Alteraciones del hueso en la Diabetes

Bernardo Hermont Loures Valle
Geriatria
Salamanca – España

Alteraciones del hueso
Introducción

Muchas preguntas siguen sin resolverse.

Compleja fisiopatologia de la Diabetes
- diversidad de sitios del esqueleto examinado
- multitud de técnicas utilizadas
- variaciones del paciente diabético

Alteraciones del hueso
Diabetes Mellitus tipo 1

Recambio óseo bajo

Original Article

Bone Formation Is Impaired in a Model of Type 1 Diabetes

Kathryn M. Thrailkill,[1] Lichu Liu,[2] Elizabeth C. Wahl,[2] Robert C. Bunn,[1] Daniel S. Perrien,[3,4] Gael E. Cockrell,[1] Robert A. Skinner,[4,5] William R. Hogue,[4,5] Adam A. Carver,[4] John L. Fowlkes,[1] James Aronson,[5] and Charles K. Lumpkin, Jr.[1]

0013-7227/03/$15.00/0
Printed in U.S.A.

Endocrinology 144(1):346–352
Copyright © 2003 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/en.2002-220072

Diabetes Interferes with the Bone Formation by Affecting the Expression of Transcription Factors that Regulate Osteoblast Differentiation

HUAFEI LU, DOUGLAS KRAUT, LOUIS C. GERSTENFELD, AND DANA T. GRAVES

Department of Periodontology and Oral Biology (H.L., D.K., D.T.G.), Boston University School of Dental Medicine, and Department of Orthopaedic Surgery (L.C.G.), Boston Medical Center, Boston, Massachusetts 02118

Alteraciones del hueso
Diabetes Mellitus tipo 1

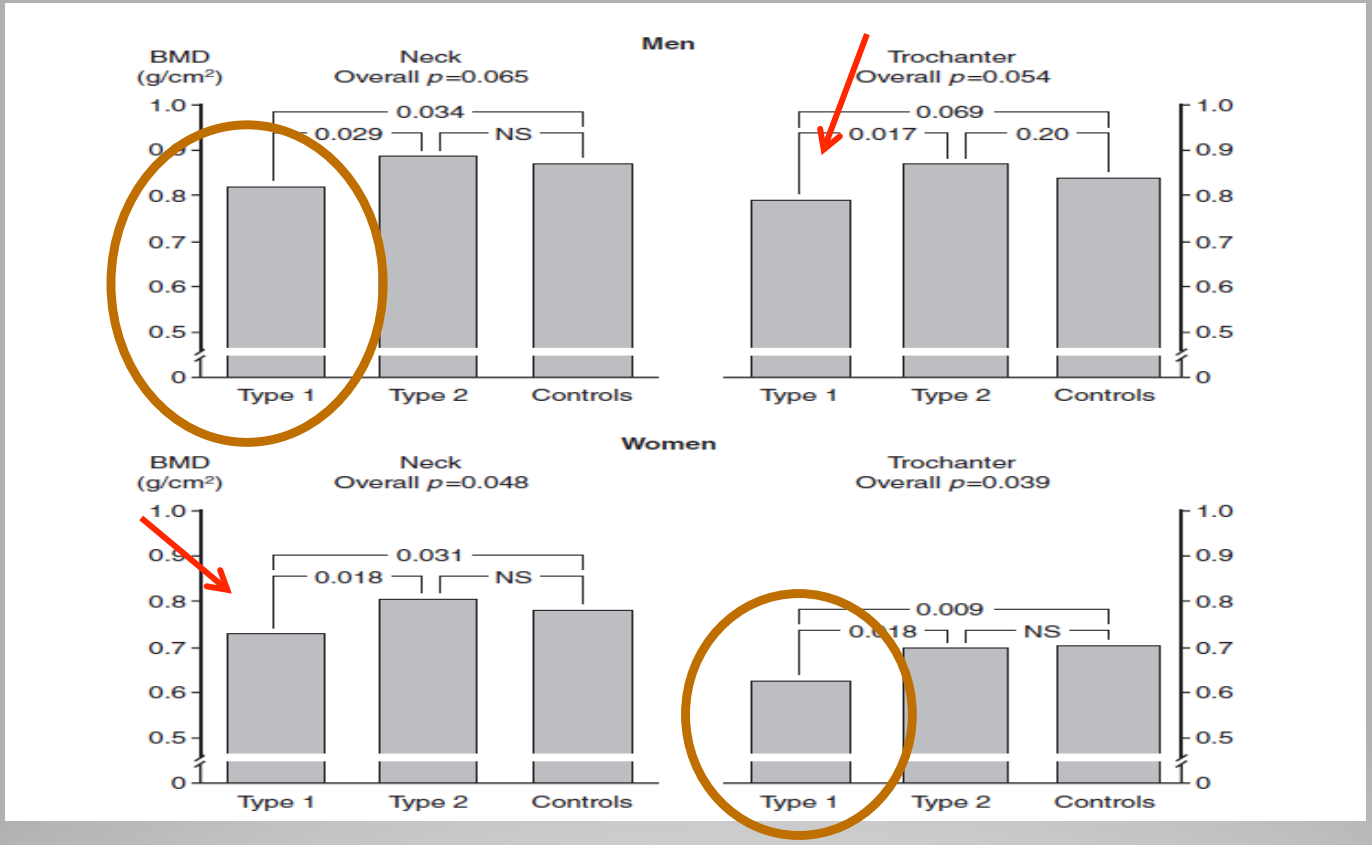
Los estudios en humanos – reportan aumento de la resorción ósea con la formación del hueso reducido o normale.

