

# Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 και οστεοπόρωση

Αλεξάνδρα Μπαργιώτα  
Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογίας-  
Ενδοκρινολόγος  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Θεσσαλονίκη 6 Οκτωβρίου 2017

## Σακχαρώδης διαβήτης και Οστεοπόρωση

- Δύο μεγάλες επιδημίες
- Περίπου 20% του πληθυσμού έχει διαβήτη ή προδιαβητικές καταστάσεις
- 50% των ηλικιωμένων έχει οστεοπόρωση

Centers for Disease Control and Prevention; <http://www.cdc.gov>).

- Μοιράζονται πολλά κοινά χαρακτηριστικά όπως π.χ.
  - γενετική προδιάθεση
  - μοριακούς μηχανισμούς

## Σακχαρώδης διαβήτης και Οστεοπόρωση

- Από πρόσφατες μελέτες φαίνεται ότι ο οστικός μεταβολισμός:
  - σχετίζεται με τη ρύθμιση της παραγωγής ενέργειας και την αντίσταση στην ινσουλίνη
  - είναι με την η παραγωγή ενέργειας υπό τον έλεγχο των ίδιων ρυθμιστικών παραγόντων:
    - ινσουλίνη
    - PPAR-γ
    - GLP1, GIP
    - οστεοκαλσίνη
- Οι περάγοντες αυτοί:
  - συνεισφέρουν στην ποιότητα του οστού επηρεάζοντας τη διαφοροποίηση των οστικών κυττάρων και το bone remodeling
  - αποτελούν φαρμακευτικό στόχο στο ΣΔ

## Σακχαρώδης διαβήτης και οστεοπόρωση

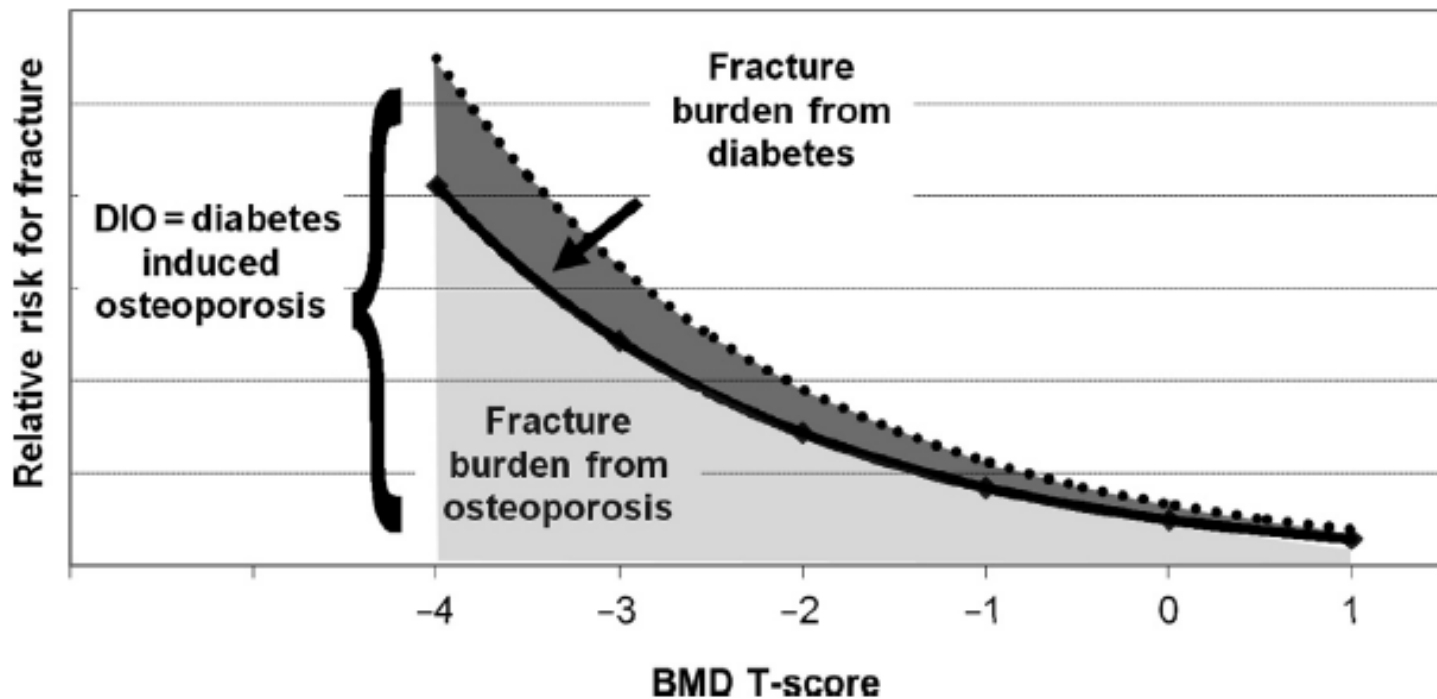
- “*. . . Any reduction of bone mass in diabetics that is revealed by sophisticated analysis is of no medical or economic importance. . . Further extensive studies of bone metabolism in diabetics are unlikely to yield results of practical importance. . .*”

**Heath HH III et al, *N Engl J Med* 1980;303:567-570**

## Σακχαρώδης διαβήτης και οστεοπόρωση

- Ο σακχαρώδης διαβήτης επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό
- Αλλά με διαφορετικό τρόπο και άλλους μηχανισμούς ο ΣΔ τύπου 1 και ο ΣΔ τύπου 2

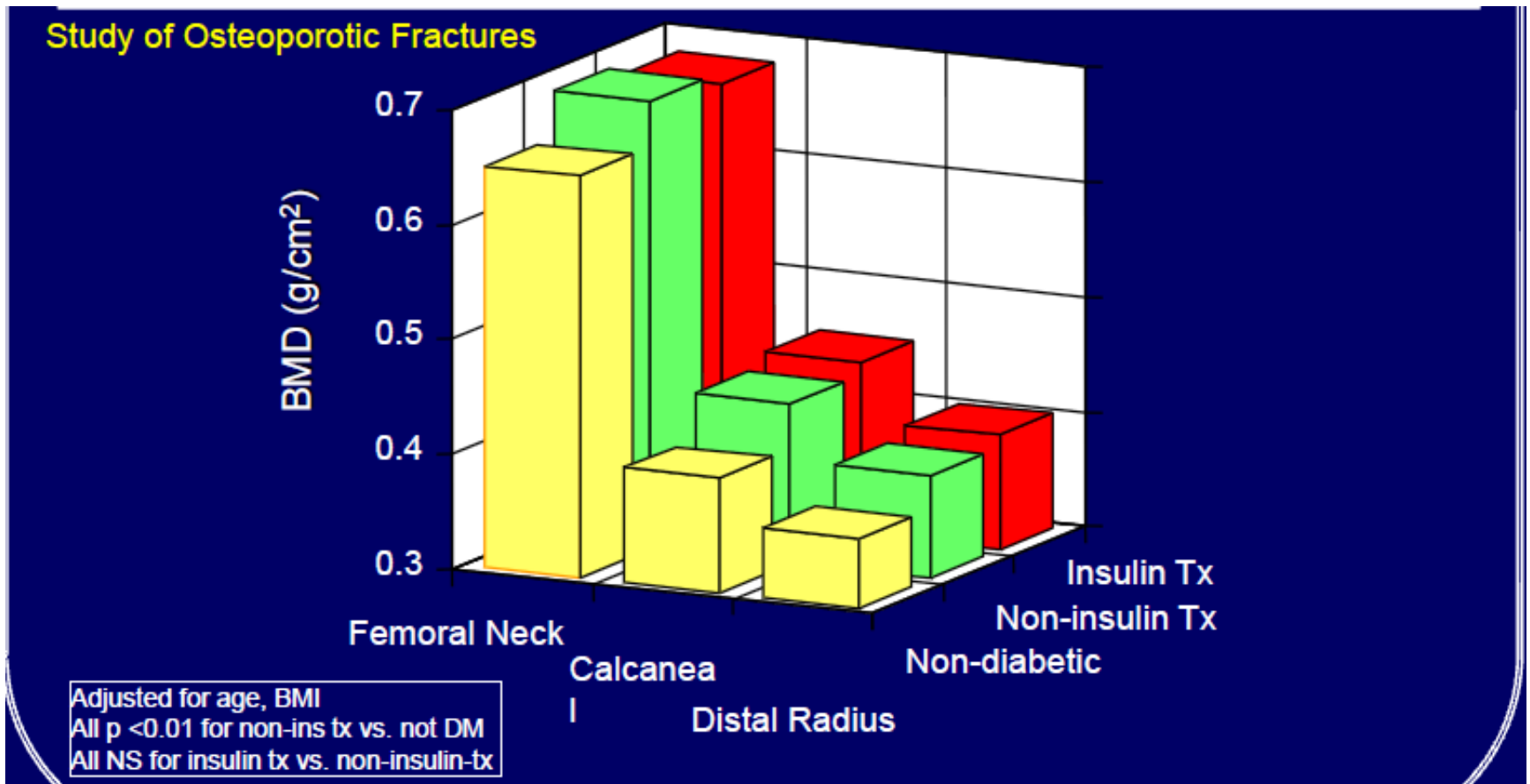
# ΣΔ και κατάγματα



ΣΔ2 και οστεοπόρωση:

Επιδημιολογικά στοιχεία

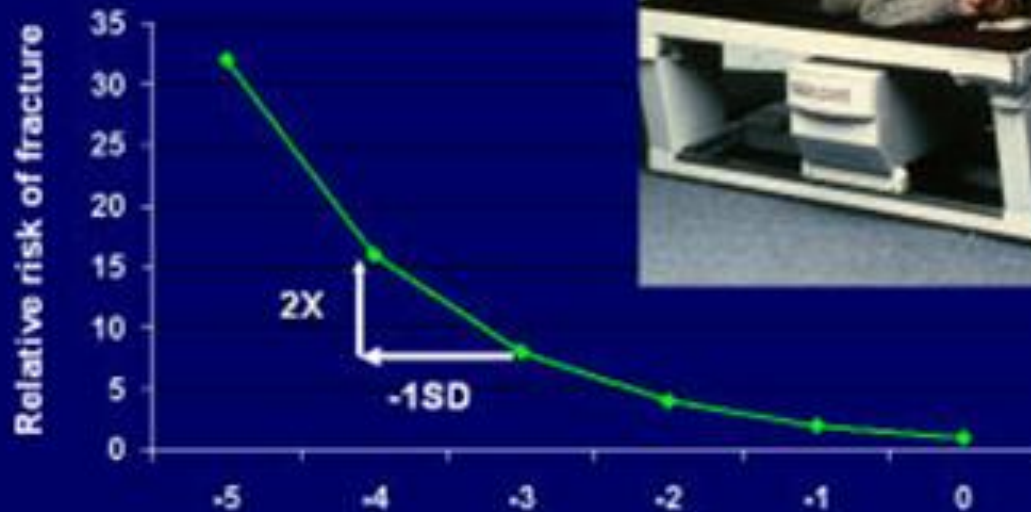
# Ασθενείς με ΣΔ2 έχουν αυξημένη οστική πυκνότητα



