

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ

Φωτεινή Γ. Παπαδοπούλου

Ενδοκρινολόγος

Ενδοκρινολογική κλινική Νοσοκομείου <ΠΑΝΑΓΙΑ>

Robey PG, Bianco P. Cellular
mechanisms of age-related bone loss.
The aging skeleton 1999

**.....οποιαδήποτε μείωση της οστικής μάζας σε
διαβητικούς , που αποκαλύπτεται με σύγχρονες
τεχνικές δεν έχει σημασία οικονομική ή ιατρική.....
Δεν έχει πρακτικό ενδιαφέρον περαιτέρω εκτεταμένη
μελέτη του οστικού μεταβολισμού σε διαβητικούς
ασθενείς**

Diabetes and fragility fractures — A burgeoning epidemic?

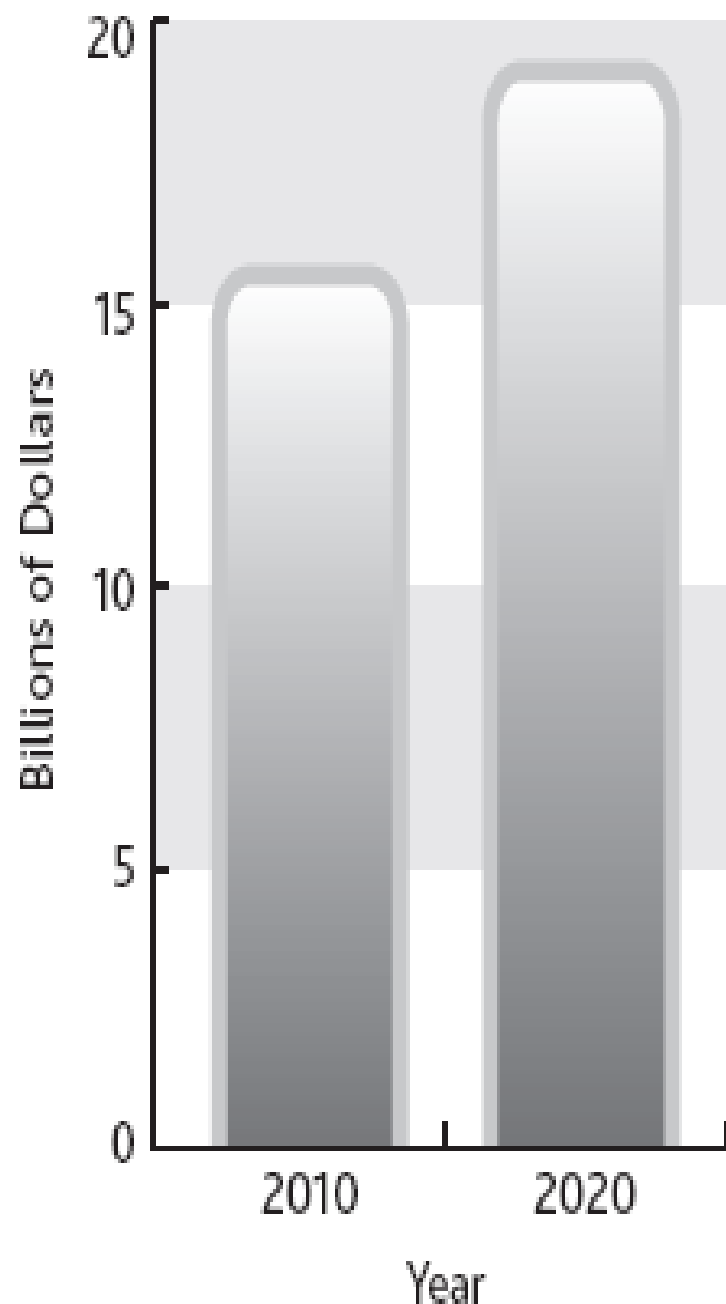
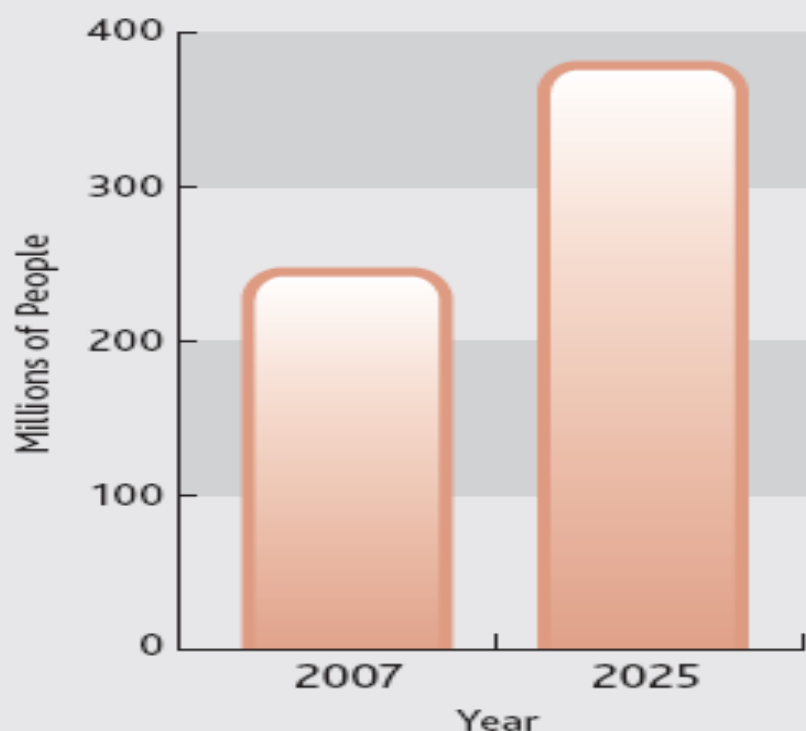
Sol Epstein and Derek LeRoith. *Bone*, 2008

Despite the accumulating body of literature on diabetes and bone fragility more questions than answers still remain. *Perhaps the most vexing question continues to be: why do patients with diabetes have a predilection for fractures in the peripheral bones at uncommon sites?*

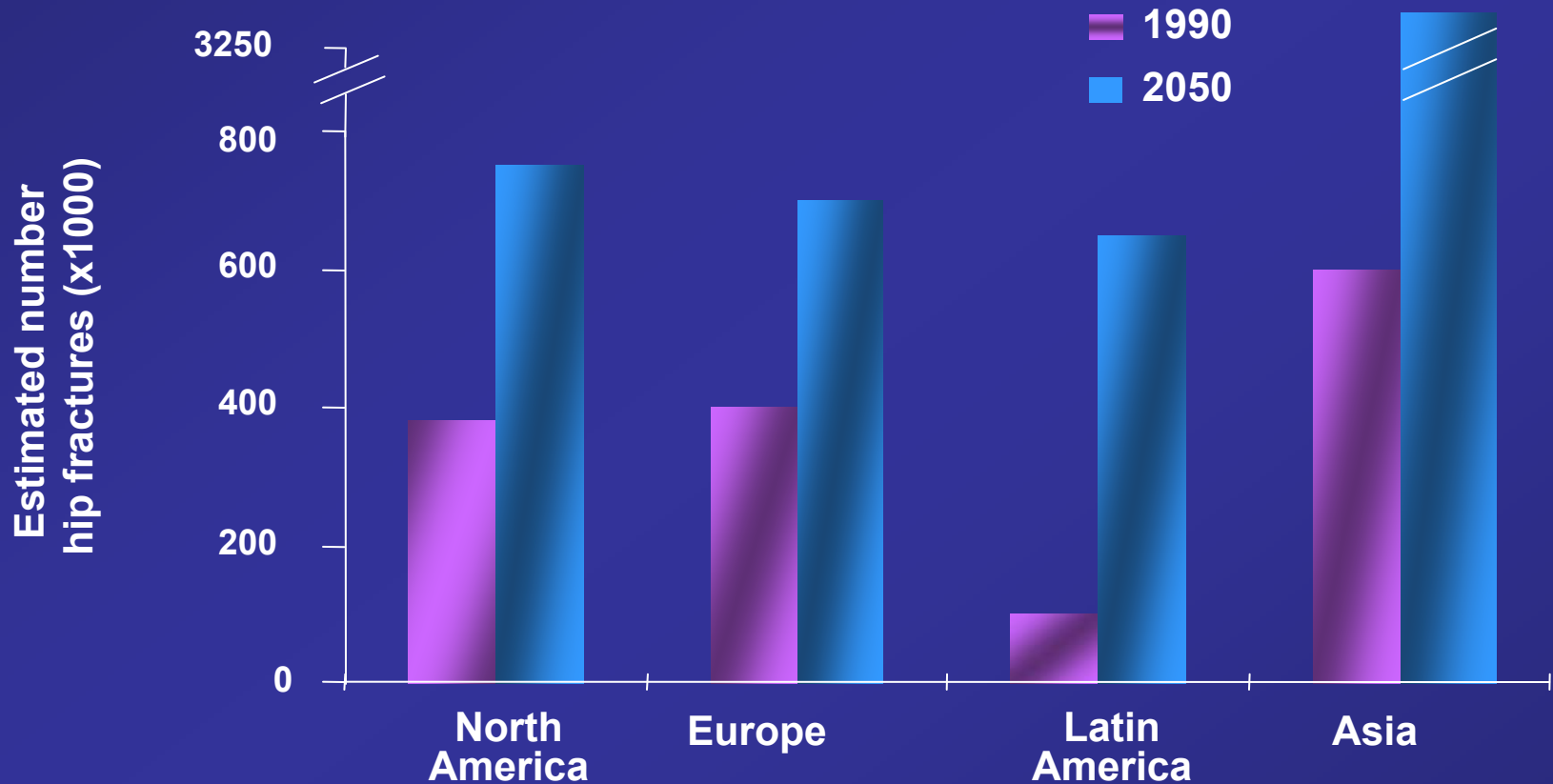
..... these two disorders , diabetes and bone fragility , seem to be on a collision course .

A global epidemic

An estimated **246 million people** worldwide are affected by diabetes. With a further 7 million people developing diabetes each year, that number is expected to hit **380 million** by 2025.



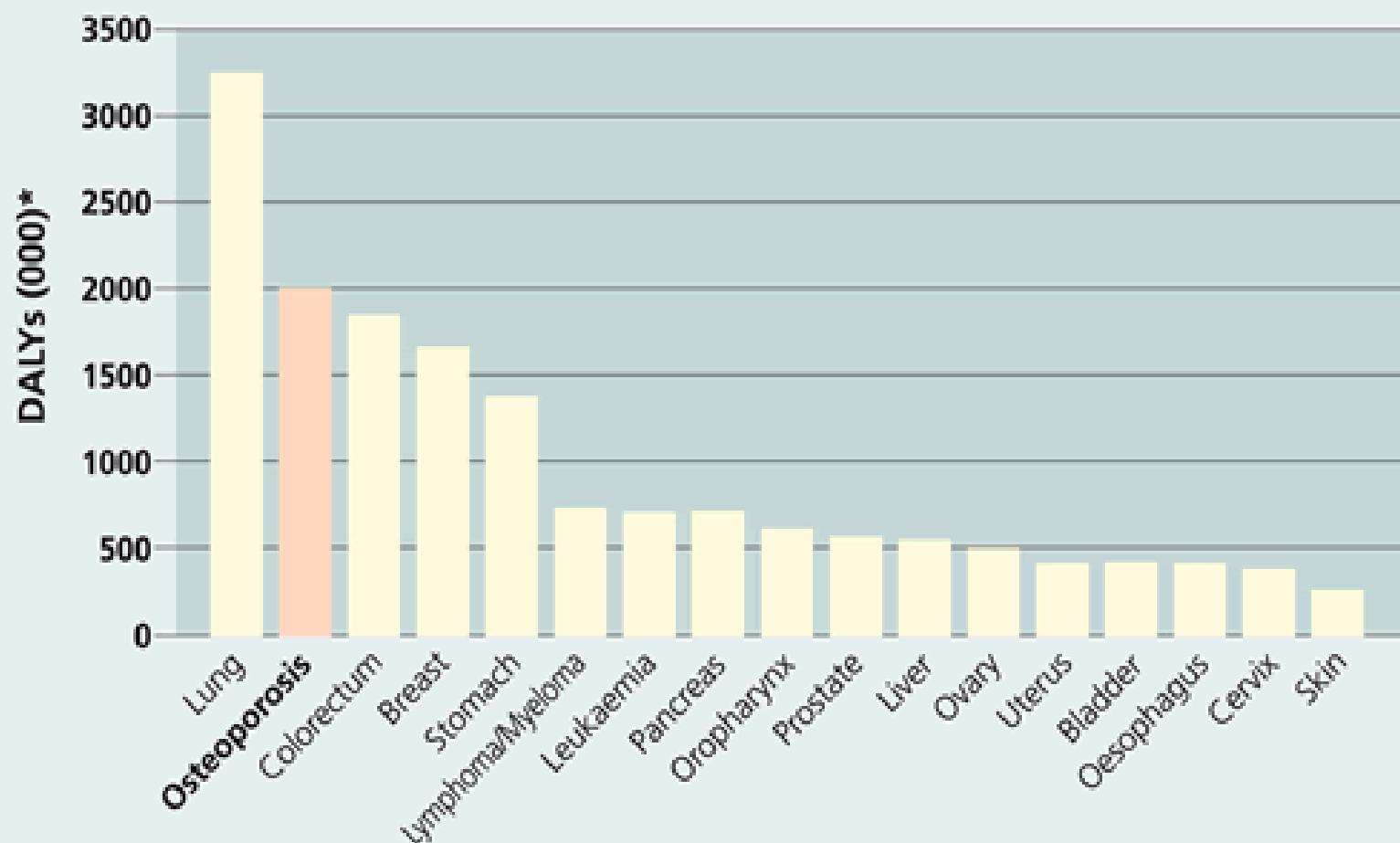
Projected Burden of Osteoporotic Hip Fractures Worldwide