1- Alexopoulou O, Jamart J. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients. Diabetes Metab 2006;32:453-8
2- Karaguzel G, Akcurin S et al. Bone mineral density and alterations of bone metabolism in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2006;19:805-14

3- Krakauer JC, McKenna MJ . Bone loss and bone turnover in diabetes. Diabetes 1995;44:775-82

Diabetes Mellitus tipo 1

1- Densitometria ósea (BMD)



Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, et al. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care1999;22:1196-200

Alteraciones del hueso
Diabetes Mellitus tipo 2

 # Estudios histomorfométricos en animales :

- disminución de la contratación de los osteoblastos
- tasa de aposición mineral disminuyda

 # Humanos:

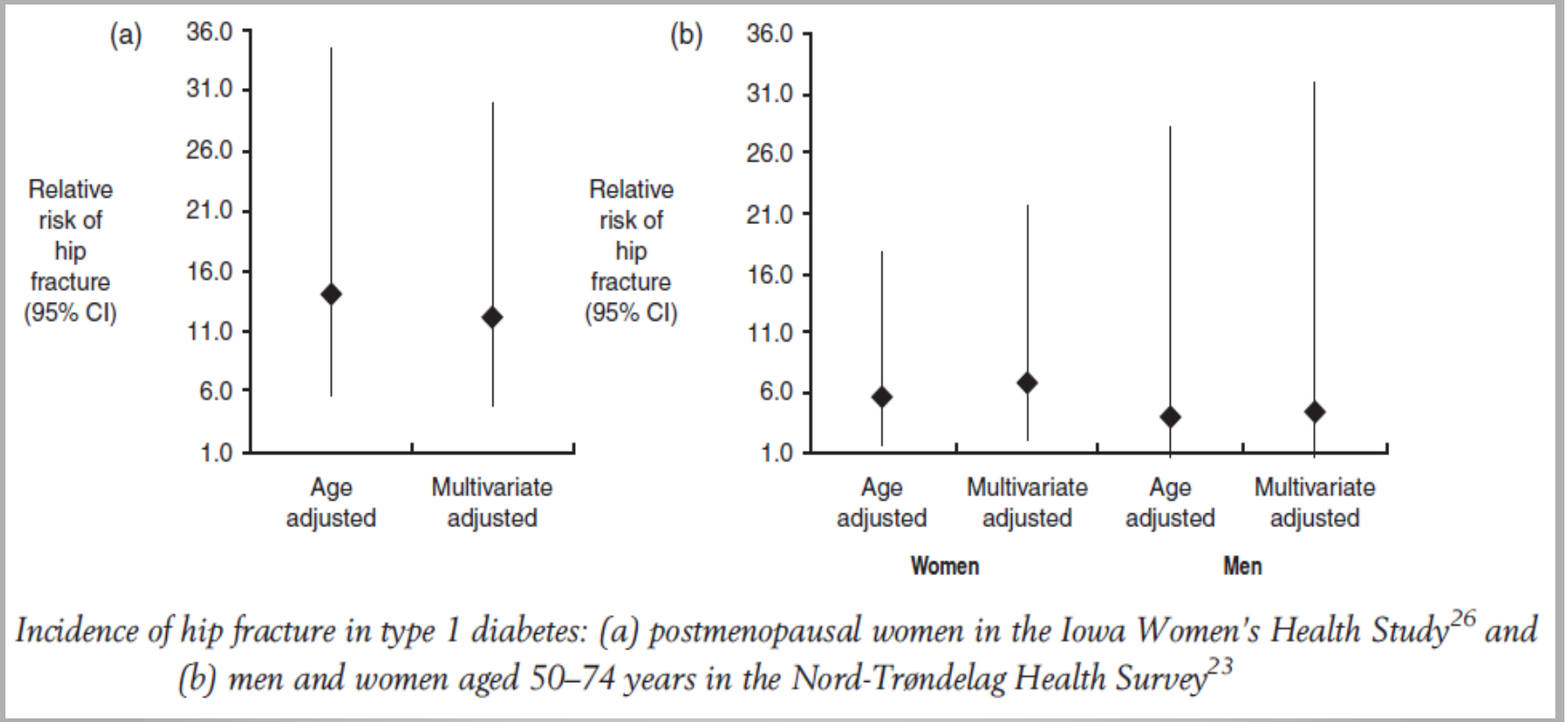