Schwartz AV et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:32-38  
Study of Osteoporotic Fractures

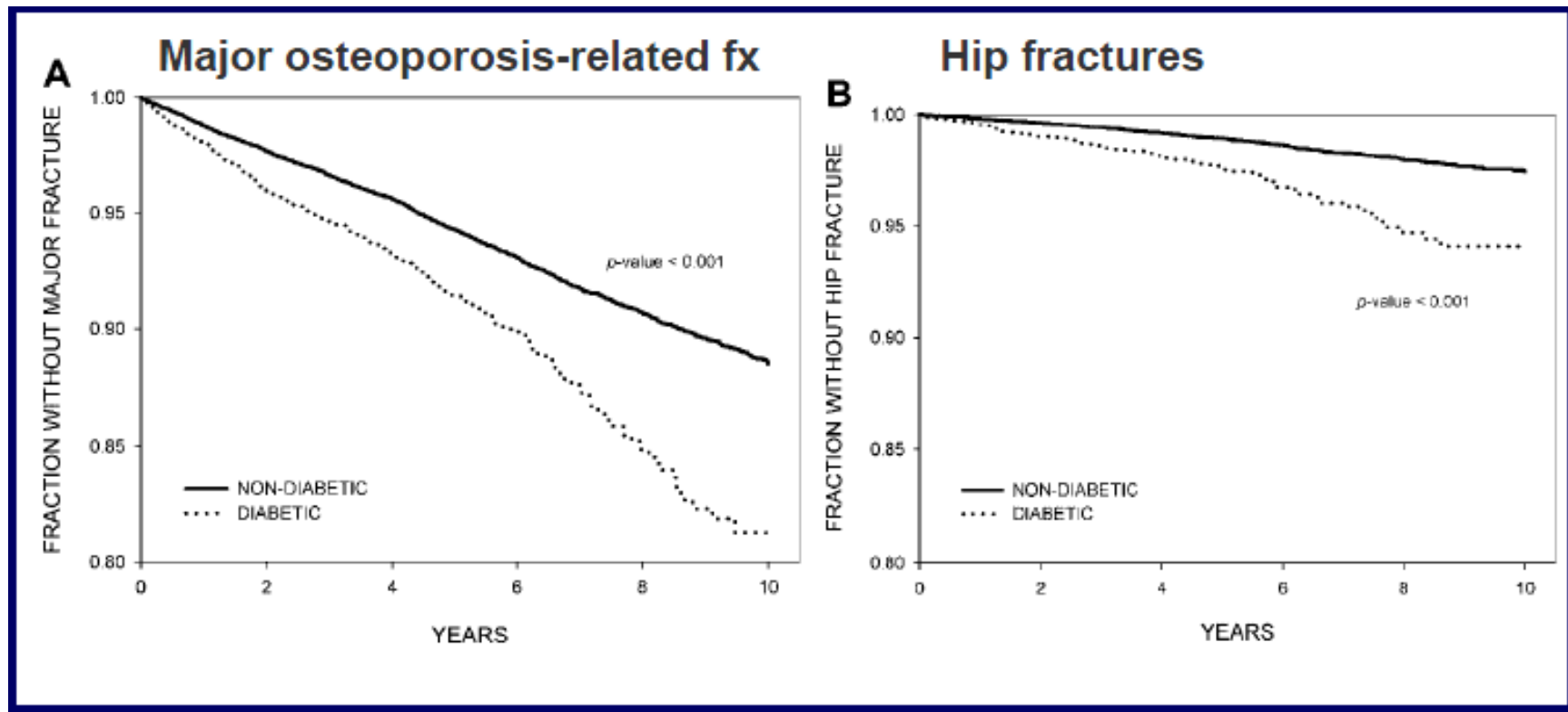


DXA is one of the most powerful predictors of fracture risk



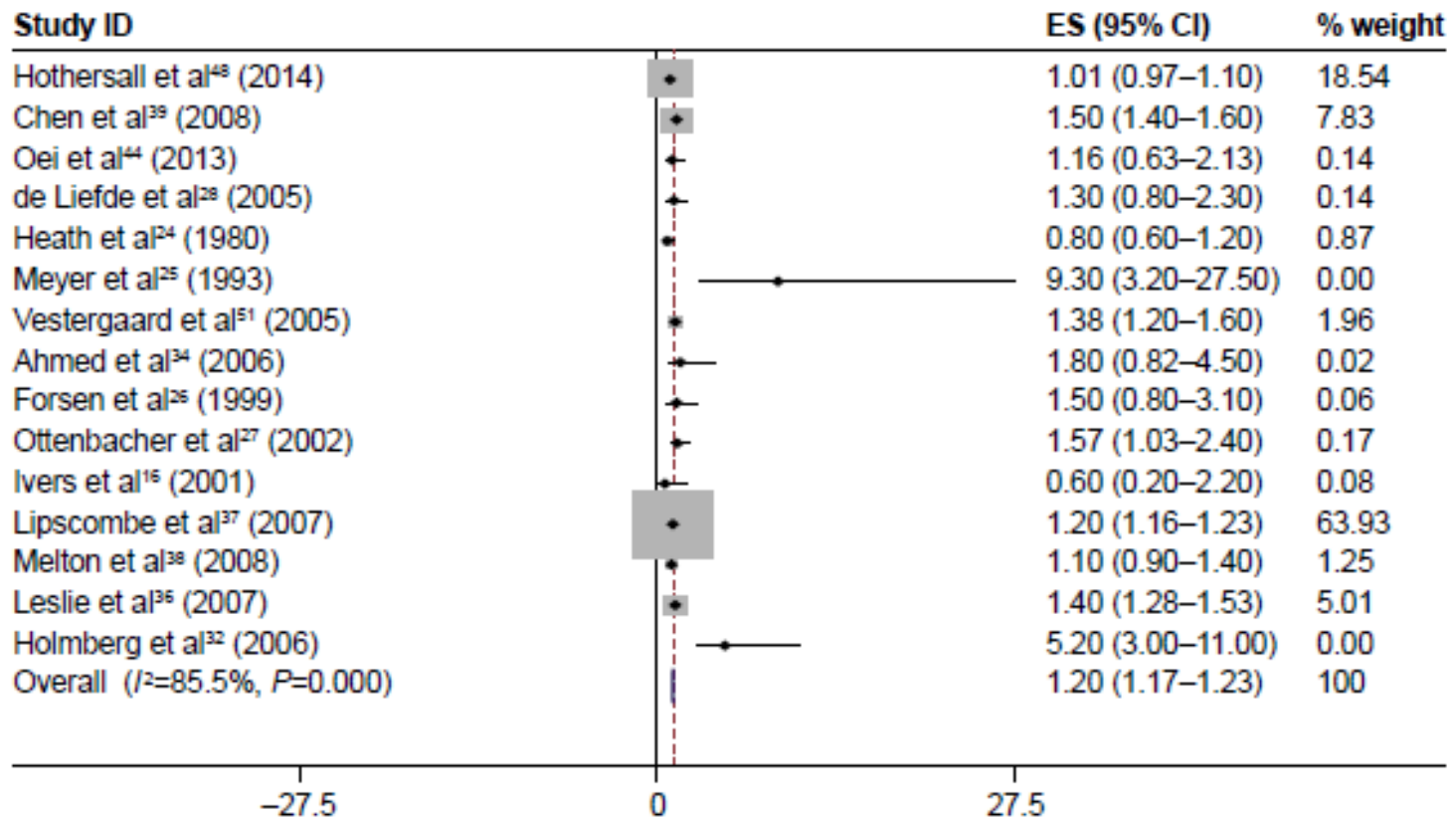
Με δεδομένη την *υψηλή οστική πυκνότητα* στο ΣΔ2 θα περίμενε κανείς οι ασθενείς αυτοί να *έχουν χαμηλό κίνδυνο κατάγματος* σε σχέση με άτομα ίδιας ηλικίας

