M et al. Role of Toll-Like Receptor 4 on Osteoblast Metabolism and Function. Front Physiol 2018; 9:504. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.00504>.

71. Kusumbe AP, Ramasamy SK, Adams RH. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone. Nature 2014; 507(7492): 323–328.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature13145>.

72. Oikawa A, Siragusa M, Quaini F et al. Diabetes mellitus induces bone marrow microangiopathy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30(3): 498–508. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.200154>.

73. Mangialardi G, Katare R, Oikawa A et al. Diabetes Causes Bone Marrow Endothelial Barrier Dysfunction by Activation of the RhoA–Rho-Associated Kinase Signaling Pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013; 33(3): 555–564. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300424>.

74. Spinetti G, Cordella D, Fortunato O et al. Global remodeling of the vascular stem cell niche in bone marrow of diabetic patients: implication of the microRNA-155/FOXO3a signaling pathway. Circ Res 2013; 112(3): 510–522. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.300598>.

75. Lattanzio S, Francesca Santilli F, Rossella Liani R et al. Circulating dickkopf-1 in diabetes mellitus: association with platelet activation and effects of improved metabolic control and low-dose aspirin. J Am Heart Assoc 2014; 3(4): e001000. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.114.001000>.

76. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circ Res 2005; 96(9): 939–949. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000163635.62927.34>.