- formación y resorción ósea baja

Diabetes Mellitus tipo 2
1- Densitometria ósea

Várias fuentes muestran la BMD – aumentada, disminuyda o normale

La mayoria indican BMD normal o superior
T score 0.5
más altos que los controles

Diabetes Mellitus tipo 1
Incidencia de fractura ósea

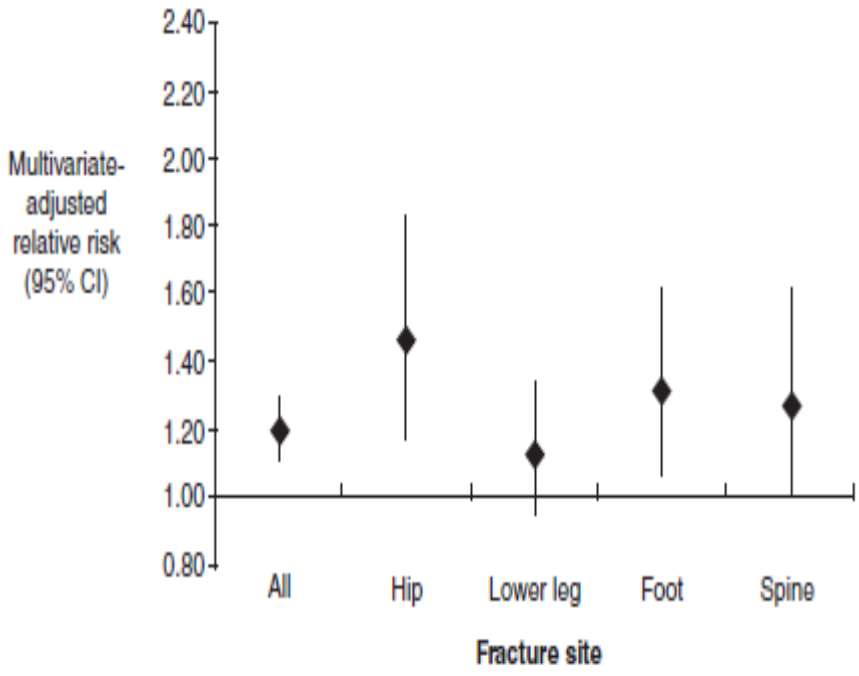


Incidence of hip fracture in type 1 diabetes: (a) postmenopausal women in the Iowa Women's Health Study[26] and (b) men and women aged 50–74 years in the Nord-Trøndelag Health Survey[23]

Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. Diabetes Care 2001;24:1192-7

Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, et al. Diabetes mellitus andthe incidence of hip fracture: results from the Nord-TrøndelagHealth Survey. Diabetologia 1999;42:920-5