# Ο κίνδυνος κατάγματος είναι αυξημένος σε ασθενείς με ΣΔ2



**Giangregorio LM et al, *J Bone Miner Res* 2012;27:301-308**

# Κίνδυνος κατάγματος ισχίου σε ΣΔ2 Μεταανάλυση



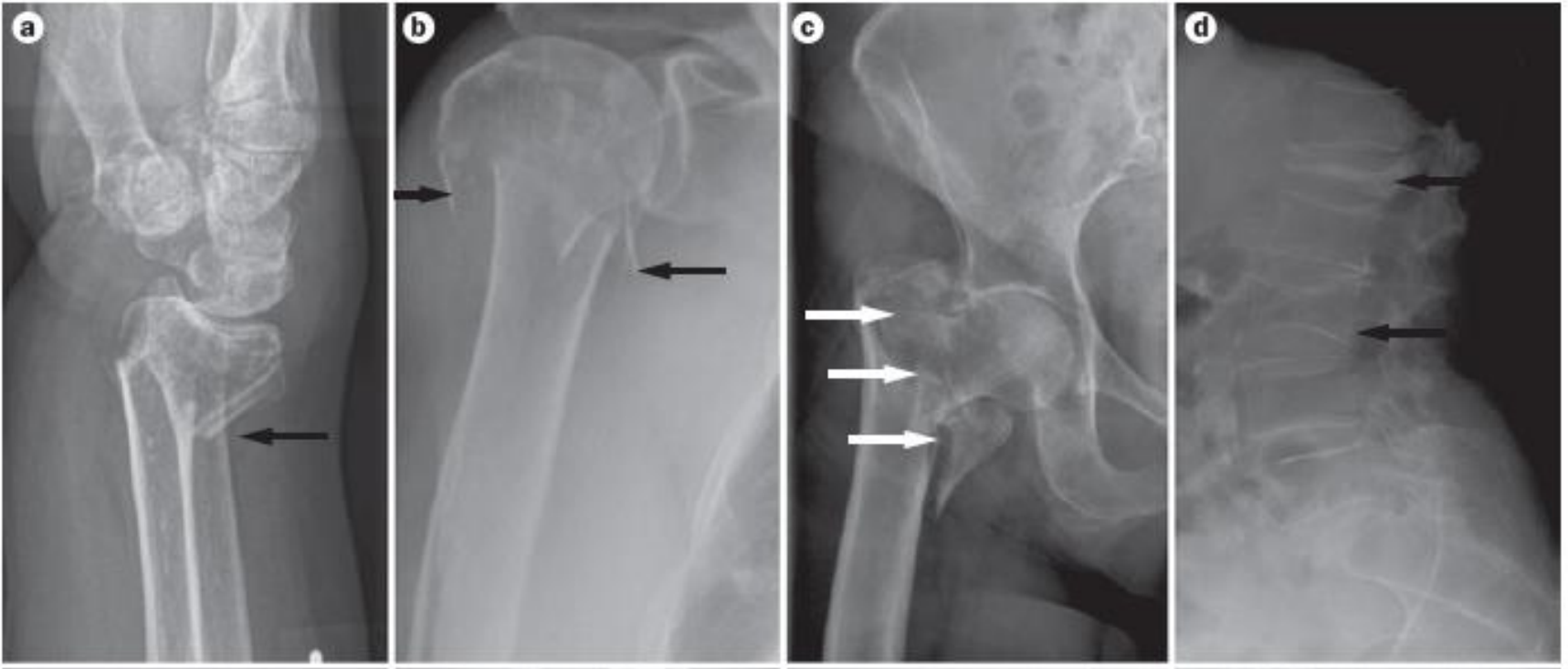
# ΣΔ2 και κίνδυνος κατάγματος

## Μεταανάλυση

**Table 2** Summary relative risk estimates from case–control and cohort studies of the association between type 2 diabetes mellitus and fractures incidence using meta-analysis methods

Type of fractures	Number of studies	Summary relative risk	95% confidence interval	Between studies	
				I <sup>2</sup> (%)	P for heterogeneity
Hip fractures	15	1.20	1.17–1.23	85.5	0.000
Wrist fractures	10	0.98	0.88–1.07	61.3	0.006
Vertebral fractures	9	1.16	1.05–1.28	95.9	0.000
Proximal humerus	5	1.09	0.86–1.31	84.0	0.000
Ankle fractures	3	1.13	0.95–1.32	0.0	0.762
Foot fractures	3	1.37	1.21–1.54	0.0	0.90
All fractures, total	27	1.17	1.15–1.20	85.5	0.000

## Οστεοπορωτικά κατάγματα σε ασθενείς με ΣΔ



**a | the distal radius, b | subcapital humerus, c | proximal femur and d | vertebrae**

# Οστική δομή σε ασθενείς με ΣΔ

**TABLE 1.** Bone density, structure, and strength at the femoral neck, comparing Rochester, MN residents with type 2 diabetes mellitus (cases) to age- and sex-matched community controls (40 matched pairs)

Variables	Women			Men			Both sexes combined		
	Cases (mean ± sd)	Controls (mean ± sd)	Δ (%)	Cases (mean ± sd)	Controls (mean ± sd)	Δ (%)	Cases (mean ± sd)	Controls (mean ± sd)	Δ (%)
<b>Bone density</b>									
aBMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.68 ± 0.15	0.57 ± 0.11 <sup>a</sup>	22	0.69 ± 0.15	0.65 ± 0.14	10	0.69 ± 0.15	0.61 ± 0.13 <sup>a</sup>	17
Total vBMD (mg/cm <sup>3</sup> )	337 ± 81	279 ± 58	25	276 ± 67	257 ± 53	11	311 ± 80	269 ± 56 <sup>a</sup>	19
Trabecular vBMD (mg/cm <sup>3</sup> )	216 ± 69	173 ± 49	30	183 ± 56	163 ± 38	16	202 ± 65	169 ± 44 <sup>b</sup>	24
Cortical vBMD (mg/cm <sup>3</sup> )	573 ± 76	522 ± 67 <sup>a</sup>	12	522 ± 69	526 ± 72	2	551 ± 77	523 ± 68	8
<b>Bone structure</b>									
Total area (cm <sup>2</sup> )	7.0 ± 0.7						7.0 ± 1.5	8.3 ± 1.9	-1
Endocortical area (cm <sup>2</sup> )	4.6 ± 0.8						4.6 ± 1.5	6.0 ± 1.6 <sup>a</sup>	-3
Cortical thickness (mm)	3.0 ± 0.6						2.9 ± 0.5	2.6 ± 0.4	12
<b>Bone strength relative to load</b>									
Fall load (N)	6763 ± 957	6316 ± 637	8	8031 ± 740	8308 ± 883	-2	7306 ± 1070	7170 ± 1243	3
Flexural rigidity (EI, kN × cm <sup>2</sup> )	440 ± 75	366 ± 79	25	739 ± 195	793 ± 186	1	567 ± 203	548 ± 252	14
Ratio (fall load ÷ EI × 100)	1.6 ± 0.3	1.8 ± 0.3	-6	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.4	9	1.4 ± 0.4	1.5 ± 0.4	0

**NORMAL**

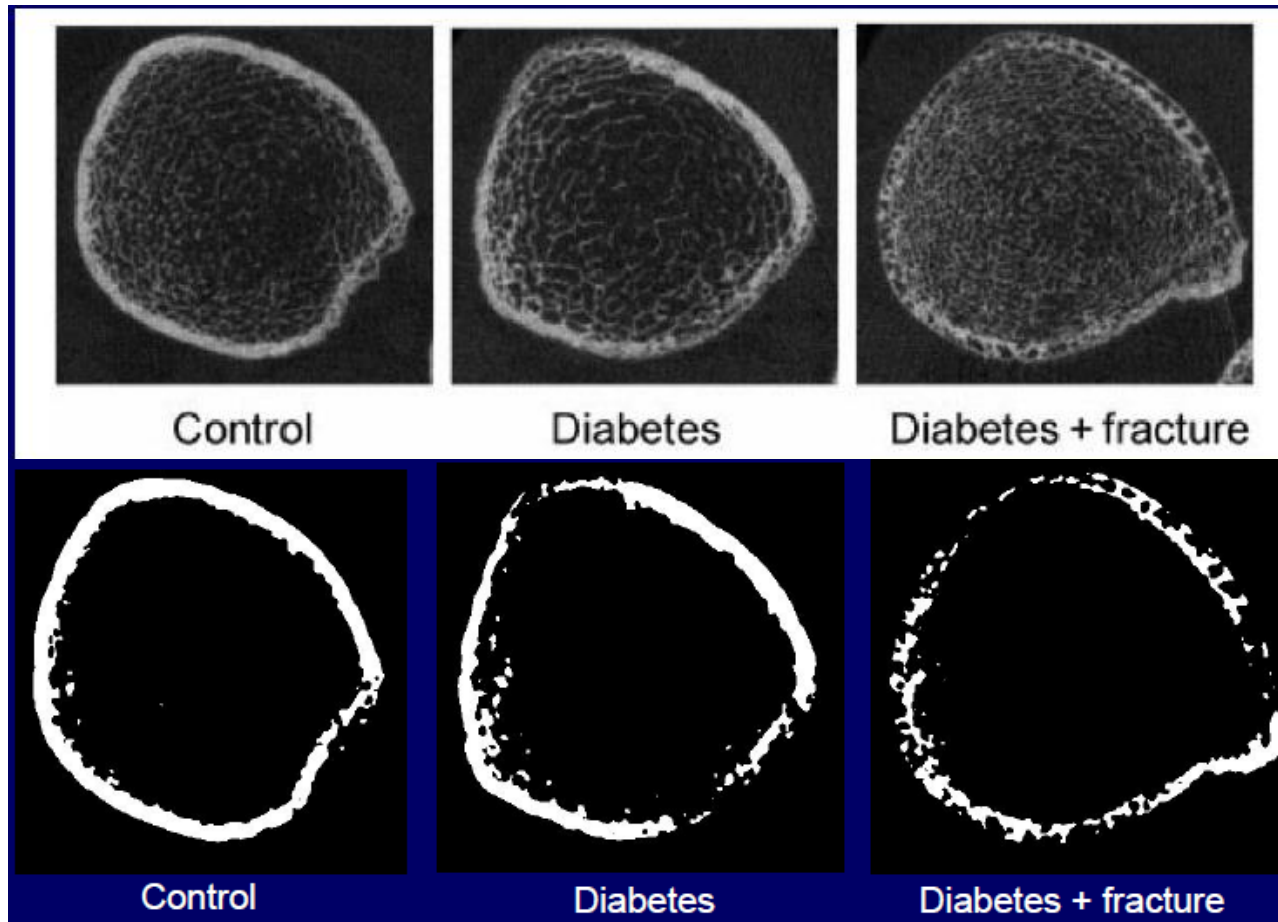
P values were adjusted for differences in BMI.

<sup>a</sup> P < 0.05.

<sup>b</sup> P < 0.01.

AΛΛΑ...