Cooper C., Melton LJ, Osteoporos Int 1992, 2:285

Total no. hip fractures
1990 = 1.66 million
2050 = 6.26 million

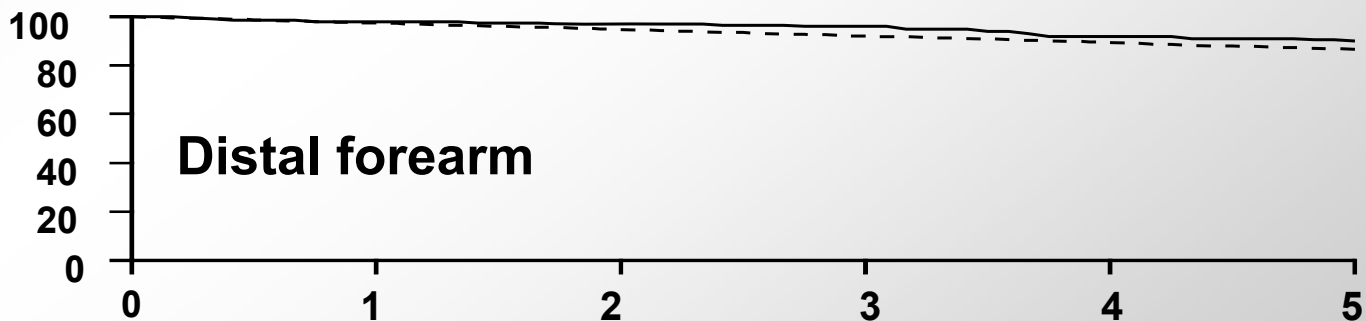
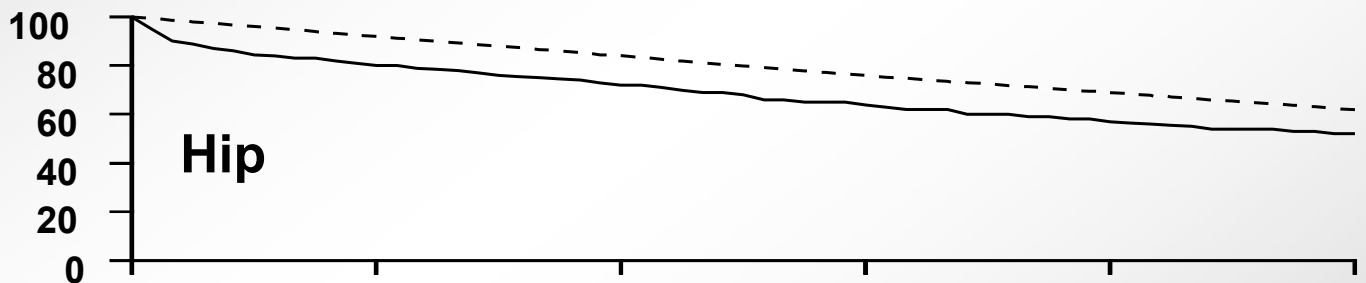
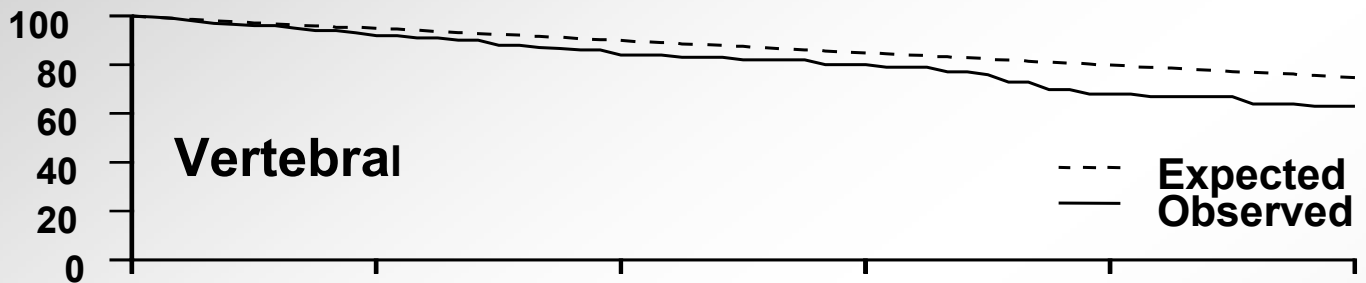
Osteoporosis: burden of disability



Adapted from Johnell O, Kanis JA. An Estimate of the Worldwide Prevalence and Disability Associated with Osteoporotic Fractures. Osteoporos Int in press (2006)

*DALY= disability adjusted life years; 1 DALY= one lost year of healthy life

Reduced survival after vertebral and hip fracture

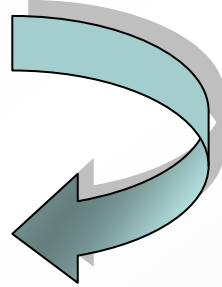


Years after fracture

Βελτίωσης της ιατρικής φροντίδας



**επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης των ανθρώπων
με Σακχαρώδη Διαβήτη**

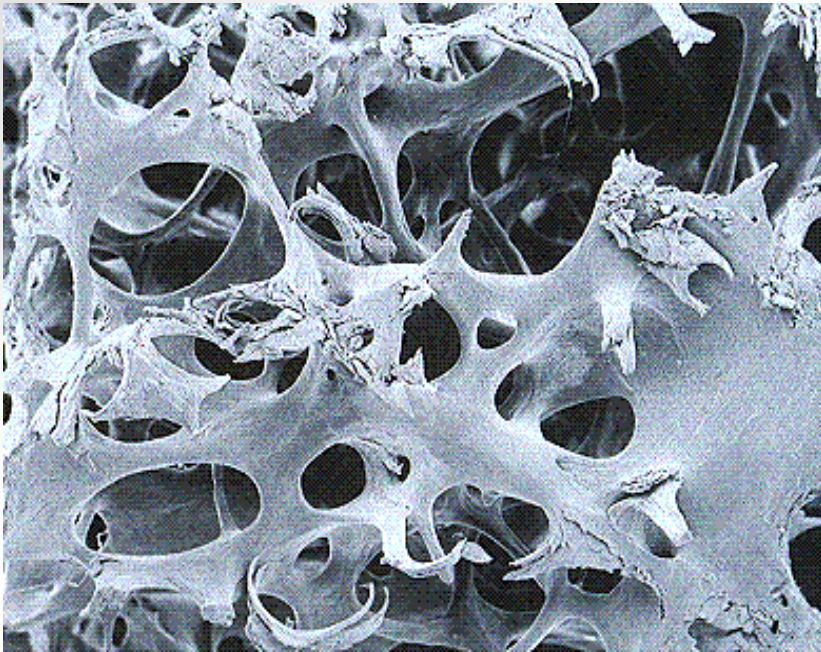


κατέστησε σημαντικό και το πρόβλημα της οστεοπόρωσης

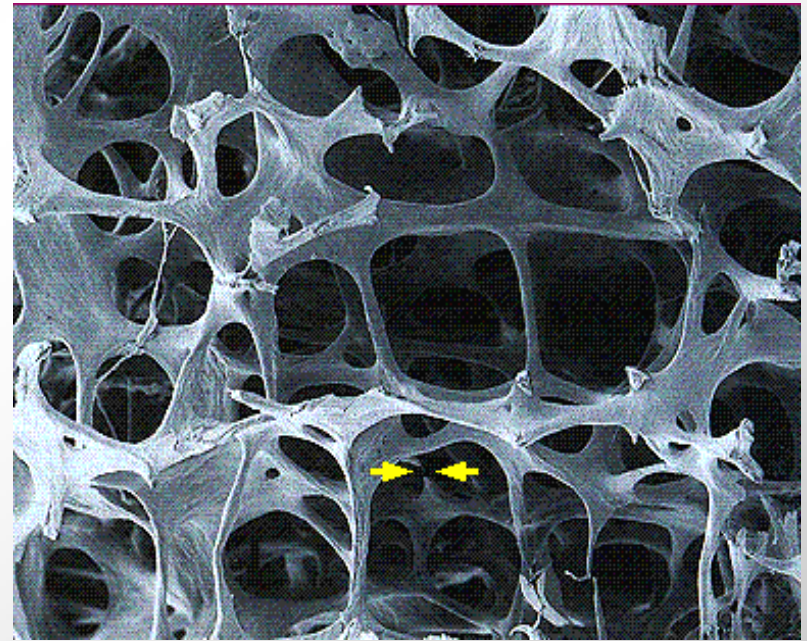
**Η οστεοπόρωση στην περίπτωση των ασθενών με ΣΔ
σχετίζεται , εκτός από τους ηλικιοεξαρτώμενους
παράγοντες , και από παράγοντες που προέρχονται από
την ίδια τη νόσο**

Η οστεοπόρωση δεν είναι απλά πρόβλημα μειωμένης οστικής μάζας

.....είναι μια σκελετική νόσος που χαρακτηρίζεται από
διαταραχή της **αντοχής του οστού** η οποία προδιαθέτει
σε **αυξημένο κίνδυνο κατάγματος**.



φυσιολογικό



Οστεοπόρωση

11
1. Consensus Development Conference, JAMA 2001;
2 Dempster DW et al, JBMR 1986; 1: 15-21.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

**ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ
Κ.Ο.Π.**

Κληρονομικότητα

**ΧΑΜΗΛΗ ΟΣΤΙΚΗ
ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ**

**ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΣΤΙΚΗ
ΑΠΩΛΕΙΑ**

ΠΤΩΣΕΙΣ

ΚΑΤΑΓΜΑ



ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

ΕΠΗΡΕΑΖΕΤΑΙ ΑΠΟ :

- **Οστική μάζα**
- **Οστική αντοχή**
- **Αριθμός πτώσεων**
- **Τύπο πτώσεων**

Οστική μάζα στον σακχαρώδη διαβήτη

Οστική μάζα και ΣΔ1

- Οστεοπενία διαπιστώθηκε σε εφήβους με διαβήτη (σε ποσοστό 50% εμφάνιζαν μειωμένη ΟΜ τόσο στο φλοιώδες όσο και στο δοκιδώδες τμήμα του σκελετού)
- Η ΟΜ στη κερκίδα , σε παιδιά ηλικίας μόλις 4–6 ετών με ΣΔ1 , ήταν χαμηλότερη κατά 20–50% σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες .

Οστική μάζα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1

Φαίνεται ότι είναι μειωμένη στις περισσότερες

- ✓ Munoz-Torres et al . Calcif Tissue Int , 1996
- ✓ Miazgowski T et al . Osteoporos Int , 1998
- ✓ Jehle PM et al . J Endocrinol , 1998
- ✓ Tuominen et al .Diabetes Care , 1999

..... αλλά όχι σε όλες τις μελέτες.