Diabetes Mellitus tipo 2
Incidencia de fractura ósea



Incidence of fracture in postmenopausal women with type 2 diabetes enrolled in the Women's Health Initiative Observational Study[100]

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

Table 1. Summary of clinical studies reporting measures of fracture risk associated with type 1 and type 2 diabetes

Reference	Study design	Study duration (years)	Cohort characteristics	Patient population	Controlled variables	Non-vertebral fracture: relative risk (95% CI)	
						Men	Women
Type 1 diabetes							
Forsen *et al.*[23]	Prospective cohort	9	Self-reported type 1 or 2 DM, age ≥50	1850	Age, BMI, smoking	4.5 (0.6–31.9)	6.9 (2.2–21.6)
Nicodemus & Folsom[26]	Prospective cohort	11	Women's Health Study, age 55–69	47	Age, BMI, smoking, oestrogen use, waist:hip ratio	n/a	12.3 (5.1–29.7)
Miao *et al.*[25]	Population-based cohort	9.9 (mean)	Patients hospitalised for type 1 DM, mean age 20.7	24 605	Age, sex, calendar period	7.6 (5.9–9.6)	9.8 (7.3–12.9)
Ahmed *et al.*[31]	Population-based cohort	6	Patients with self-reported type 1 DM	81	Age, BMI, smoking, blood pressure, cholesterol	3.1 (1.3–7.4)	2.9 (0.9–8.9)
Janghorbani *et al.*[24]	Prospective cohort	26	Assessment of fracture risk factors in women	116 316	Age, BMI, CV health, cholesterol, smoking	n/a	4.7 (3.3–3.6)
Type 2 diabetes							
Forsen *et al.*[23]	Prospective cohort	9	Self-reported type 1 or 2 DM, age ≥50	1850	Age, BMI, smoking	1.2 (0.4–3.2)	1.8 (1.1–2.9)
Nicodemus and Folsom[26]	Prospective cohort	11	Women's Health Study, age 55–69	47	Age, BMI, smoking, oestrogen use, waist:hip ratio	n/a	1.7 (1.2–2.4)
Schwartz *et al.*[42]	Population-based cohort	9.4	Study of osteoporotic fractures in women with self-reported type 2 DM, age ≥65	657	Age, BMI, BMD, physical activity, alcohol use, CV health, calcium intake	n/a	1.3 (1.1–1.5)
Gerdhem *et al.*[52]	Prospective cohort	4.6	Osteoporotic fracture risk assessment in women, age 75	74	Age	n/a	0.7 (0.4–1.4)
de Liefde *et al.*[39]	Population cohort	6.8 (mean)	Patients with type 2 DM, age ≥55	792	Age, BMI, BMD, falling frequency, visual acuity, smoking, lower limb disability	1.6 (0.9–2.9)	1.3 (0.9–1.8)
Holmberg *et al.*[57]	Population cohort	17 (mean)	Self-reported type 2 DM, age 46 (mean) (all fractures recorded)	442	Age, BMI, CV health, smoking, cholesterol	2.4 (1.7–3.4)	1.9 (1.3–2.8)
Janghorbani *et al.*[24]	Prospective cohort	26	Assessment of risk factors associated with fracture in women	116 316	Age, BMI, CV health, cholesterol, smoking	n/a	1.8 (1.7–2.0)
Janghorbani *et al.*[30]	Meta-analysis	–	14 cohort studies, two case-controlled studies	836 941	Age, BMI, CV health, cholesterol, smoking	2.8 (1.2–6.6) Hip fracture only	2.1 (1.6–2.7) Hip fracture only

BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; CV, cardiovascular; DM, diabetes mellitus

Mecanismos propuestos a la mayor riesgo de fracturas
1- Los cambios en la masa ósea

Hiperglucemia

Meta-análisis entre la BMD y riesgo de fractura en la DM tipo 2

NO mostró una relación entre la Hg glucosilada y la BMD

Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes - a metaanalysis.Osteoporos Int 2007;18:427-44

Mecanismos propuestos a la mayor riesgo de fracturas
1- Los cambios en la masa ósea

Insulina y IGF-1 son anabólicos para el hueso y promoven el reclutamiento de osteoblastos.