# Οι πόροι στη φλοιώδη μοίρα του οστού είναι αυξημένοι σε ασθενείς με ΣΔ και κάταγμα



**HIGH  
RESOLUTION  
pQCT**

*J Clin Endocrinol Metab 2010;95:5045-5055*

*Patsch JM et al, J Bone Miner Res 2013;28:313-324s*



ΣΔ2 και οστεοπόρωση:

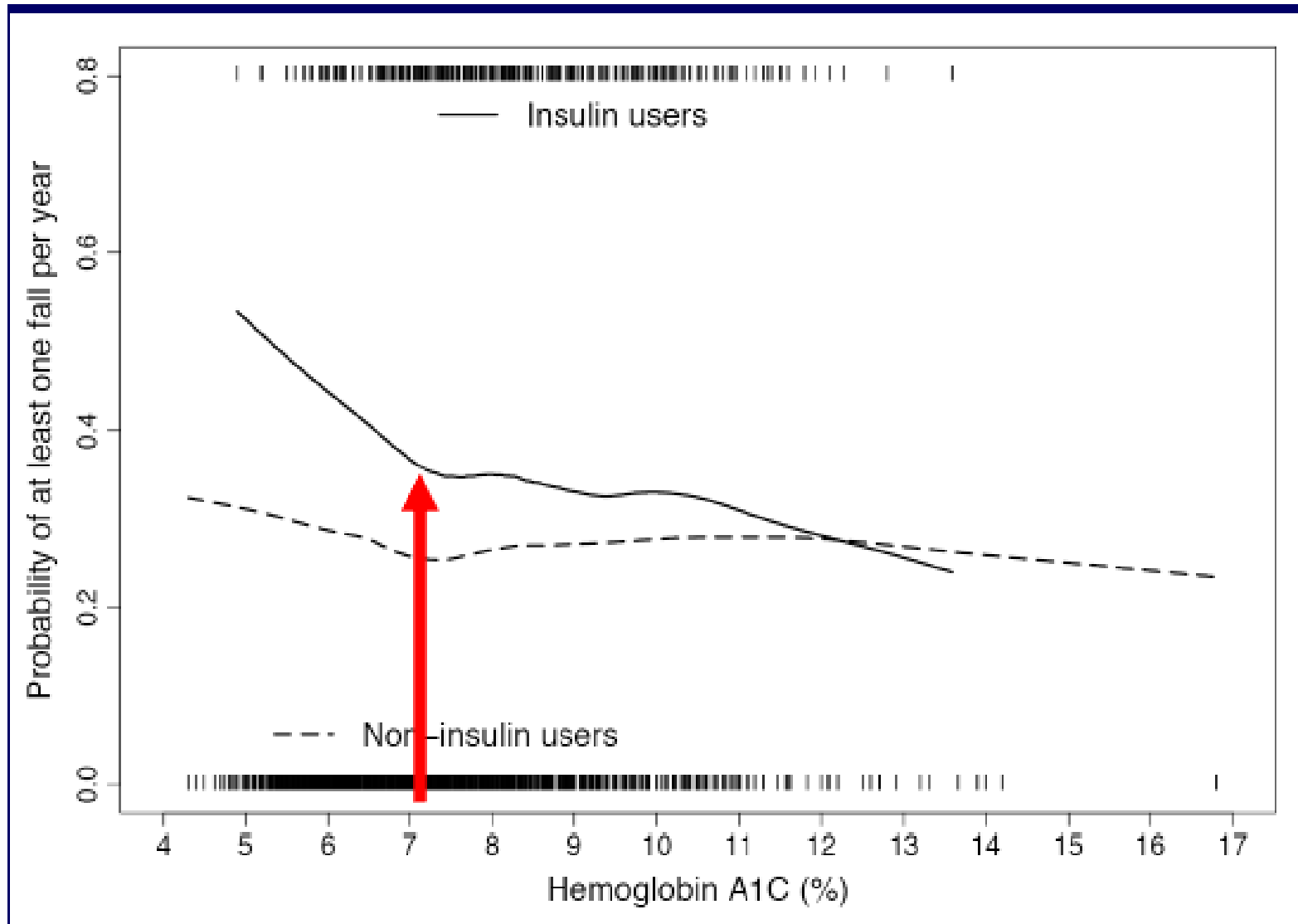
Παράγοντες κινδύνου

# Αιτίες αυξημένου κινδύνου κατάγματος στο ΣΔ2

## Type 2 diabetes

- General population risk factors
  - Older age
  - Lower bone mineral density
  - Lower body mass index
  - FRAX score and risk factors
  - Lower trabecular bone score
- 
- Longer duration of diabetes
  - Presence of complications (specifically retinopathy and nephropathy)
  - Increased fall risk
  - Hypoglycemia
  - Visual defects
  - Peripheral neuropathy
  - Disability

# Κίνδυνος πτώσεων: HbA1c και ινσουλίνη



### 3 Risk factors for the association between type 2 diabetes and fracture risk

Group	Studies (n)	Summary relative risk	95% confidence interval	Between studies		Between subgroups	
				I <sup>2</sup> (%)	P for heterogeneity	I <sup>2</sup> (%)	P for heterogeneity
Age (years)							
50–59	5	1.17	1.15–1.21	94.7	0.000	85.5	<0.001
60–69	12	1.20	1.10–1.30	81.2	0.000		
≥70	12	1.30	1.21–1.40	45.7	0.005		
Sex							
Female	7	1.44	1.18–1.70	91.3	0.000	91.3	0.043
Male	3	1.90	1.3–2.58	0.00	0.000		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )							
<30	11	1.44	1.24–1.65	29.5	0.193	92.6	<0.001
≥30	11	1.30	1.22–1.37	72.5	0.000		
Geographic area							
Europe	11	1.10	1.03–1.13	69.8	0.000	90.6	0.29
North America	17	1.18	1.15–1.20	85.5	0.000		
Asia	3	1.24	1.14–1.40	90.6	0.000		
Australia	2	1.18	1.0–1.36	91.7	0.000		
Follow-up period, years							
<10	21	1.19	1.16–1.22	83.2	0.000	89.9	0.004
≥10	8	1.13	1.08–1.18	89.9	0.000		
Duration of diabetes, years							
<10	6	1.00	0.93–1.06	78.2	0.003	93.2	<0.001
≥10	6	1.19	1.13–1.25	93.2	0.000		
Physical activity	3	0.75	0.65–0.85	92.4	0.000	NR	NR
Smoking status	3	1.29	0.92–1.88	92.0	0.000	NR	NR
Users of systemic corticosteroids	3	1.51	1.29–1.72	38.6	0.196	NR	NR
Insulin therapy	11	1.52	1.42–1.61	4.8	0.393	NR	NR
Treated with thiazolidinediones	3	0.75	0.60–0.91	0.0	0.513	NR	NR

Abbreviations: BMI, body mass index; NR, not reported.

## Επίπτωση στην οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο καταγμάτων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ΣΔ

Medications	Bone mineral density	Fractures
Metformin	↑ In rodent and in vitro	More data needed
Sulfonylurea	↔	↓
TZDs	↓	↑
Insulin	↑ In rodent and in vitro	↑
GLP-1 agonist	↑	More data needed
DDP-4 inhibitors	↑	↓
SGLT2 inhibitors	↓	↑
Thiazide	↑	↓
Loop diuretics	↓	↑

# Μετφορμίνη και οστικός μεταβολισμός

- Adopt καμία επίπτωση και στη Rochester μικρή ελάττωση του κίνδυνου κατάγματος

Kahn et al, Diab. Care 2008: 31 845-51

Melton LJ, J Bone Miner Res ,2008 1334-42

- Μηχανισμοί:
  - ενεργοποίηση των οστεοβλαστών
  - Ελάττωση των AGEs
  - Αύξηση της OPG
  - Ελάττωση της δράσης των οστεοκλαστών

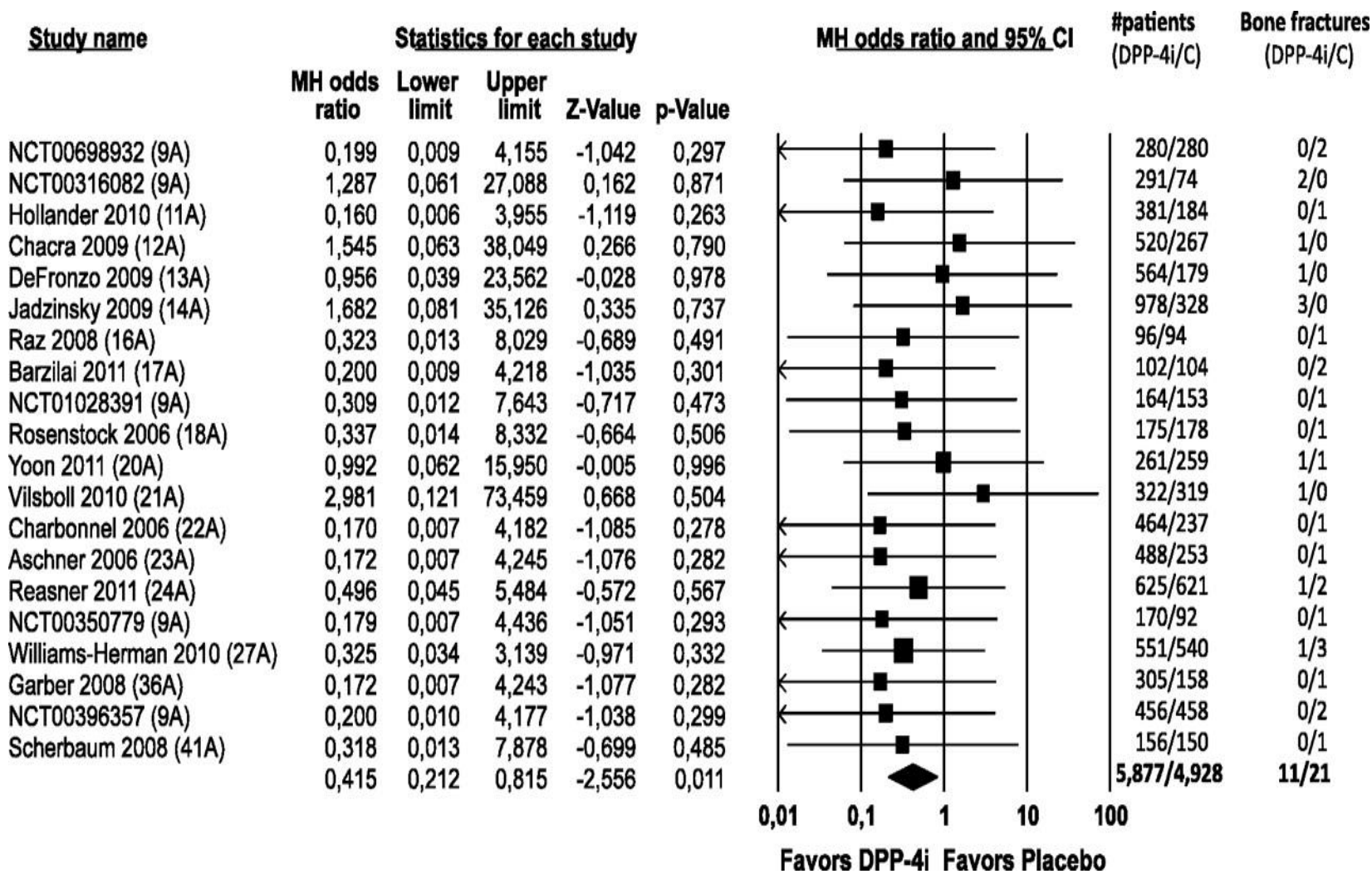
## Σουλφονουλιδίες και κίνδυνος κατάγματος