- Weber et al. Bone Miner , 1990
- Gallacher et al. Diabet Med , 1993

ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ ΚΑΙ ΣΔ2

- Οι γυναίκες με ΣΔ2 εμφανίζουν ΟΜ παρόμοια ή και μεγαλύτερη σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες .
- Στη μελέτη Rancho Bernardo, ελέγχθηκαν και άνδρες και διαπιστώθηκε ότι οι άνδρες με ΣΔ2 είχαν ΟΜ παρόμοια με την ΟΜ των ανδρών με φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου , σε αντίθεση με τις διαβητικές γυναίκες που εμφάνιζαν αυξημένη ΟΜ .

Οστική μάζα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2

Αντικρουόμενα δεδομένα

Μειωμένη οστική μάζα

- ✓ *Cummings et al. N Engl J Med , 1995*
- ✓ *Nicodemus KK, Diabetes Care , 2001*

Αυξημένη οστική μάζα

- ✓ *Wakasugi et al. Bone , 1993*
- ✓ *Van Daele et al. Ann Intern Med , 1995*
- ✓ *Ivers et al*

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

- ✓ *Schwartz , et al. J Clin Endocrinol Metab , 2001*

Αμετάβλητη οστική μάζα

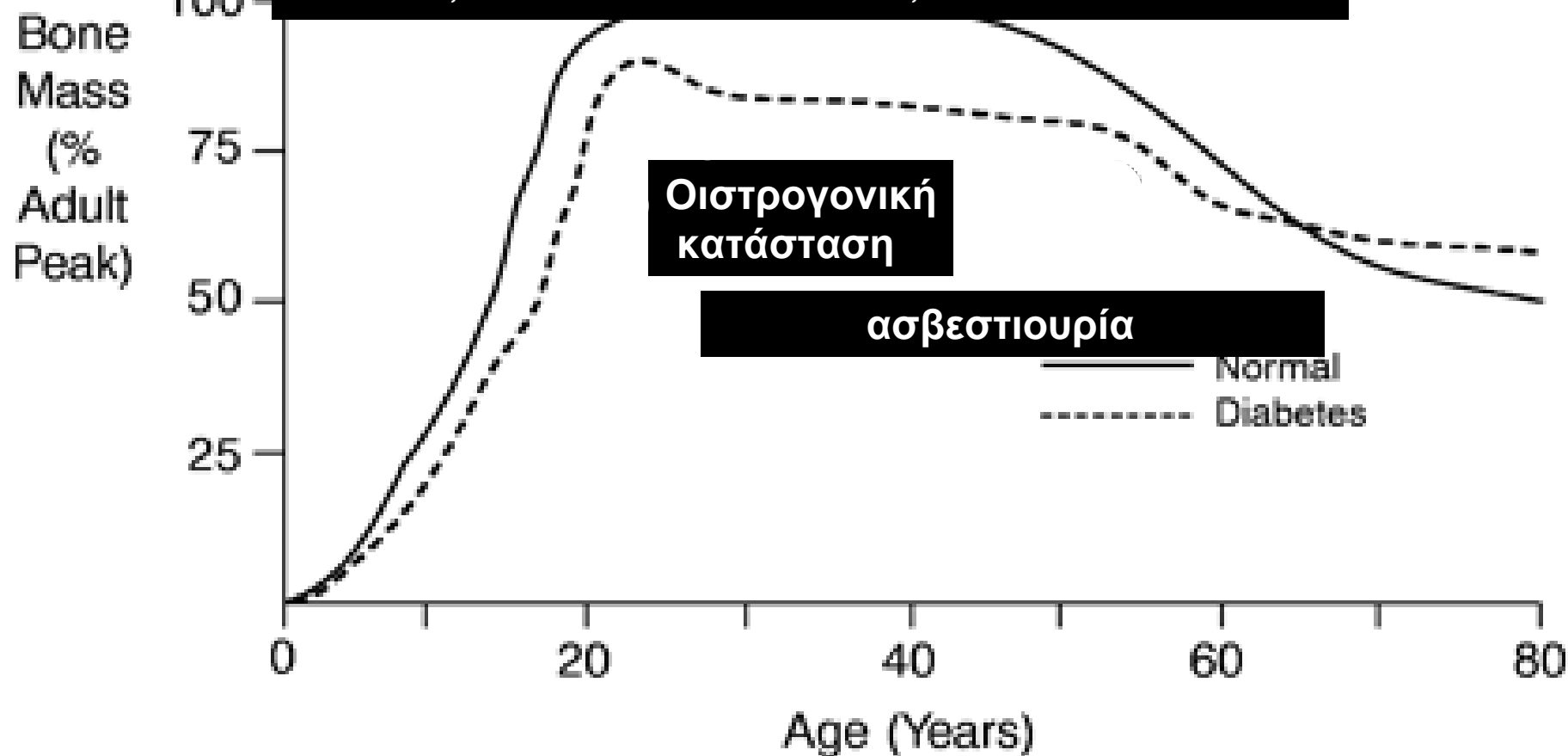
- ✓ *Heath, et al . N Engl J Med , 1980*
- ✓ *Barrett-Connor E, JAMA , 1992*
- ✓ *Melchior , et al . J Intern Med , 1994*
- ✓ *Sosa, et al. J Diabetes Complications , 1996*
- ✓ *Isaia, et al. Acta Diabetol , 1999*
- ✓ *Forsen, et al. Diabetologia , 1999*

Μοντέλο της πιθανής επίδρασης του διαβήτη στην BMD σε διάφορες χρονικές περιόδους.

Καθυστέρηση εφηβείας σχετίζεται με χαμηλότερη κορυφαία

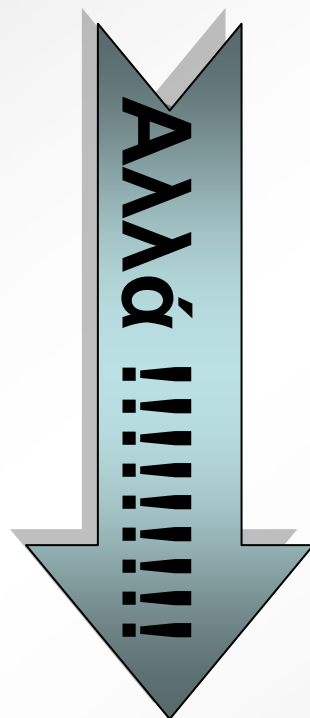
Finkelstein et al. J Clin Endocrinol Metab 81:1152–1155, 1996

Tuominen, et al. Diabetes Care 22:1196–1200, 1999



Krakauer JC, et al. *Diabetes* 44:775–782, 1995

Υψηλότερη οστική μάζα στον ΣΔ2



Αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων , κυρίως των μη-σπονδυλικών , ανεξάρτητα από : ηλικία, BMI και OM

Σακχαρώδης διαβήτης και κατάγματα

- Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι
οι ασθενείς με ΣΔ1
και
- **Συνεχώς αυξανόμενες αποδείξεις**
ότι οι ασθενείς με ΣΔ2 εμφανίζουν
αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης
οστεοπορωτικού κατάγματος

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ

- Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι οι ασθενείς με ΣΔ1
- και συνεχώς αυξανόμενες αποδείξεις ότι οι ασθενείς με ΣΔ2



**εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για
οστεοπορωτικό κάταγμα**

- Η θέση η οποία εμφανίζει αδιαμφισβήτητα αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα είναι το άκρο πόδι και η ποδοκνημική .



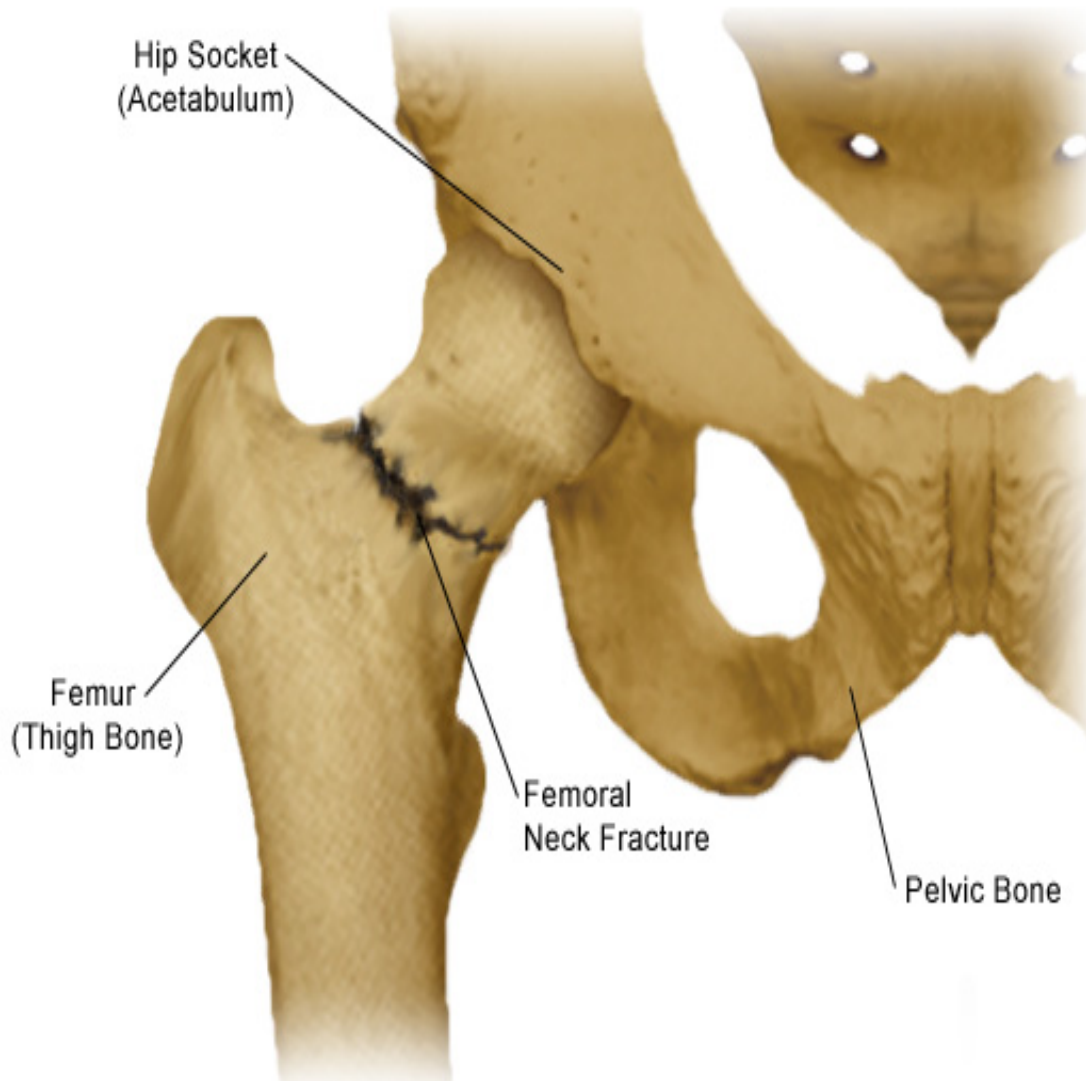
Παχυσαρκία



Νευροπάθεια

- Η τοπική οστεοπενία και τα κατάγματα σχετίζονται με τη σοβαρού βαθμού περιφερική νευροπάθεια .

Τα κατάγματα του ισχίου είναι αυξημένα στους ασθενείς με ΣΔ.

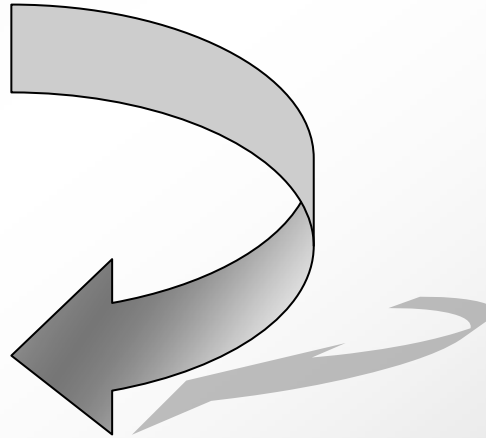


➤ **Case-control μελέτες ασθενών με κάταγμα στο ισχίο έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΣΔ υπερείχαν , γεγονός που σημαίνει τουλάχιστον 2πλάσιο σχετικό κίνδυνο για κάταγμα .**

➤ **Οι γυναίκες με ΣΔ1 εμφανίζουν 6.9 – 12 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο για κάταγμα στο ισχίο σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς ΣΔ .**

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΔ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ

- ✓ Οστικό μεταβολισμό
- ✓ Οστική μάζα
- ✓ Δομή του οστού



ΑΥΞΗΜΕΝΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

.....πλήν των μεταβολών στον οστικό μεταβολισμό... άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στην εκδήλωση κατάγματος

Διαφορά στο βαθμό οστικής απώλειας μεταξύ των ασθενών με ΣΔ1 και ΣΔ2

- **Οι επιπλοκές του διαβήτη π.χ νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό**
- **Οι πτώσεις μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος (οπτικές διαταραχές, αγγείο-εγκεφαλικά επεισόδια, νευροπάθεια)**
- **Εντοπισμένη οστική απώλεια ,λόγω νευροπάθειας , στον άκρο πόδα και στα σφυρά .**
- **Ειδικές θεραπείες μπορεί να επηρεάζουν τον κίνδυνο κατάγματος .**

Διαταραχές του οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να προκληθούν από :

- Άμεση επίδραση της έλλειψης της ινσουλίνης ή αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών ,
- Επίδραση των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) στις πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας,
- Διαταραχή στη παραγωγή των λιποκυτταροκινών και κυτταροκινών και δράση τους στα οστικά κύτταρα
- Διαταραχή στη νευρομυική / σκελετική συνεργασία.