- isto puede explicar la diferencia en la BMD entre el diabetes tipo 1 y 2

Estudios epidemiológicos en no diabéticos tienen propuestos una correlación entre los níveles de insulina endógena y BMD.

Stolk RP, van Daele PL, Pols HA, et al. Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: The Rotterdam Study. Bone 1996;18:545-9

Mecanismos propuestos a la mayor riesgo de fracturas
2- Los cambios en la calidad ósea

Modelos animales de diabetes sugieren que para un dado BMD, los huesos de los diabetes son más frágiles que los no diabéticos.

Reddy GK, Stehno-Bittel L, Hamade S, et al. The biomechanical integrity of bone in experimental diabetes. Diabetes ResClin Pract 2001;54:1-8

Mecanismos propuestos a la mayor riesgo de fracturas
2- Los cambios en la calidad ósea: a) AGEs

Acumulatión de AGEs (advanced glycation end-products) en el interior del colágeno óseo.

Formados por la hiperglucemia (glicotoxicidade) y el estrés oxidativo están elevados en los diabéticos y son responsábiles por las complicaciones microvasculares.

receptores específicos de AGE se ha detectado en las células de medula ósea – células osteoblásticas y que participan en la inhibición condrogênica y osteogênica del hueso.

In vitro y in vivo afectan la proliferatión de osteoblastos. *McCarthy AD, Uemura T, Etcheverry SB, et al. Advanced glycation endproducts interefere with integrin-mediated osteoblastic attachment to a type 1 collagen matrix. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:840-8*
Zhou Z, Immel D, Xi CX, et al. Regulation of osteoclast function and bone mass by RAGE. J Exp Med 2006; 203:1067-80

Mecanismos propuestos a la mayor riesgo de fracturas
2- Los cambios en la calidad ósea: b) Perdida acelerada

- Mujeres posmenopáusicas con DM tipo 2 presenta una mayor pérdida de masa ósea en fêmur que los no diabéticos. ***Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, et al. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. J Bone Miner Res 2005;20:596-603***

- Hipercalciuria, pérdida de función renal, deficiencia endógena de insulina y complicaciones microvasculares.

Mecanismos propuestos a la mayor riesgo de fracturas 3- Caídas

- Retinopatia diabetica *Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, et al. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. Diabetes Care*

2001;24:1198-203

- Neuropatia diabetica

Wei TS, Hu CH, Wang SH, et al. Fall characteristics, functional mobility and bone mineral density as risk factors of

hip fracture in the community-dwelling ambulatory elderly. Osteoporos Int 2001;12:1050-5

- Enfermidades cerebrovasculares
- Amputaciones y úlceras em los pies.

Wallace C, Reiber GE, LeMaster J, et al. Incidence of falls, risk factors for falls, and fall-related fractures in individuals with diabetes and a prior foot ulcer. Diabetes Care 2002; 25:1983-6

- Medicamentos

Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, et al. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. Diabetes Care 2007;30:835-41

Mecanismos propuestos a la mayor riesgo de fracturas
4- Efectos de los antidiabéticos em los huesos

Diabetologia (2005) 48: 1292–1299
DOI 10.1007/s00125-005-1786-3

ARTICLE

P. Vestergaard · L. Rejnmark · L. Mosekilde

Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk

Metformina e sulfonilureias fueran relacionadas con la redución del riesgo de fractura

Insulina fue relacionada con una tendência no significativa de redución de la fractura

Mecanismos propuestos a la mayor riesgo de fracturas
4- Efectos de los antidiabéticos em los huesos- Thiazolidinedionas (ADOPT)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy

Steven E. Kahn, M.B., Ch.B., Steven M. Haffner, M.D., Mark A. Heise, Ph.D., William H. Herman, M.D., M.P.H., Rury R. Holman, F.R.C.P., Nigel P. Jones, M.A., Barbara G. Kravitz, M.S., John M. Lachin, Sc.D., M. Colleen O'Neill, B.Sc., Bernard Zinman, M.D., F.R.C.P.C., and Giancarlo Viberti, M.D., F.R.C.P., for the ADOPT Study Group *

Table 4. Bone fracture rates in patients with type 2 diabetes undergoing treatment with rosiglitazone, metformin or glyburide in the ADOPT study[113]