- **Sulfonylureas**
  - In ADOPT <sup>1</sup> and Rochester <sup>2</sup> studies
    - No effects on fracture risk
  - In ADOPT
    - No effects on BMD
    - Decreased P1NP

1. Kahn SE et al. *Diabetes Care*. 2008;31:845-51.

2. Melton LJ et al. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1334-42.

# Σχετικός κίνδυνος κατάγματος σε ασθενείς με ΣΔ-2 που λάμβαναν αναστολείς DPP-4 (Case-control μελέτες)





# Ινκρετίνες και οστικός μεταβολισμός

- Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι οι ινκρετίνες αυξάνουν την οστική πυκνότητα και βελτιώνουν την ποιότητα του οστού

## Μηχανισμοί:

- GLP-1 receptor signaling έμμεσα διαμέσου του συστήματος καλσιτονίνης ελέγχει τον οστικό μεταβολισμό
  - GLP-2 δρα σαν αντικαταβολική ορμόνη στο οστό
  - GIP δρα σαν αντικαταβολική και σαν αναβολική ορμόνη στο οστό
- 
- Επαρκή κλινικά δεδομένα για τους αγωνιστές του GLP-1 δεν υπάρχουν ε πι του παρόντος
    - Μία μελέτη 44 εβδομάδων με εξενατίδη δεν έδειξε μεταβολή στους δείκτες οστικού μεταβολισμού, παρά την κατά 6% μείωση του βάρους

Bunck MC, Diabetes Obes Metab. 2011; 13:374–377

## Γλιταζόνες και κίνδυνος κατάγματος

- **10 randomized controlled trials involving 13,715 participants. Rosiglitazone and pioglitazone were associated with a significantly increased risk of fractures overall in the 10 randomized controlled trials (OR 1.45, 95% confidence interval [CI] 1.18–1.79;  $p < 0.001$ ).**
- **Five of the randomized controlled trials showed a significantly increased risk of fractures among women (OR 2.23, 95% CI 1.65–3.01;  $p < 0.001$ ) but not among men (OR 1.00, 95% CI 0.73–1.39;  $p = 0.98$ ).**

## Γλιταζόνες και κίνδυνος κατάγματος

- **Strong evidence of modest increase in risk of extremity fractures, especially among women.**
- **Less dramatic if any effects on typical osteoporotic fractures**
- **Plausible mechanism:**
  - **decreased osteoblastogenesis**
- **Slight and inconsistent effects on BMD and bone architecture**
- **decreased biochemical indices of bone formation;**
- **? effects on bone resorption**

## Γλιταζόνες και οστικός μεταβολισμός

- **Clinical effects:**
  - **Variable effects on measures of bone structure and strength by pQCT**  
Schwartz AV et al. *Calcif Tissue Int.* 2013;92:477-86.
  - **Decreased markers of bone formation within weeks of starting therapy**
    - **increase in serum sclerostin (11% at 2 weeks)**  
Van Lierop AH et al. *Europ J Endocrinol* 2012;166:711-5.
  - **Variable increases in bone resorption markers**
  - **Increased urinary calcium excretion**  
Zanchi A et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96 E1482-5.

## Ινσουλίνη και οστικός μεταβολισμός

- **In vitro and animal studies**
  - **decreased differentiation and proliferation of osteoblasts**
    - minimal effect on mature osteoblasts
  - **induced osteocyte apoptosis**
  - **modestly increased in osteoclast activity**
    - observed mostly in old rats
- **decreased bone mass, bone volume and impaired architecture in mice and rats**

Ecka-Czemik B. *Clinic Rev Bone Miner Metab.* 2013;11:48-58.



## Ινσουλίνη και οστικός μεταβολισμός

- **Insulin**

- **Increases osteoblast number and function**
- **May increase osteoclastogenesis**
  
- **In older women with type 2 DM, foot fracture incidence (but not other fractures) as higher among those taking insulin vs non-insulin therapy or non-diabetic women**

*Schwartz AV et al. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1328.*

- **In older women with type 2 DM, fall frequency was increased x2 in women taking insulin vs non-insulin therapy**

*Schwartz AV et al. Diabetes Care. 2002;25:1749-54.*

## Ινσουλίνη και οστικός μεταβολισμός

- **Insulin**
  - Hip fracture risk was enhanced among patients who required insulin therapy to manage their diabetes (HR, 1.3; 95% CI, 1.1–1.5)

Melton LJ et al. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1334-42.

- **But no prospective studies**

## SGLT2 αναστολείς

- Αύξηση των καταγμάτων του αντιβραχίου σε ηλικιωμένους ασθενείς με θεραπεία με κάποιους SGLT2 αναστολείς
- Η Καναγλιφοζίνη φαίνεται να σχετίζεται με ελάττωση της οστικής πυκνότητας, αύξηση των δεικτών οστικής απορρόφησης και αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων στη μελέτη CANVAS
- Χρειάζονται περισσότερες μελέτες

Hasan MF, Diab. Res and Clin Pract , 2014

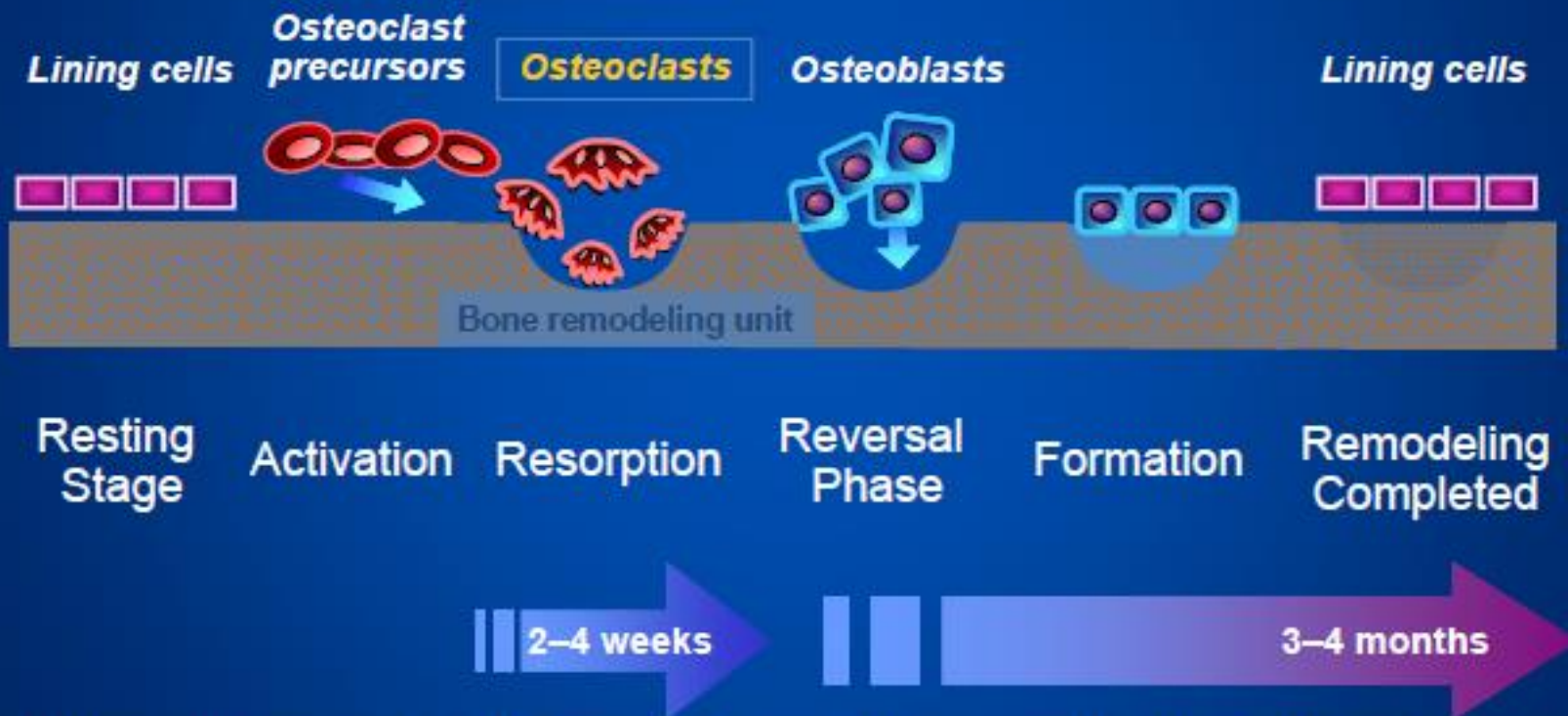
Blevins TC Postgrad Med. 2017 Jan;129(1):159-168



ΣΔ2 και οστεοπόρωση:

Παθοφυσιολογία

# Normal Bone Remodeling: A Coupled Homeostatic Process



1. Marcus R. In: Hardman JG et al. *Goodman & Gillman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 10<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill; 2001:1715–1743.
2. Tanaka Y et al. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4:325–328.
3. Rosen CJ. <http://www.endocrinologyadvisor.com/index.htm>. March, 2006.