Κίνδυνος κατάγματος του ισχίου στον ΣΔ1

Αυξημένος σε κάποιες

- ✓ *Forsen , et al. Diabetologia (1999)*
- ✓ *Nicodemus , et al. Diabetes Care (2001)*
- ✓ *Miao, et al. Diabetes Care (2005)*
- ✓ *Vestergaard Miao, et al. Diabetes Care (2005)*
- ✓ *Vestergaard et al . Diabetologia (2005)*
- ✓ *Janghorbani , et al. Diabetes Care (2006)*
- ✓ *Korpelainen , et al. Diabetologia (2005)*

αλλά όχι σε άλλες μελέτες

- ✓ *Heath, et al . N Engl J Med (1980)*
- ✓ *Melchior , et al . J Intern Med (1994)*

ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ

- ✓ Τα δεδομένα για τα οστεοπορωτικά κατάγματα , στους ασθενείς με ΣΔ2 είναι λιγότερο σαφή
- ✓ Στις περισσότερες μελέτες φαίνεται ότι οι γυναίκες με ΣΔ 2 εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα του ισχίου , σχεδόν διπλάσιο σε σχέση με τις υπόλοιπες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- ✓ Η μελέτη of Osteoporotic Fractures σε γυναίκες > των 65 ετών με ΣΔ2 έδειξε αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα στο ισχίο και στο εγγύς βραχιόνιο παρά το γεγονός ότι οι γυναίκες αυτές είχαν υψηλότερη οστική μάζα (BMD) . Επίσης υπήρχε τάση αύξησης του κινδύνου για κάταγμα στους σπονδύλους , στη κερκίδα, στον αγκώνα και στον άκρο πόδα .
- ✓ Αντίθετα , άλλοι ερευνητές σε παλαιότερες κυρίως μελέτες, διαπίστωσαν αυξημένη BMD στη ΣΣ σε άνδρες και γυναίκες με ΣΔ2 , και λιγότερα κατάγματα .

van Daele et al, Ann Intern Med 122:409–414, 1995

Hirano et al , J Bone Miner Metab 17:119–124, 1999

Κίνδυνος κατάγματος στον ΣΔ2

Θετική συσχέτιση

- ✓ Schwartz, et al.. J Clin Endocrinol Metab (2001)
- ✓ Janghorbani, et al. Diabetes Care (2006)
- ✓ Korpelainen, et al. Osteoporos Int (2003)
- ✓ Ottenbacher, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci (2002)
- ✓ Kelsey, et al. Am J Epidemiol (1992)
- ✓ Meyer, et al. Am J Epidemiol (1993)
- ✓ Melton, et al. Bone (2002)
- ✓ Vogt, et al. J Am Geriatr Soc (2002)

Καμία συσχέτιση

- ✓ Tuominen, et al. Diabetes Care (1999)
- ✓ Ivers, et al. Diabetes Care (2001)
- ✓ Nicodemus KK, Folsom AR. Diabetes Care (2001)

Αντίστροφη συσχέτιση

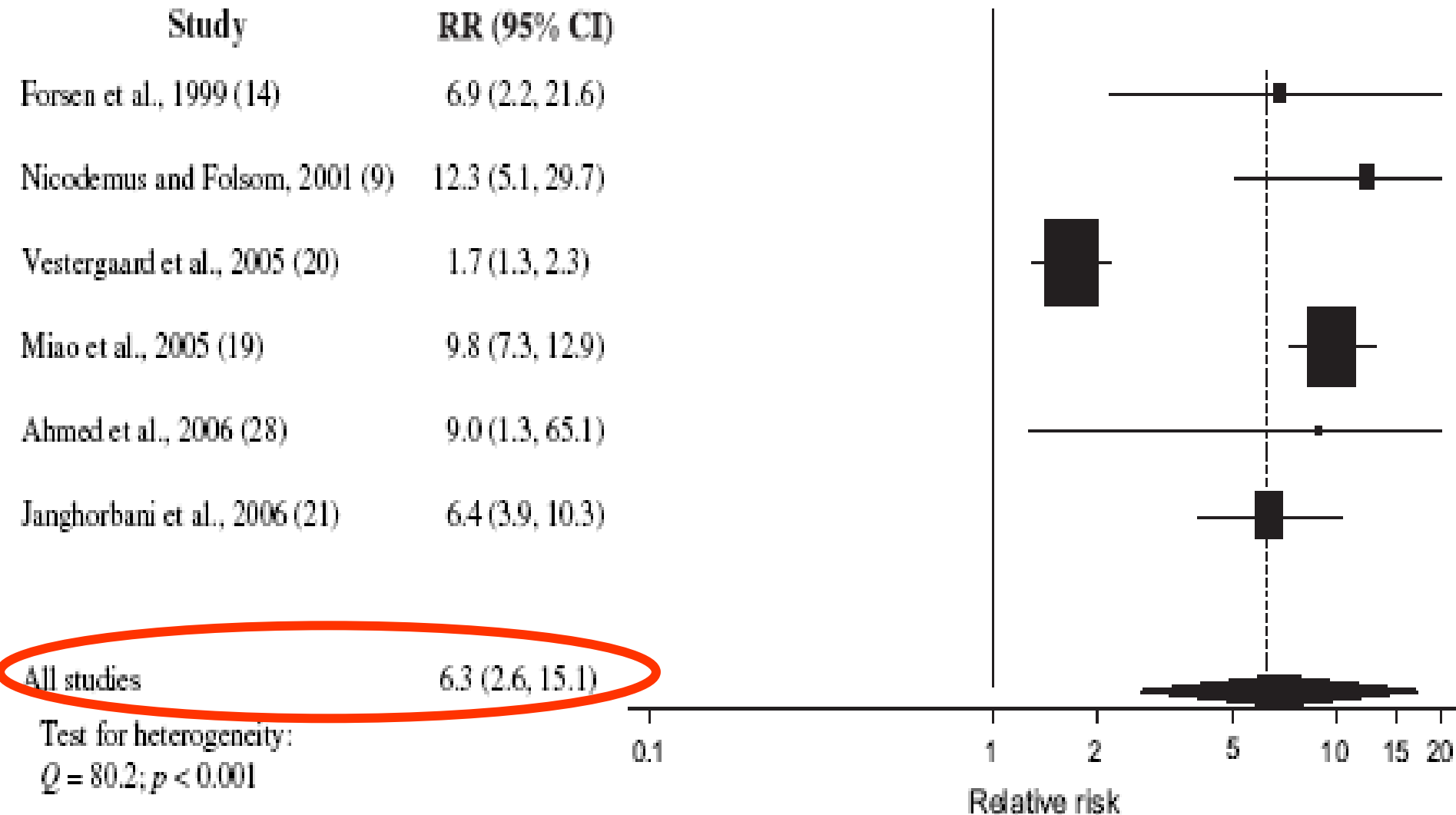
- ✓ Van Daele, et al. Ann Intern Med (1995)
- ✓ Heath , et al . N Engl J Med (1980)

Systematic Review of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Fracture

Janghorbani et al ; Am J.Epidemiol. 2007;166(5):495-505

- Αναλύθηκαν δημοσιευμένες στο medline μελέτες μέχρι τον Ιούνιο του 2006 (σε ανθρώπους)
- 16 μελέτες που τηρούσαν τις προϋποθέσεις (2 case-control μελέτες και 14 cohort studies)
- 836,941 ασθενείς και 139,531 περιπτώσεις καταγμάτων

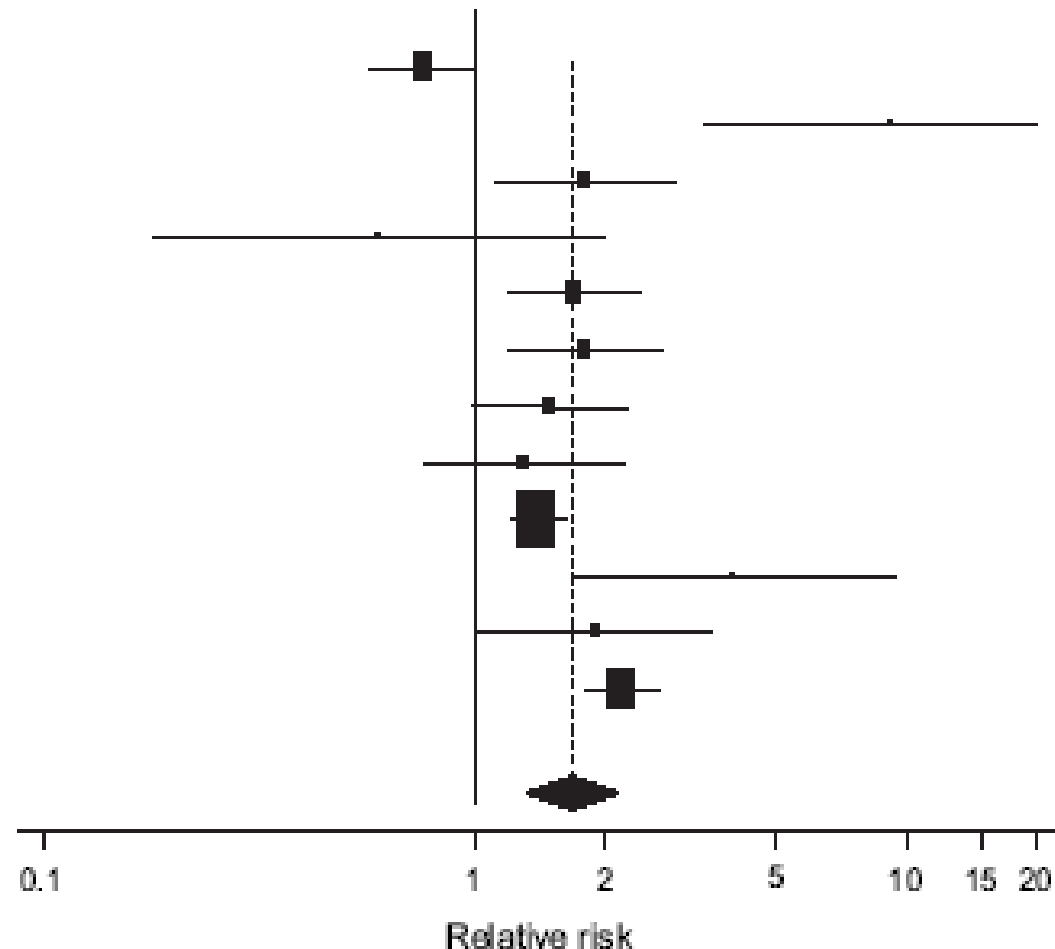
Συσχέτιση μεταξύ ΣΔ1 και κινδύνου κατάγματος του ισχίου σε case-control and cohort μελέτες



Συσχέτιση μεταξύ ΣΔ2 και κινδύνου κατάγματος του ισχίου σε case-control and cohort μελέτες

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:
 $Q = 58.1; p < 0.001$



Σακχαρώδης διαβήτης και κατάγματα – συμπεράσματα

- Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο τόσο στους άνδρες ($RR = 2.8$) όσο και στις γυναίκες ($RR = 2.1$).
- Τα αποτελέσματα ήταν περίπου τα ίδια ανάμεσα στα δύο φύλα καθώς και μεταξύ των μελετών που πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ .
- Η συσχέτιση μεταξύ τύπου ΣΔ και συχνότητας κατάγματος στο ισχίο ήταν ισχυρότερη για τους διαβητικούς με διαβήτη τύπου 1 ($RR = 6.3$) σε σχέση με τον τύπο 2 ($RR = 1.7$).
- Στους διαβητικούς τύπου 2 υπήρχε μια ασθενής , όχι όμως στατιστικά σημαντική , συσχέτιση με κατάγματα σε άλλες σκελετικές θέσεις .
- ΑΠΟ ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΥΤΑ ΕΝΙΣΧΥΕΤΑΙ Η ΑΠΟΨΗ ΟΤΙ ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΣΔ (ΤΥΠΟΥ 1 ΚΑΙ 2) ΚΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΣ .

Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis

P. Vestergaard, Ost Int 2007 Apr;18(4):427-44

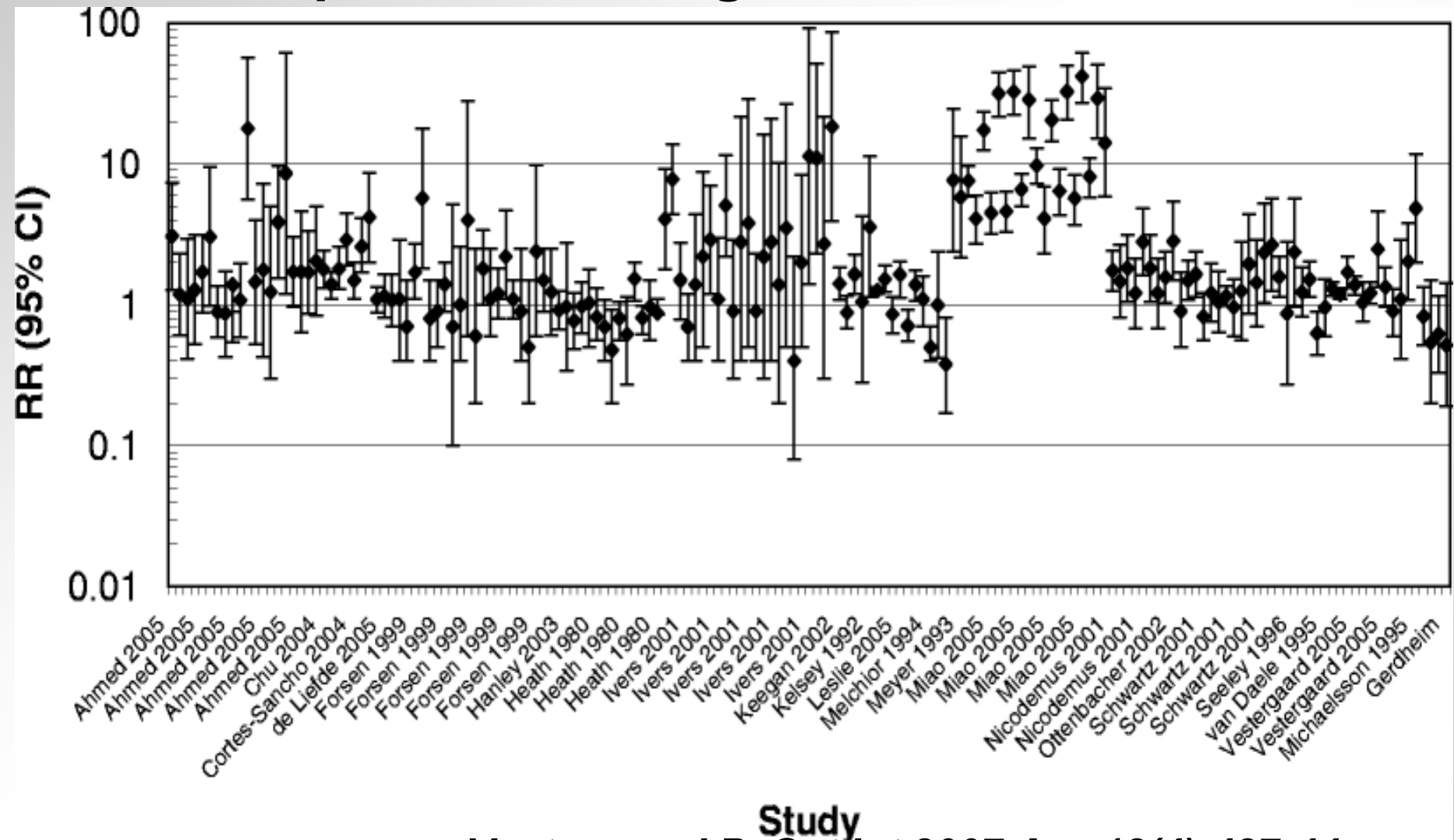
We addressed the following research questions in this meta-analysis:

- 1) Μεταβολές της BMD σε ασθενείς ΣΔ1 και ΣΔ2***
- 2) Μεταβολές του κινδύνου κατάγματος σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2***
- 3) Οι μεταβολές της BMD ερμηνεύουν τις διαφορετικές μεταβολές του κινδύνου κατάγματος στους ασθενείς ΣΔ1 και ΣΔ2***
- 4) Ποιες ήταν οι επιπτώσεις του γλυκαιμικού ελέγχου και των επιπλοκών στην BMD στους ασθενείς ΣΔ1 και ΣΔ2***

..... the pooled estimates for spine and hip Z-scores. BMD was decreased in both the spine and hip in T1D. In contrast an increase was seen in T2D. The hip Z-scores were lower than the spine Z-scores in both T1D and T2D, and the difference was statistically significant in T2D.

Τύπος ΣΔ	ΣΣ Z-score	Ισχίο Z-score
ΣΔ1	$-0.22 \pm 0.01^*$	$-0.37 \pm 0.16^*$
ΣΔ2	0.41 ± 0.01	$*0.27 \pm 0.01^*$
Αναμενόμενος σχετικός κίνδυνος κατάγματος	Οποιοδήποτε κάταγμα	Κάταγμα ισχίου
ΣΔ1	1.09	1.42
ΣΔ2	0.85	0.77

plotted on a logarithmic scale



Vestergaard P. Ost Int 2007 Apr;18(4):427-44

Συμπερασματικά

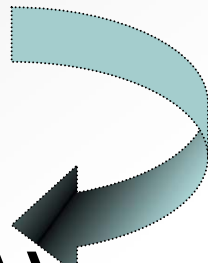
- ★ Ο ΣΔ1 μειώνει την BMD ενώ ο ΣΔ2 την αυξάνει.
- ★ Αλλά, τόσο ο ΣΔ1 όσο ΚΑΙ Ο ΣΔ2 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο.
- ★ Η αύξηση του κινδύνου κατάγματος μπορεί να σχετίζεται με τις επιπλοκές του διαβήτη όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια, νεφροπάθεια και επιπλοκές από το καρδιαγγειακό.
- ★ Με βάση τα δεδομένα από την παρούσα meta-analysis φαίνεται , ότι , η οστεοπόρωση μπορεί να αποτελεί μια ακόμη επιλοκή του διαβήτη.



Μηχανισμοί

Ευθύνεται η αυξημένη τιμή γλυκόζης για τη μείωση της οστικής μάζας ?

- Στις περισσότερες μελέτες διαπιστώνεται αυξημένη συχνότητα οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔ2



Υπεργλυκαιμία ?????

- Φαίνεται ότι άλλοι παράγοντες , εκτός της γλυκόζης , επηρεάζουν την οστική μάζα.
- ✓ Ινσουλίνη : Ενδογενής
Εξωγενής (Αγωγή με ινσουλίνη)
- ✓ Ηλικία εμφάνισης της νόσου,
- ✓ Επίπεδα HbA1C.

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ

- Θετική συσχέτιση μεταξύ BMD και δόσης ινσουλίνης , ή της 24-ώρης αποβολής του C-peptide στους ασθενείς με ΣΔ2  η ίδια η υπερινσουλιναιμία (ενδογενής ή εξωγενής) μπορεί να προλαμβάνει την ηλικιο-εξαρτώμενη μείωση της BMD.
- **Οι Dennison et al. διεπίστωσαν :**
 - ▶ αυξημένη BMD, στους νέο-διαγνωσθέντες διαβητικούς με ΣΔ2 , μετά τη διόρθωση με το BMI, σε σχέση με τους ευγλυκαιμικούς μάρτυρες ,
 - ▶ και θετική συσχέτιση με την ινσουλινοαντίσταση και της υπερινσουλιναιμία  αναβολική δράση της ινσουλίνης στα οστά .
- **Οι Barrett-Conner et al. JAMA 1992 , 268 : 3333 έδειξαν** σε ευγλυκαιμικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες , ότι υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ της OM της κερκίδας και της σπονδυλικής στήλης και των επιπλάτων της ινσουλίνης νηστείας , ενώ
- **Οι Reid et al. διεπίστωσαν** συσχέτιση μεταξύ της OM όλου του σκελετού και της ινσουλίνης νηστείας καθώς και της ινσουλίνης μετά τη διέγερση με γλυκόζη .

Η ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ ΣΥΝΤΗΡΕΙ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΕΙ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ .

- Σε μοντέλα επιμύων με ΣΔ1 το επίπεδο του γλυκαιμικού ελέγχου (που σχετίζεται άμεσα με την επάρκεια ινσουλίνης) σχετίζεται με την αντοχή του οστού , καθώς επίσης και με την πώρωση των καταγμάτων .

Φαίνεται ότι : 1) η οστική ανακατασκευή διαταράσσεται σε περιπτώσεις με έλλειψη ινσουλίνης ; και 2) αποκαθίσταται με τη χορήγηση ινσουλίνης ,ακόμη και με συνύπαρξη μικρού βαθμού υπεργλυκαιμίας , γεγονός που σημαίνει ότι ο ρόλος της ινσουλίνης είναι σημαντικός για τη διατήρηση της οστικής παραγωγής .

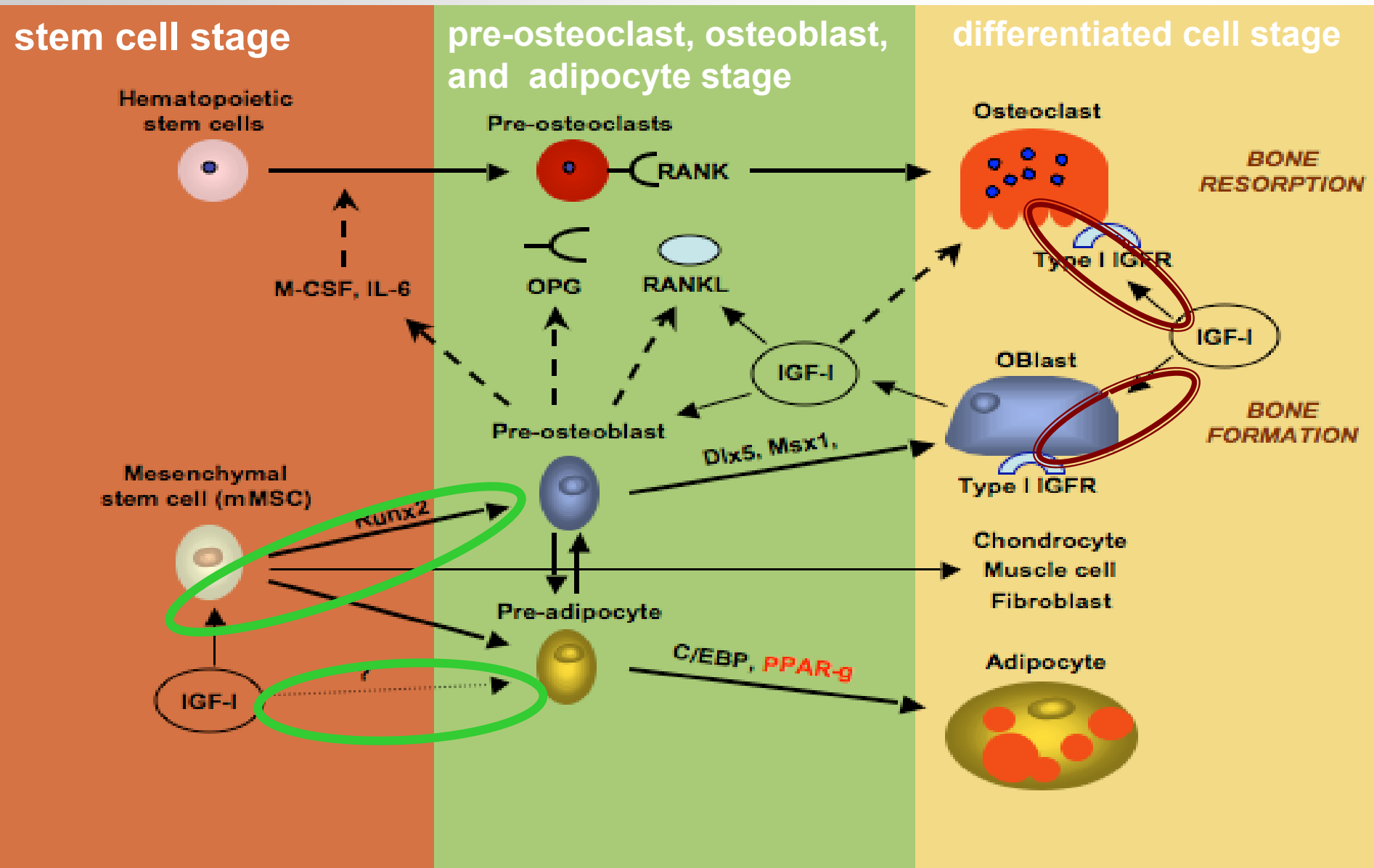
Δράση της ινσουλίνης στο σκελετό

Η κυρία δράση της ινσουλίνης στα οστά είναι αναβολική και δρα μέσω του IGF-1

- **Διεγείρει τους οστεοβλάστες(διεγείρει την σύνθεση των νουκλεοτιδίων και προάγει την συσσώρευση των αμινοξέων στο κύτταρο)**
- **Αυξάνει την σύνθεση του κολλαγόνου**
- **Προάγει την οστική παραγωγή**