	Number (%) of patients with fractures		
	Rosiglitazone	Metformin	Glyburide
Men	[illegible]	[illegible]	38 (3.35)
Women	60 (9.30)	30 (5.08)*	21 (3.47)*
Lower limb	[illegible]	[illegible]	8 (1.32)*
Upper limb	22 (3.41)	10 (1.69)	9 (1.49)†
Hip	2 (0.31)	2 (0.34)	0
Spinal	1 (0.16)	1 (0.17)	1 (0.17)

*$p<0.01$ for the comparison with rosiglitazone (unadjusted, contingency chi-square test)
†$p<0.05$ for the comparison with rosiglitazone (unadjusted, contingency chi-square test)

Aumento del riesgo de fractura en mujeres que usaram Rosiglitazona – 9.3% ou 2.74/100 pacientes-ano.

Mecanismos propuestos a la mayor riesgo de fracturas
4- Efectos de los antidiabéticos en los huesos- Thiazolidinediona (PROactive)

THE LANCET

Secondary prevention of macrovascularevents in patients with type 2 diabetes in the PROactiveStudy (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascularEvents): a randomised controlled trial

Pacientes con DM tipo 2 y doença macrovascular
Follow up de 34 meses
Aumento de la incidencia de fractura se observó en las mujeres pero no a los hombres
Fracturas no vertebrales – miembro inferior y miembro superior distal

Mecanismos propuestos a la mayor riesgo de fracturas
4- Efectos de los antidiabéticos em los huesos- Thiazolidinediona

Mas natural imaginar que el mayor riesgo de fracturas con Rosiglitazona no ADOPT es un artefacto.

Pode reflejar un efecto protetor de otros fármacos hipoglucemiantes sobre el huesos

Mecanismos propuestos a la mayor riesgo de fracturas
4- Efectos de los antidiabéticos em los huesos- Thiazolidinediona

Thiazolidinediona parece estar asociado com una disminución en la BMD. *Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3349-54*

Marcadores de formación ósea reducidos

Menos efectos en los hombres que en las mujeres- efectos sobre las hormonas sexuales.

- Suprime la expresión de la aromatase y la biosíntesis de lo estrógeno
- inibe la produción de lo estradiol y testosterona
- estimula la produción de progesterona ovariana
- mejora lo hiperandrogenismo en mujeres con ovario poliquistico.

Avaliaciones

La avaliación clínica del riesgo de fracturas en pacientes con diabetes es lo mismo que en los no diabetes.
- BMD y factores del riesgo

FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) – para un dato BMD T-score y FRAX score – los diabéticos tienen un mayor riesgo de fracturas

- Hasta ahora el FRAX não incluye el diabetes como un factor de riesgo.

Otras consideraciones

Diabetes typo 1 y 2 tiene más tiempo para cicatrización de fracturas

- principalmente em fracturas deslocadas y tratadas con redución abierta (devido al reducido turnover óseo).*Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. Clin Orthop Relat Res 1988;210*

Prevention e tratamiento de osteoporosis – pocos estudios direcionan para el diabetes;

- Fracture Intervention Trial – 3 años de alendronato resultó em resultados similares em la BMD com y sem diabetes.

- Las recomendaciones son las mismas del tratamiento

Hiperostosis Esqueletica Idiopatica difusa (DISH)

Es uma entesopatia degenerativa comum que afecta tanto el esqueleto axial como el apendicular – ocurre en mayor frecuencia en los diabeticos.

La etiologia es desconocida

La relatión com diabetes, obesidad y acromegalia – probable ligatión com insulina, IGF-1 e hormonas de crescimiento

Conclusiones

La aparición de la diabetes en la adolescencia puede resultar en una disminución del pico de masa ósea

El grado de pérdida de masa ósea se diferencia entre el diabetes tipo 1 y tipo 2; En algunos estudios con los diabeticos tipo 2 se han asociado con aumento de la densidad mineral ósea

Fragilidad de los huesos, especialmente diabeticos tipo 2, puede contribuir al riesgo de fractura independiente de la BMD y BMD puede no reflejar el riesgo de fracturas en algunas personas.

Conclusiones

El metabolismo óseo puede verse afectada por las complicaciones tardías de la diabetes

El riesgo de fractura puede ser aumentada por las caídas

Tratamientos específicos pueden influir en las tasas de fractura