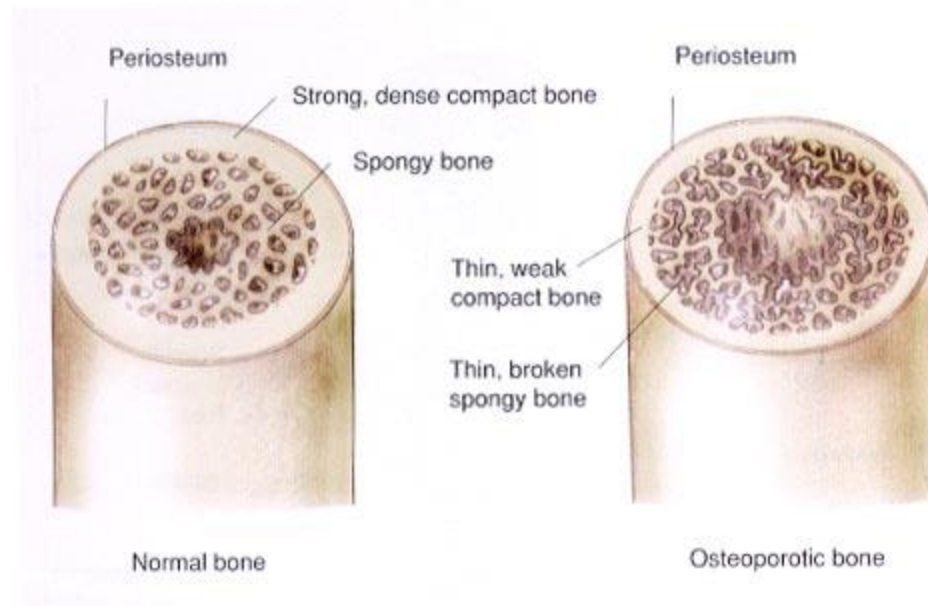
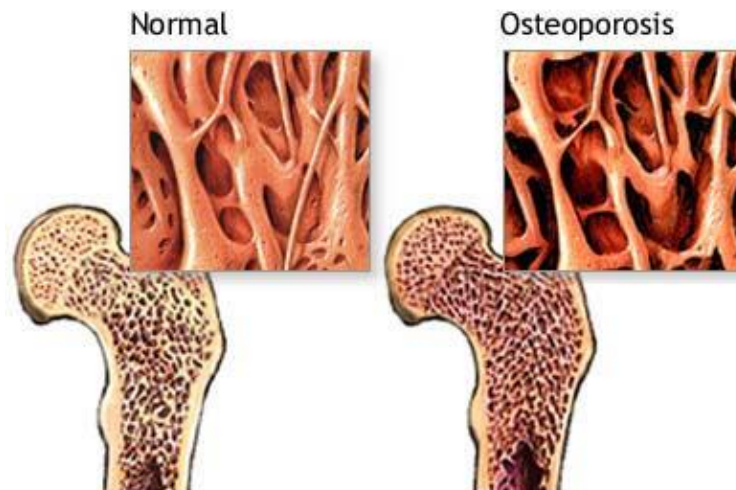
- **Οστεοπόρωση:**

-απώλεια της οστικής μάζας

-και διαταραχή της  
μικροαρχιτεκτονικής του  
σκελετού

με αποτέλεσμα αυξημένο  
κίνδυνο καταγμάτων

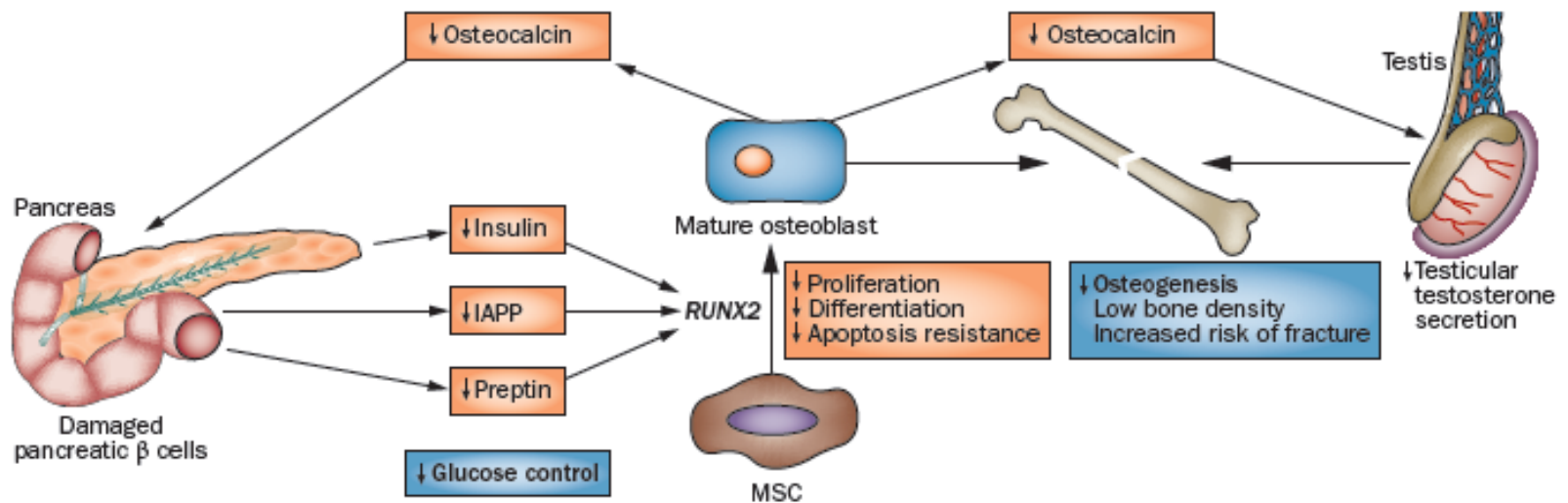
Am J Med 1991;90:107-110.



# Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αυξημένου κινδύνου κατάγματος στο ΣΔ2

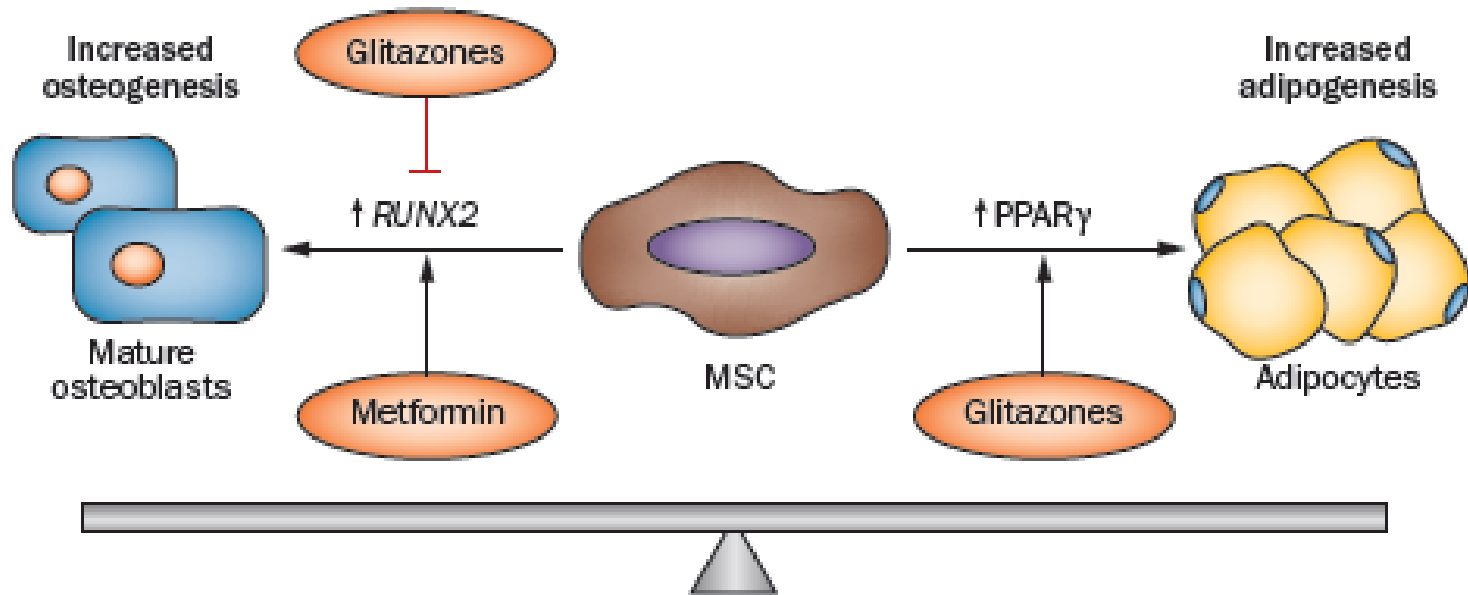
- Πολυπαραγοντικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί
  - ελάττωση της ινσουλίνης
  - αύξηση του οξειδωτικού φορτίου
  - φλεγμονή
  - αύξηση των AGE's
- Οδηγούν σε
  - εξασθένηση των οστικών δομών
  - σε μείωση της οστικής πυκνότητα

## Σχέση οστικού μεταβολισμού και β-κυττάρου



Pancreatic  $\beta$ -cell destruction in patients with T1DM prevents secretion of insulin, IAPP and preptin, thereby reducing their effects on the *RUNX2* gene. This reduction decreases proliferation and differentiation of MSCs into osteoblasts and their resistance to apoptosis—preventing osteogenesis and bone mass accrual. Moreover, reduced insulin secretion in patients with DM prevents stimulation of osteoblasts to produce osteocalcin, which stimulates  $\beta$ -cell proliferation and acts on the testes to produce testosterone, a hormone that increases osteogenesis.

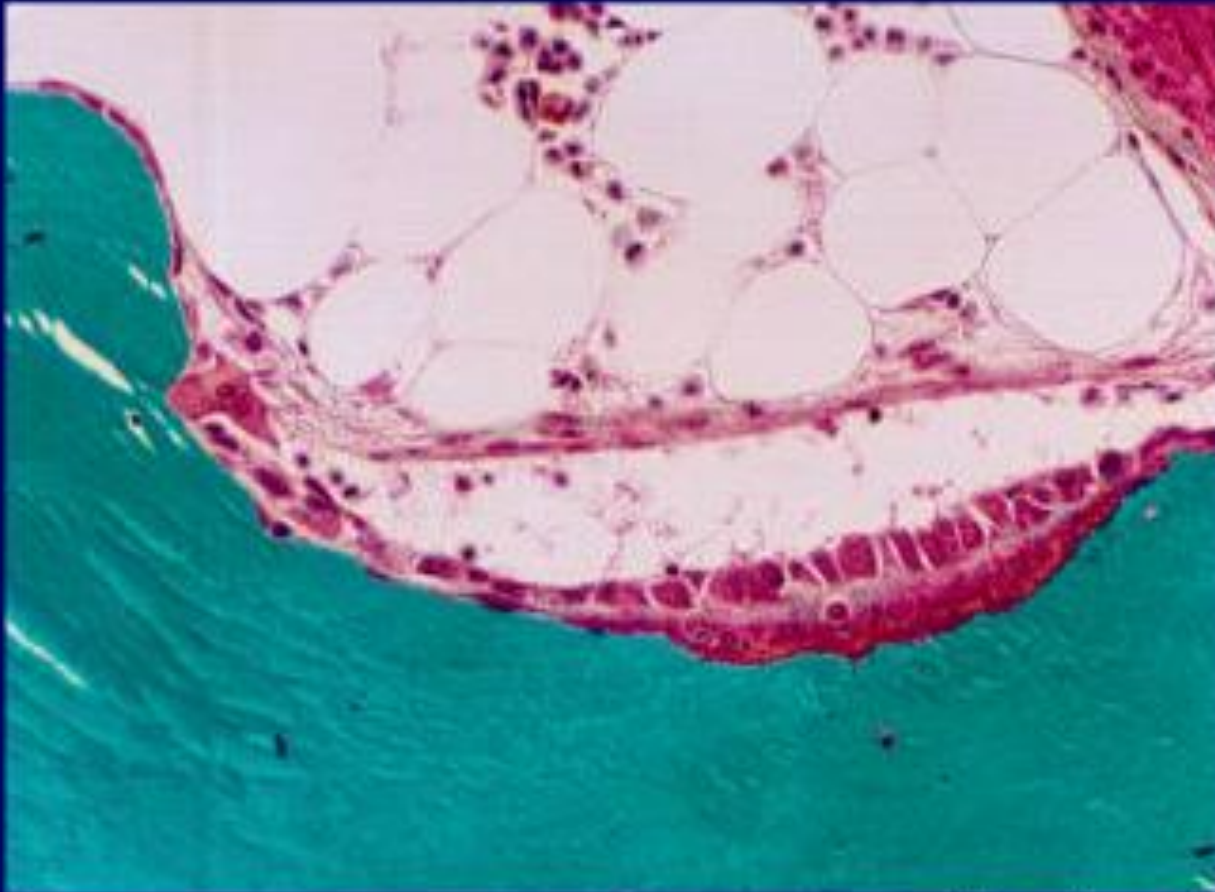
## Skeletal effects of pharmacological treatments for T2DM