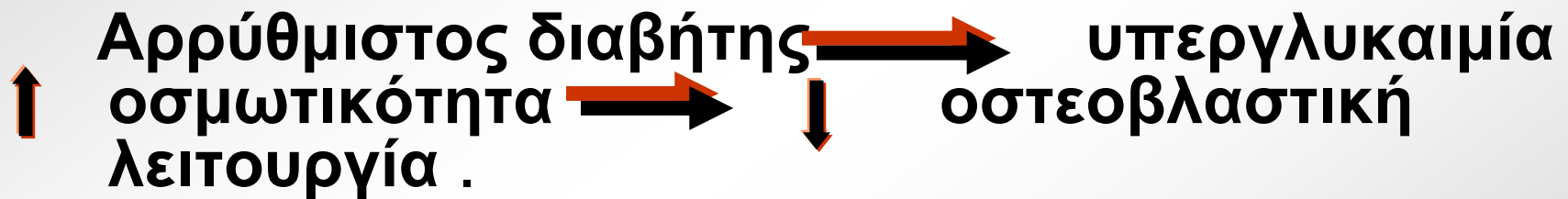
Υπερινσουλιναιμία αυξάνει BMD

Ρόλος του IGF-I στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών καθώς επίσης και στα πρώιμα στάδια της λιπογένεσης.



ΣΔ τύπου 1

- Είναι πιθανόν να επιβραδύνεται η οστική παραγωγή λόγω << δυσλειτουργίας >> των οστεοβλαστών .



- Επιπλέον , οι ασθενείς με ΣΔ1 έχουν μειωμένα επίπεδα του IGF-1 , ο οποίος αποτελεί αναβολική ορμόνη και διατηρεί την οστική παραγωγή .

Πιθανές αιτίες οστεοπενίας στον ΣΔ1

- 1) Ανεπαρκής επιμετάλλωση του σκελετού κατά τη διάρκεια της σκελετικής ανάπτυξης / αύξησης
- 2) Αυξημένη απέκκριση ασβεστίου από το νεφρό σε συνδυασμό με μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου με αποτέλεσμα χρόνια έλλειψη ασβεστίου
- 3) Επίδραση της χρόνιας γλυκαιμίας στη λειτουργία των οστεοβλαστών
- 4) Δυσμενής επίδραση της συσσώρευσης των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης στην οστική παραγωγή (AGES)
- 5) Ινσουλινοπενία
- 6) Διαταραχές του άξονα GH-IGF από τον διαβήτη

Αυτοάνοση- ή φλεγμονώδης διαδικασία ??

- Σε διαβητικούς ασθενείς με ΣΔ1 έχει διαπιστωθεί μειωμένη BMD κατά τους πρώτους μήνες μετά την αρχική διάγνωση , που επιταχύνεται στη συνέχεια . Αυτό το γεγονός μπορεί να οφείλεται στην αυτοάνοση διαδικασία , και όχι στον κακό γλυκαιμικό έλεγχο , παρόμοια με αυτή που υπάρχει στη ρευματοειδή αρθρίτιδα , στην οποία η οστική απώλεια παρατηρείται στις αρθρώσεις .

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΣΔ1 ΚΑΙ ΣΔ2

- Διαφορές στα επίπεδα της ινσουλίνης (ινσουλινοπενία vs. υπερινσουλιναιμίας) και στα επίπεδα του IGF (μειωμένα vs. φυσιολογικά ή αυξημένα) μεταξύ ΣΔ1 ΚΑΙ ΣΔ2.
- Φαίνεται ότι άμεσες ή έμμεσες δράσεις της ινσουλίνης (πχ ,υπερανδρογοναιμία οφειλόμενη στην υπερινσουλιναιμία , αυξημένη παραγωγή από το ήπαρ του IGF-I, και /ή αυξημένη βιοδραστικότητα του IGF-I λόγω μείωσης της παραγωγής του IGFBP-1) μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην σκελετική υγεία στα άτομα με διαβήτη

Αποτελεί η οστεοπόρωση άλλη μία επιπλοκή ή είναι αποτέλεσμα κακής ρύθμισης του διαβήτη ?

Weinstock , et al . *J Bone Miner Res* 4:97–101, 1989

Δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ OM και διάρκειας του διαβήτη ή του γλυκαιμικού ελέγχου που διαπιστώνεται κατά την εξέταση(HbA1C) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (διάρκεια διαβήτη 8.9 χρόνια , 14 χρόνια σε εμμηνόπαυση)

Roe, et al . *Metabolism* 40:967–971, 1991

ή σε παιδιά (διάρκεια διαβήτη 5.2 χρόνια , τιμή HbA1C κατά την εξέταση).

Valerio G,et al . *Horm Res* 58:266–272, 2002

Αλλά όταν συσχετίστηκε η μέση τιμή της HbA1C των 6,9 ετών , δηλαδή όλη η διάρκεια παρακολούθησης του διαβήτη , το επίπεδο ρύθμισης του σακχάρου συσχετίζονταν με την OM.

Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes

Danielson et al. Osteop Intern, 2008

Συμπερασματικά , η BMD συσχετίζεται αρνητικά με την οστική ανακατασκευή , στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ1 , παρά τη βελτίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών , σε σχέση με τα παλαιότερα χρόνια. Ο << φτωχός>> γλυκαιμικός έλεγχος σχετίζεται με μειωμένη BMD και διαταραχή του ρυθμού οστικής ανακατασκευής , που μπορεί να συμμετέχουν στον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, στους ασθενείς αυτούς .Με δεδομένο, ότι οι ασθενείς με ΣΔ1 αυξάνουν συνέχεια σε αριθμό , και επίσης , ότι οι ασθενείς αυτοί ζουν περισσότερα χρόνια , αναμένεται να αυξηθεί και ο αριθμός των ασθενών που θα υποστούν οστεοπορωτικό κάταγμα. Καλή ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας μπορεί να προλάβει τη μείωση της BMD , τις μεταβολές του ρυθμού οστικής ανακατασκευής και να μειώσει το κίνδυνο κατάγματος.

Επίπεδα δεικτών οστικής ανακατασκευής σε 75
προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με τύπου 1 διαβήτη.
(The uncoupling index was calculated as the osteocalcin Z
score minus NTx Z score.)



ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΔ και ΟΜ.

- **Munoz-Torres, et al. *Calcif Tissue Int* 58:316–319, 1996**
- **Kayath MJ, et al. *J Diabetes Complications* 8:97–104, 1994**
Διαπίστωσαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας και της έκτασης της μικροαγγειοπάθειας και της ΟΜ σε γυναίκες με φυσιολογική έμμηνο ρύση
- **Ενώ οι Mathiassen et al. *Intern Med* 227:325–327, 1990**
Παρακολούθησαν τις μεταβολές της ΟΜ σε 19 ασθενείς με ΣΔ1 (8 γυναίκες), χωρίς επιπλοκές από τη νόσο αρχικά, και διαπίστωσαν ότι μετά από 11 χρόνια, επιδεινώθηκε η ΟΜ μόνο στις γυναίκες εκείνες που εμφάνισαν πρωτεинуρία ή αμφιβληστροειδοπάθεια.
- **Στη μελέτη Blue Mountain Eye στην Australia, *Diabetes Care* 24:1198–1203, 2001** διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ αμφιβληστροειδοπάθειας και όλων των καταγμάτων τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες και στους δύο τύπους διαβήτη

Περιφερική νευροπάθεια και ΟΜ

- **Forst et al. *Diabet Med* 12:874–879, 1995**

Σε ασθενείς με ΣΔ1 διαπιστώθηκε μειωμένη ΟΜ στο φλοιώδες οστόύν στο ισχίο και σε μεγαλύτερο ποσοστό στο άπω άκρο της κερκίδας .

Στη σπονδυλική στήλη δε διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της ΟΜ.

Φαρμακευτικοί παράγοντες

Αντιυπερτασικά :

- ☀ Τα διουρητικά της αγκύλης αυξάνουν την αποβολή του ασβεστίου από το νεφρό ενώ
- ☀ τα θειαζιδικά διουρητικά την μειώνουν

Υπολιπιδαιμικά :

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας , και επίσης αφορούν και τους δύο τύπους του διαβήτη, μπορεί να επιδρούν στη οστική μάζα . Σε case-control μελέτες διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση αναστολέων της αναγωγής του HMG CoA μπορεί να αυξήσουν την οστική μάζα

Πτώσεις

Αυξάνεται ο κίνδυνος από τις επιπλοκές του διαβήτη

- ✓ Οπτικές διαταραχές λόγω αμφιβληστροειδοπάθειας ή καταρράκτη
- ✓ Διαταραχή της ισορροπίας – ορθοστατική υπόταση λόγω περιφερικής ή αυτόνομης νευροπάθειας
- ✓ Οξεία υπο- υπεργλυκαιμία μπορεί επίσης να προκαλέσουν παροδικές οπτικές διαταραχές , κακό συγχρονισμό , μυϊκή αδυναμία.
- ✓ Έλκη κάτω άκρων , εκτεταμένη νευροπάθεια ,έχουν σαν συνέπεια περιορισμένη κινητικότητα με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και οστεοπόρωση

Επίδραση της αντιδιαβητικής αγωγής στην οστική μάζα

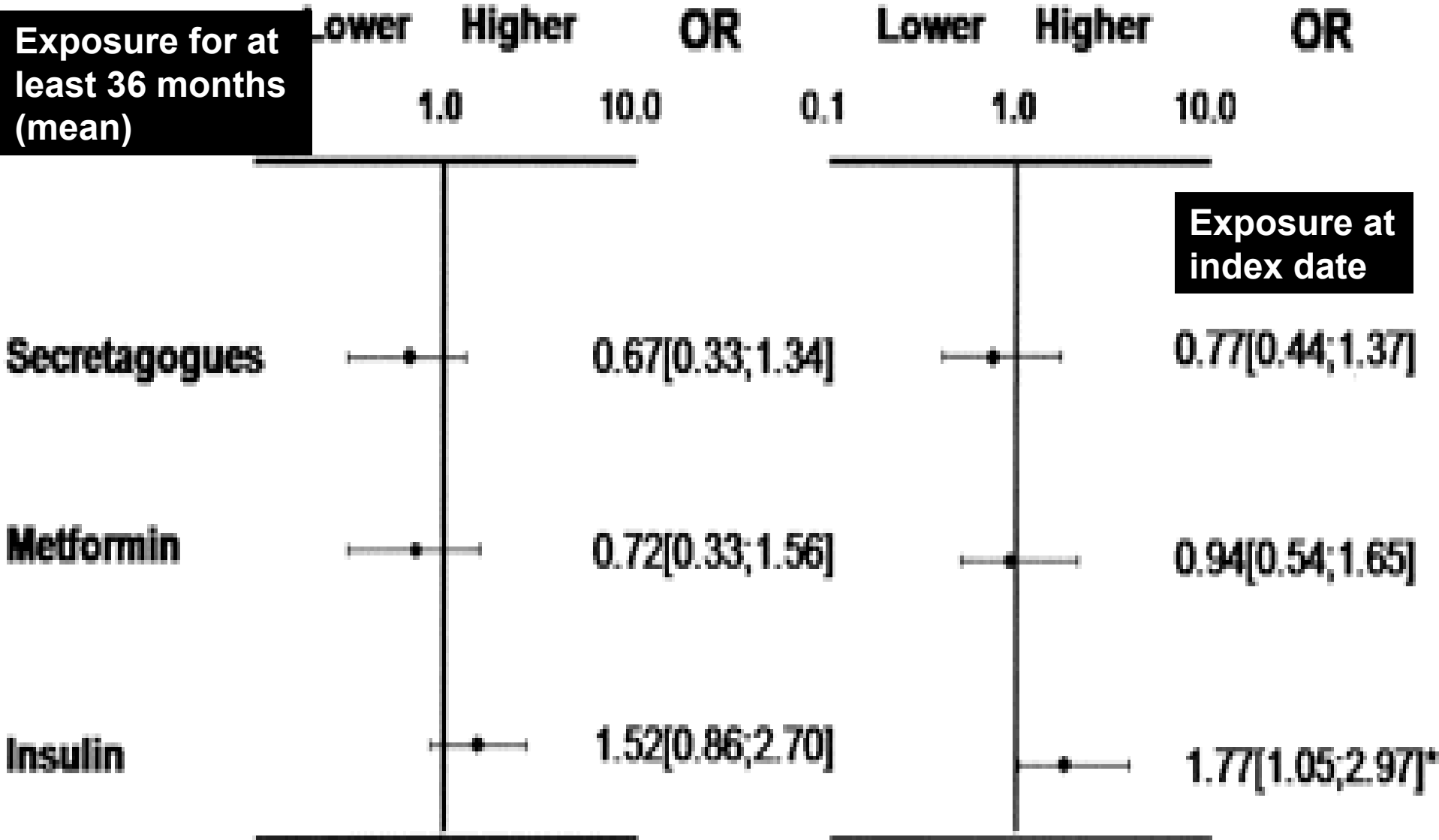
Bone Fractures and Hypoglycemic Treatment in Type 2 Diabetic Patients

Monami et al , Diabetes Care, volume 31, number 2, february 2008

Objective— Hypoglycemic treatments could modulate the risk for fractures in many ways. Most studies have not explored the effect on the incidence of bone fractures of individual oral hypoglycemic agents, rather all oral treatments as a whole. The aim of this case-control study, nested within a retrospective cohort, is the assessment of the risk for bone fractures associated with exposure to insulin or different oral hypoglycemic agents.

In conclusion, insulin-sensitizing treatment with metformin is not associated with a higher incidence of bone fractures, suggesting that the negative effect of thiazolidinediones is due to a specific action on bone metabolism, rather than to reduction of insulinemia. Conversely, current treatment with insulin increases the risk of fractures; At the same time, exposure to this agent in the longer term does not appear to affect bone frailty. Bone fractures deserve to be considered among treatment outcomes for the choice of hypoglycemic medication, particularly in older patients with type 2 diabetes.

Adjusted ORs, with 95% CI, for bone fractures of exposure to different hypoglycemic drugs in a logistic regression model.



Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy

Kahn et al for the ADOPT Study Group [2006](#), Vol 355, No 23:2427-2443

Rate of Fractures

	Rosiglitazone	Metformin	Glyburide
	number of patients (percent)		

Men	32 (3.95)	29 (3.36)	28 (3.35)
Women	60 (9.30)	30 (5.08)*	21 (3.47)*
Lower limb	36 (5.58)	18 (3.05)†	8 (1.32)*
Upper limb	22 (3.41)	10 (1.69)	9 (1.49)†
Spinal	1 (0.16)	1 (0.17)	1 (0.17)

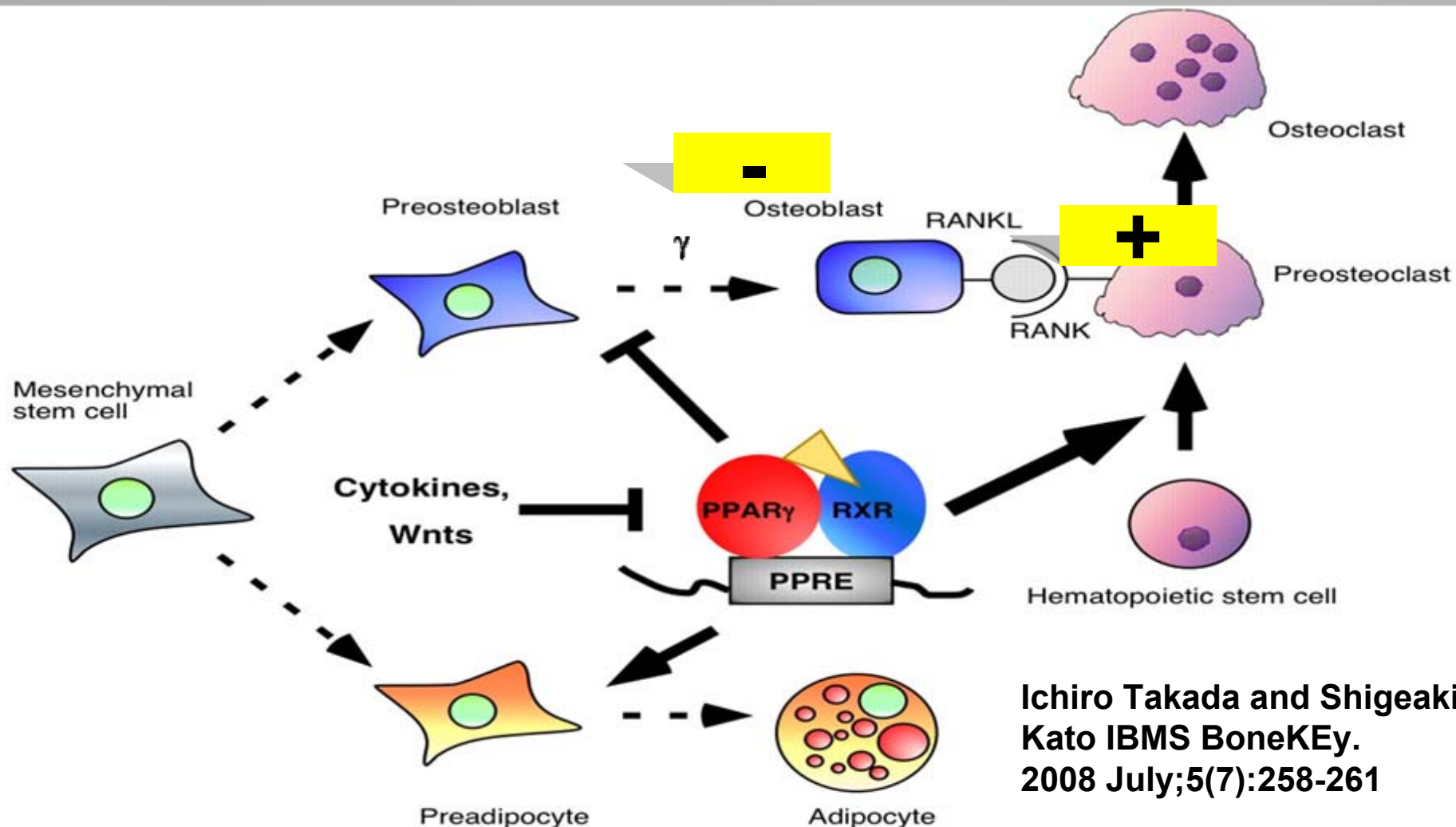
* $P < 0.01$ for the comparison with rosiglitazone (unadjusted, contingency chi-square test).

† $P < 0.05$ for the comparison with rosiglitazone (unadjusted, contingency chi-square test).

ΘΕΙΑΖΟΛΙΔΙΝΕΔΙΟΝΕΣ

- Δρουν μέσω του PPAR γ , και μπορεί να παρεμβαίνουν στον έλεγχο του οστικού μεταβολισμού . Η PPAR γ 2 ισομορφή είναι σημαντική για τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και των λιποκυττάρων από κοινό προγενήτορα .
- Η ενεργοποίηση του PPAR γ μπορεί να αναστέλλει την παραγωγή των κυττάρων της οστεοβλαστικής σειράς .

Δράση του PPAR- στην οστεοκλαστο- και οστεοβλαστογένεση. Ο PPAR- αναστέλλει την οστεοβλαστογένεση και προάγει την οστεοκλαστογένεση. Κυταροκίνες όπως IL-1, TNF- και Wnt μηνύματα (Wnt-5a, Wnt-10b) καταστέλλουν τη επανεργοποίηση (transactivation) του PPAR-



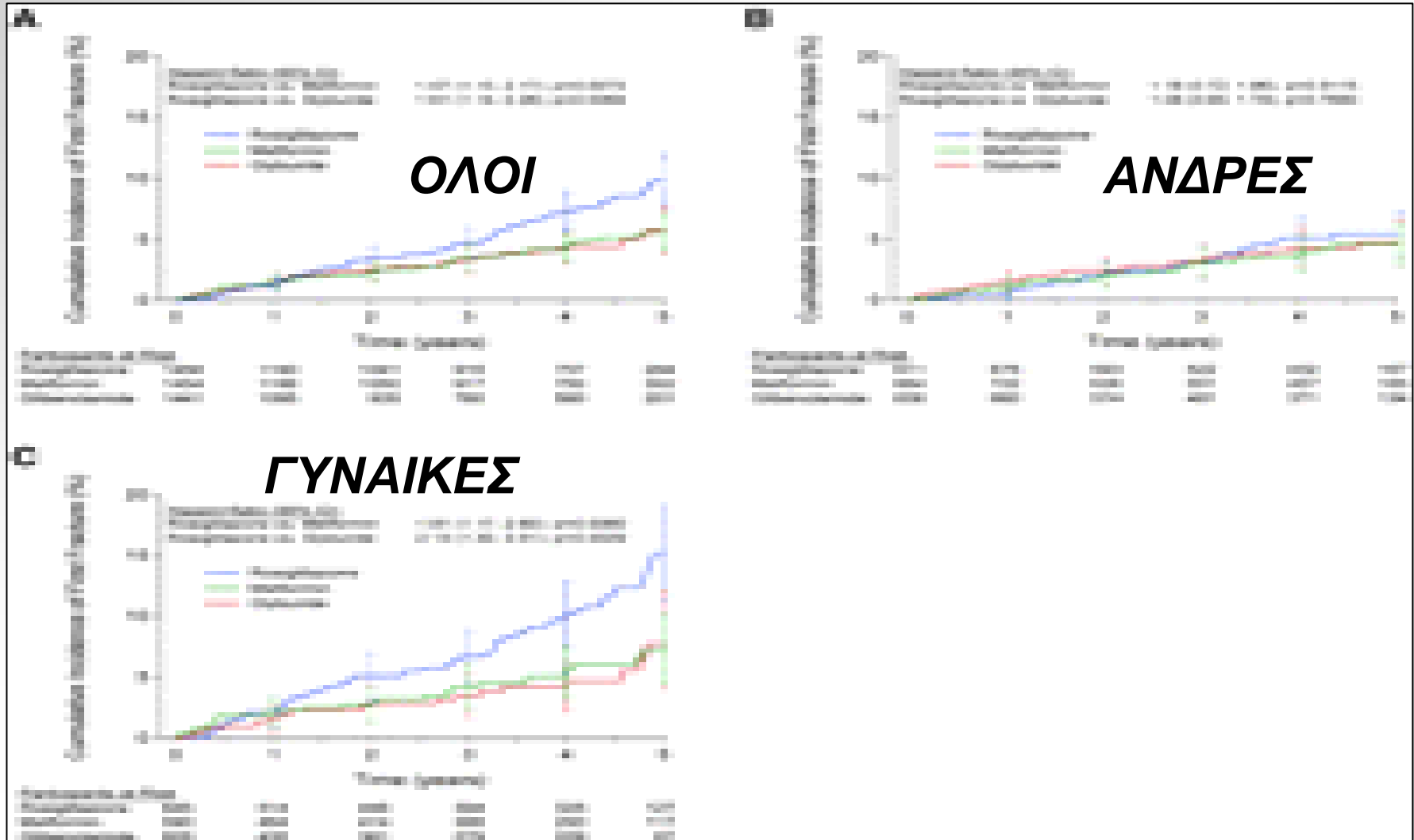
Ichiro Takada and Shigeaki Kato IBMS BoneKey. 2008 July;5(7):258-261

Rosiglitazone-Associated Fractures in Type 2 Diabetes

An analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT)

- **Steven E. Kahn, MB, CHB¹, Bernard Zinman, MD², John M. Lachin, SCD³, Steven M. Haffner, MD⁴, William H. Herman, MD⁵, Rury R. Holman, MD⁶, Barbara G. Kravitz, MS⁷, Dahong Yu, PHD⁷, Mark A. Heise, PHD⁷, R. Paul Aftring, MD, PHD⁷, Giancarlo Viberti, MD⁸ for the A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group**
Diabetes Care 31:845-851, 2008

Kaplan-Meier estimates of the cumulative incidence of fractures at 5 years in all patients (A), men (B), and women (C).