Metformin increases the differentiation of MSCs into osteoblasts through its actions on *RUNX2*. *Glitazones* simultaneously suppress *RUNX2* and activate *PPAR $\gamma$* , which drives differentiation of MSCs into adipocytes, thereby reducing osteogenesis.

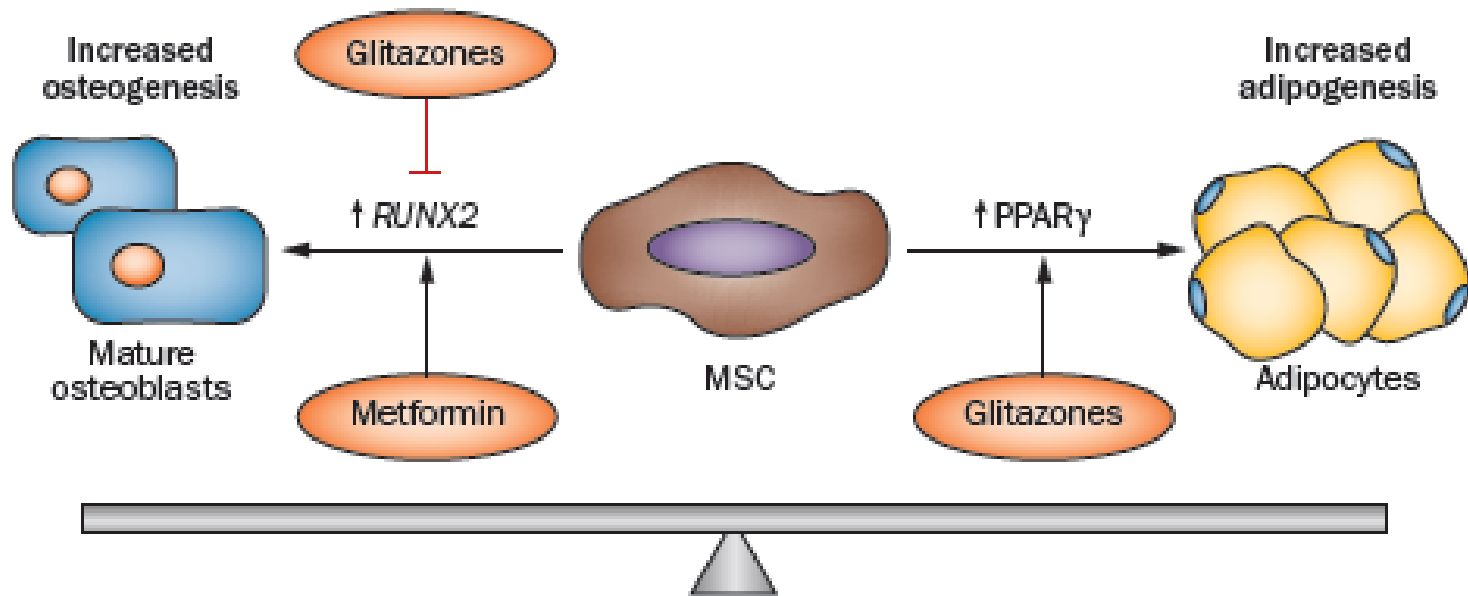


Μέρος του μικροπεριβάλλοντος του οστού  
είναι και λιπώδης ιστός



From Flemming Melsen, DK

# Ο υποδοχέας PPAR-γ ελέγχει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και οστεοβλαστών



***Glitazones simultaneously suppress RUNX2 and activate PPAR $\gamma$ , which drives differentiation of MSCs into adipocytes, thereby reducing osteogenesis.***

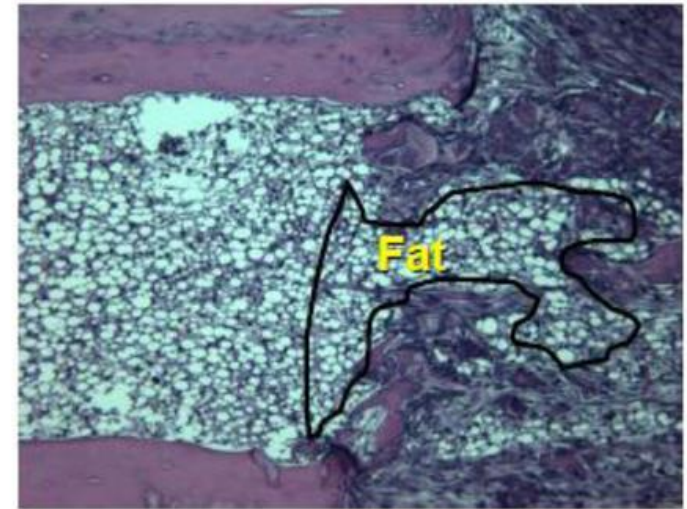
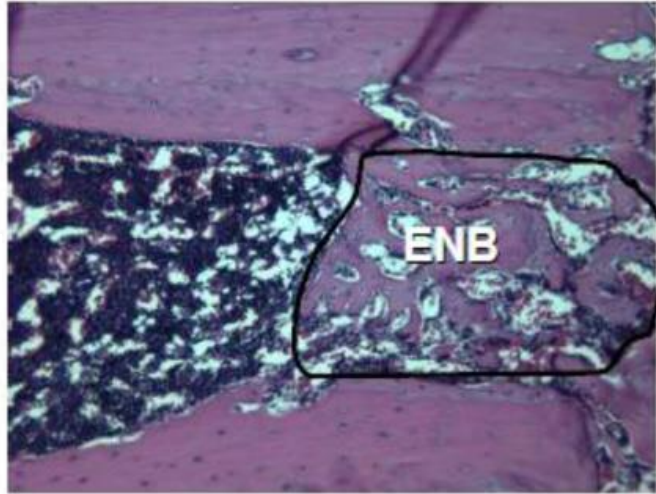


# Η ροζιλιταζόνη αύξησε την συγκέντρωση λιποκυττάρων στο μυελό των οστών σε διαβητικούς και μη διαβητικούς επίμυες

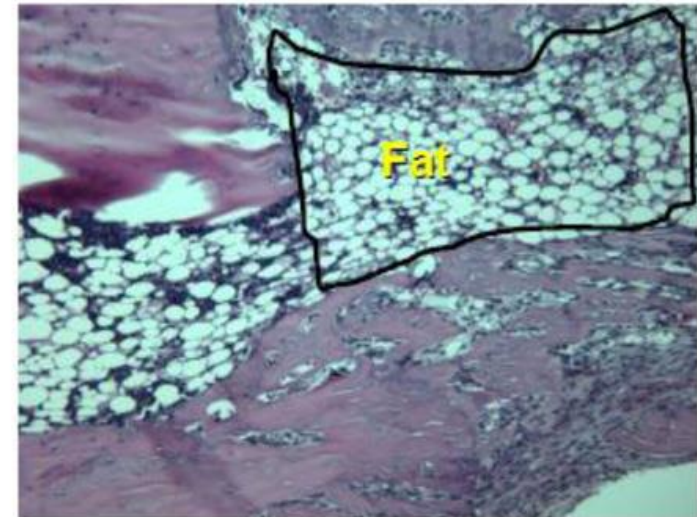
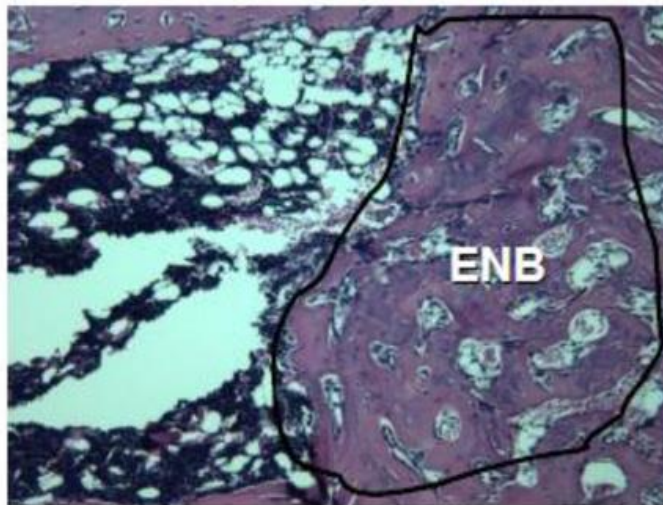
Control