**Kahn et al, for the A Diabetes Outcome
Progression Trial (ADOPT) Study Group
Diabetes Care 31:845-851, 2008**

- **IN SUMMARY**, we have documented the increased risk of fractures with rosiglitazone relative to metformin or glyburide in women with type 2 diabetes. An increase in fracture risk has also been observed with pioglitazone, and these increases occur in the context of elevated fracture risk among women with type 2 diabetes generally. The mechanism by which these fractures occur is not clear. However, the risk of fracture should be considered in the care of patients with type 2 diabetes, especially female patients, treated with thiazolidinediones, and attention should be given to assessing and maintaining bone health according to current standards of care.

Use of Thiazolidinediones and Fracture Risk

Meier et al, *Arch Intern Med*. 2008;168(8):820-5.

- **Background** : Thiazolidinediones may adversely affect the skeleton owing to decreased bone formation and accelerated bone loss. .
- **Results** : After adjustment for age, body mass index, other antidiabetic drugs, comedication, and comorbidities, the ORs for users of 8 or more thiazolidinedione prescriptions (corresponding to approximately 12-18 months of therapy) compared with nonuse was 2.43 (95% confidence interval [CI], 1.49-3.95). Rosiglitazone (OR, 2.38; 95% CI, 1.39-4.09) and pioglitazone (OR, 2.59; 95% CI, 0.96-7.01) were used more frequently by case patients with fracture (predominantly hip and wrist fractures) than by controls. The association was independent of patient age and sex and tended to increase with thiazolidinedione dose. No materially altered relative fracture risk was found in association with the use of other oral antidiabetic drugs.
- **Conclusion** : This analysis provides further evidence of a possible association between long-term use of thiazolidinediones and fractures, particularly of the hip and wrist, in patients with diabetes mellitus.

Odds ratio for fractures with eight or more thiazolidinedione prescriptions

Drug	OR for fractures (95% CI)
Any thiazolidinedione	2.43 (1.49–3.95)
Rosiglitazone	2.38 (1.39–4.09)
Pioglitazone	2.59 (0.96–7.01)

....had a two- to threefold increased risk of hip and nonvertebral osteoporotic fractures compared with subjects who had never used these drugs, independent of patient age and sex. No materially altered relative fracture risk was found in association with the use of other oral antidiabetic drugs.

Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση

- **Άμεσες - οφειλόμενες στο ΣΔ**

Τύπου 1 ΣΔ

Αρρύθμιστος ΣΔ

Νεφροπάθεια

- **Οφειλόμενες σε επιπλοκές του ΣΔ**

Νευροπάθεια

Διαβητική διάρροια

- **Νοσήματα σχετιζόμενα με τον ΣΔ**

Νόσος Graves

Κοιλιοκάκη

Αμηνόρροια

Καθυστέρηση εφηβείας

Διαταραχές eating

- **Κίνδυνος πτώσεων**

Υπογλυκαιμικά επεισόδια

Νυκτουρία

Κακή όραση λόγω αμφιβληστροειδοπάθειας

Αστάθεια λόγω νευροπάθειας, ,ελκών κάτω άκρων , amputation

Ορθοστατική υπόταση

Screening Recommendations

ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- The U.S. Preventative Task Force συστήνει ότι ο έλεγχος πρέπει να γίνεται σε γυναίκες > των 65 ετών και σε γυναίκες ηλικίας 60–64 ετών που εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου .
- Είναι δύσκολο να καθορισθούν ιδιαίτεροι παράγοντες κινδύνου , αλλά το μειωμένο σωματικό βάρος θεωρείται καλός προγνωστικός παράγων χαμηλής οστικής μάζας .
- The National Osteoporosis Foundation επίσης συστήνει έλεγχο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (< των 65 ετών) που έχουν υποστεί κάταγμα ή έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση .
- Στους διαβητικού ασθενείς που δεν πληρούν αυτά τα κριτήρια , δεν υπάρχουν ακόμη << **evidence-based συστάσεις** >> , αλλά η κοινή λογική διαπιστώνει ότι η μέτρηση της BMD είναι σωστό να γίνεται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 , γυναίκες και άνδρες με οποιαδήποτε επιπλοκή , και στις λεπτές γυναίκες με ή χωρίς επιπλοκές .

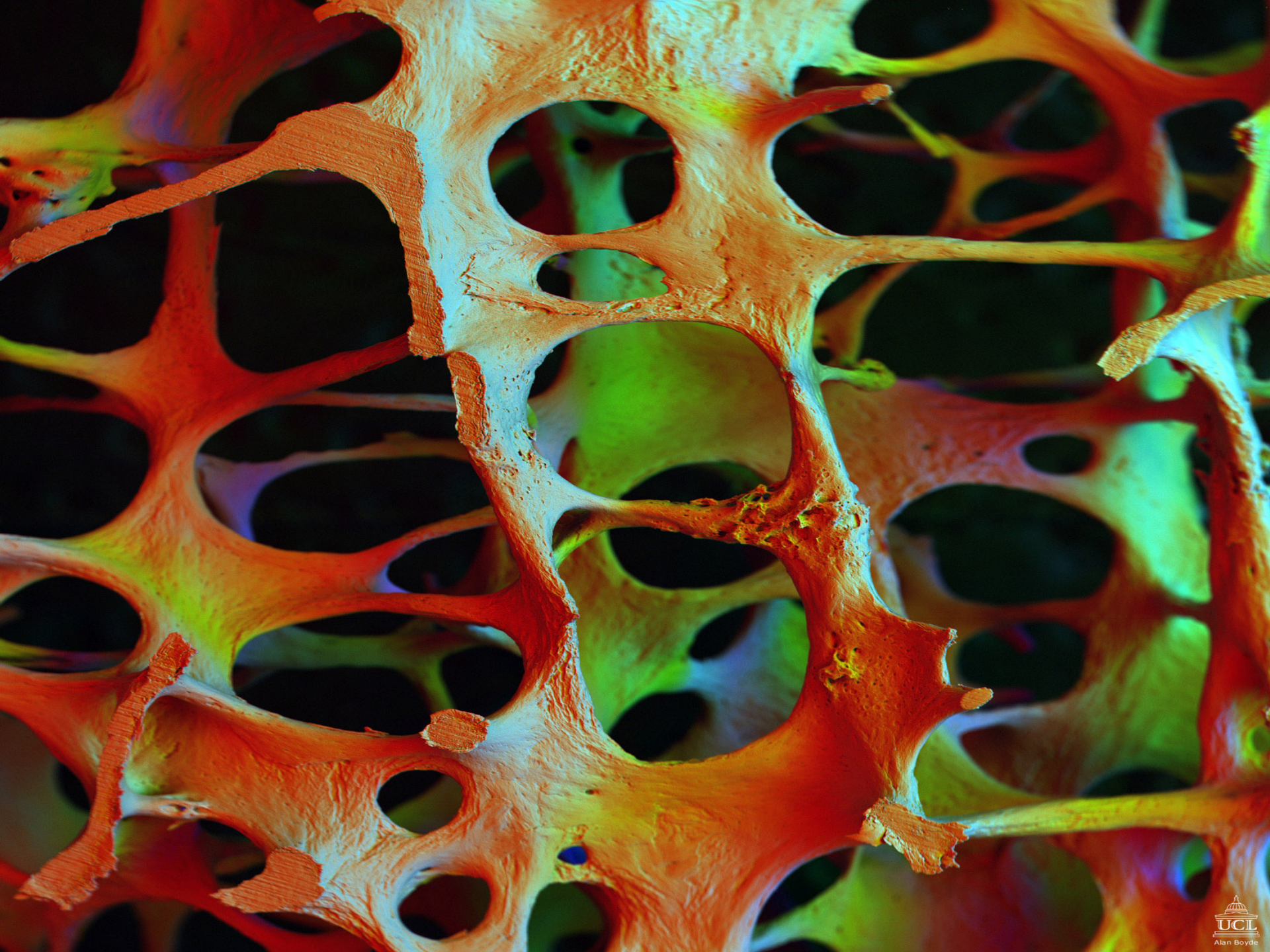
Μέτρα πρόληψης της οστεοπόρωσης

**The National Academy of Science
and National Institutes of Health
συστήνει :**

- **Ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου
1,000–1,500 mg και βιταμίνης D 800
IU.**
- **Άσκηση**
- **Διακοπή καπνίσματος .**
- **Πρόληψη πτώσεων**

Συμπερασματικά

- ✓ Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να εκτιμάται η οστική μάζα.
- ✓ Είναι σαφές ότι οι ασθενείς με ΣΔ1 έχουν χαμηλότερη οστική μάζα (BMD) και αυξημένο κίνδυνο για οστεοπορωτικά κατάγματα .
- ✓ Αυξάνουν συνεχώς τα δεδομένα αναφορικά με τους ασθενείς με ΣΔ2 που εμφανίζουν επιπλοκές της νόσου , ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα παρά το γεγονός ότι εμφανίζουν αυξημένη οστική μάζα σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔ1 .
- ✓ Θεραπευτική παρέμβαση αποτελεί το κλειδί στην πρόληψη των καταγμάτων , βελτιώνοντας την οστική μάζα και μειώνοντας τον κίνδυνο των πτώσεων .



Class	Drug	Typical dose	Potential adverse effects	Increase in spine BMD (duration of therapy) ^{106,110,124}	Vertebral fracture reduction?	Hip fracture reduction?
Hormone therapy	Estrogen + progesterone	0.625 mg/2.5 mg by mouth daily	Venous thromboembolism; breast cancer	5–7% (2 years)	+++	++
Bisphosphonates	Alendronate	10 mg by mouth daily or 70 mg by mouth once a week	Administer while fasting, with 8 oz. water in upright position for 30 min. to prevent pill-induced esophagitis; contraindicated if CrCl < 30–35 cc/min;	5–6% (2–3 years)	+++	++
	Risedronate	5 mg by mouth daily or 35 mg by mouth once a week	abdominal pain, dyspepsia	4–5% (1.5–3 years)	+++	++
Selective estrogen receptor modulator	Raloxifene	6 mg daily	Venous thromboembolism; hot flashes	2–3% (2–3 years)	+++	No*
Calcium regulating hormone	Calcitonin	200 IU nasal spray daily	Rhinitis	1–3% (5 years)	+	No
Anabolic hormone	Parathyroid hormone (teriparatide or rhPTH 1–34)	20 µg subcutaneously	Arthralgias; transient orthostatic hypotension; contraindicated with nephrolithiasis or bone metastases	9% (18 months)	+++	Non-vertebral combined (++)**

+++ = strong consistent effects; ++ = consistent effects; + = some effects; rhPTH = recombinant human parathyroid hormone; CrCl = creatinine clearance

*Not yet demonstrated for hip fracture reduction. The MORE trial¹⁰⁰ enrolled slightly younger women than the bisphosphonate trials demonstrating hip fracture reduction.^{115,116}

**Has demonstrated efficacy in reducing nonvertebral fractures combined but not hip fractures alone.

DIABETES MELLITUS

- Patients with diabetes mellitus have various skeletal disorders, including Osteopenia or osteoporosis, Charcot's arthropathy, and the diabetic foot syndrome

Αύξηση της συχνότητας του Σακχαρώδη Διαβήτη

- ✓ Περίπου 8 % των ενηλίκων εμφανίζουν ΣΔ και αναμένεται ότι
- ✓ η διάγνωση του διαβήτη θα αυξηθεί κατά 165 % το επόμενο μισό του αιώνα , λόγω :
 - της αύξησης του γηράσκοντος πληθυσμού
 - και
 - της παχυσαρκίας