Rosi

Νορμογλυκαιμία

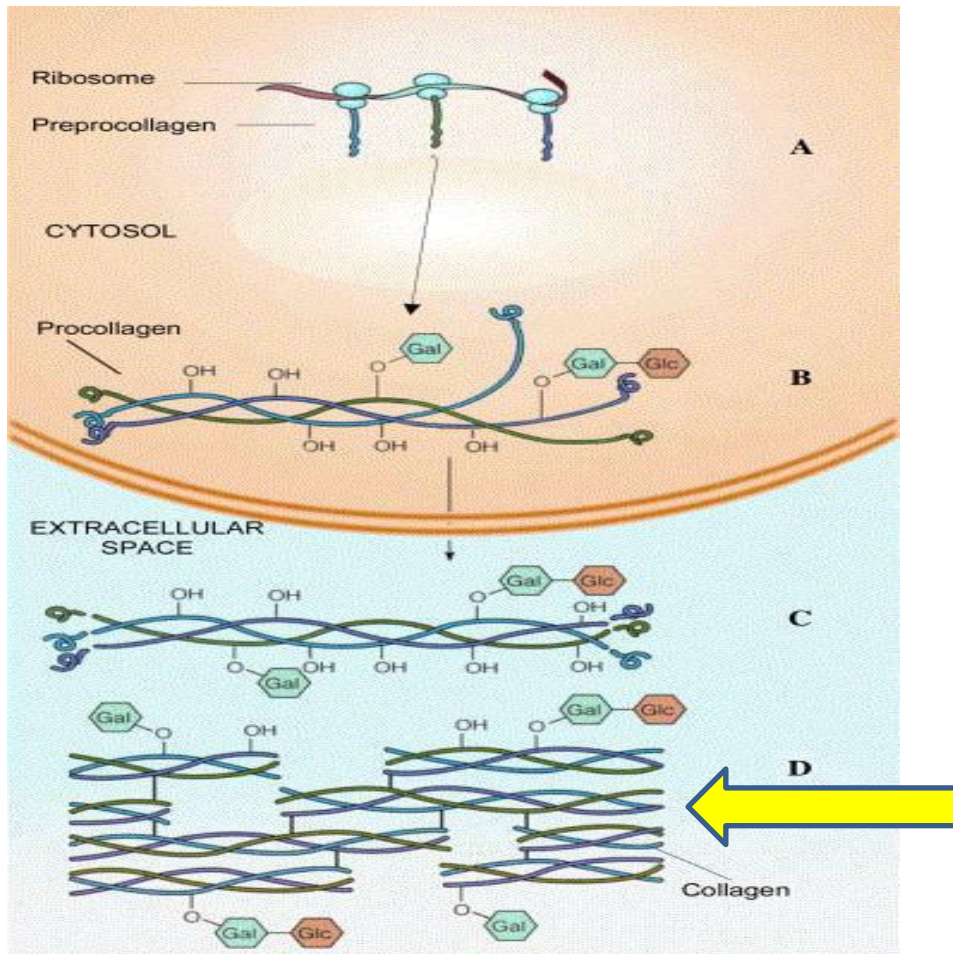


Υπεργλυκαιμία



10X

# Advanced Glycation End products μπορεί να ελαττώσουν την οστική αντοχή



- Μπορεί να ελαττώσουν pyridinium crosslinks<sup>1</sup>
- Μειώνουν τις μηχανικές ικανότητες του οστού

**Dominguez et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;330:1-4**  
**2. Saito et al. *Osteoporos Int* 2006;17:1514-1523**  
**3. Viguet-Carrin et al. *Bone* 2006;39:1073-1079**

ΣΔ2 και οστεοπόρωση

Βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου –  
επίπτωση στον οστικό μεταβολισμό

- Η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με ελαττωμένη λειτουργία των οστεοβλαστών
- Η οστική πυκνότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη της HbA1C
- Ο ΣΔ 2 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος

***Άρα βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου θα περίμενε κανείς να έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στα οστά***

## Αλλαγή τρόπου ζωής και οστικός μεταβολισμός στο ΣΔ 2

Σε ασθενείς με ΣΔ2:

Μετά από 1 έτος με εντατικοποιημένο πρόγραμμα άσκησης και διατροφής παρατηρήθηκαν:

-απώλεια βάρους 8.6% (vs 07% control group)

-βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου

**-μικρή αλλά σημαντική αύξηση της απώλειας οστού (-1.4 vs 0,4,  $p < 0.001$ )**

**-Καμία σημαντική αλλαγή** στην οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ και της συνολικής

- η απώλεια οστού στο ισχίο ήταν ανάλογη της απώλειας βάρους



## Βελτίωση της υπεργλυκαιμίας και κίνδυνος κατάγματος Ελλιπή στοιχεία

- In ACCORD, intensive glycemic control

- did not reduce fracture risk or effect rate of bone loss

Schwartz AV et al. *Diabetes Care*. 2012;35:1525-31.

- did not change measures of bone architecture or strength by pQCT

Schwartz AV et al. *Calcif Tissue Int*. 2013;92:477-86.

- In older diabetic adults, achieving lower A1C levels with oral hypoglycemic medications was not associated with more frequent falls, but, among those using insulin, A1C  $\leq 6\%$  increased fall risk.

Schwartz AV et al. *Diabetes Care*. 2008; 31: 391–96.

ΣΔ2 και οστεοπόρωση

Εκτίμηση κινδύνου κατάγματος

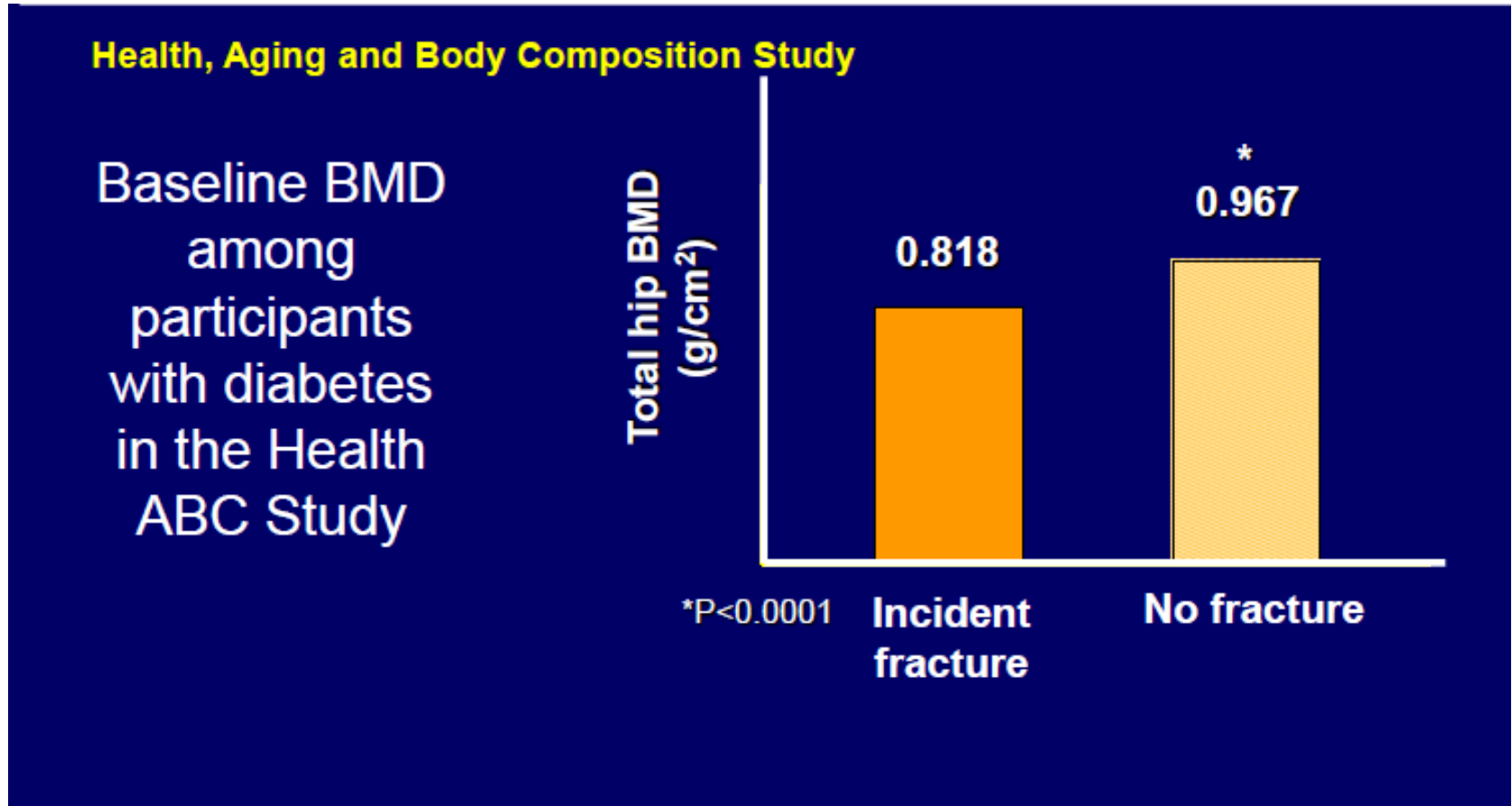
# Εργαλεία εκτίμησης κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος

- Οστική πυκνότητα (BMD):
  - Ο κίνδυνος κατάγματος αυξάνει 1.4- 2.6-φορές για κάθε μία SD ελάττωση BMD
- Άλλοι δείκτες
  - FRAX score (fracture prediction tools)
  - Δείκτες οστικού μεταβολισμού
    - οστική γεωμετρία
    - trabecular bone score (TBS),
    - εκτίμηση σκελετικών καταγμάτων (vertebral fracture assessment (VFA)),
    - body composition.



Χαμηλή οστική πυκνότητα είναι ενδεικτική αυξημένου κινδύνου κατάγματος στο ΣΔ 2

Υψηλή οστική πυκνότητα δεν αποκλείει τον κίνδυνο κατάγματος



**Strotmeyer ES et al. Arch Intern Med 2005;165:1612-1617**

# Μέτρηση οστικής πυκνότητας με DEXA

- Δεν υπολογίζει το μέγεθος του οστού και τη γεωμετρία
- Ασθενείς με ΣΔ2 έχουν αυξημένο αριθμό καταγμάτων παρά τα φυσιολογικά ή αυξημένα T-score
- Τα αποτελέσματα μέτρησης της οστικής πυκνότητας πρέπει να μεταφράζονται με προσοχή σε ασθενείς με ΣΔ
- Καινούργιες τεχνικές όπως το pQCT μπορεί να ξεπεράσουν κάποια από αυτά τα προβλήματα

# FRAX tool criteria

- Age
- Sex
- Height and weight
- Previous fracture
- Parent hip fracture
- Current smoking
- Glucocorticoid therapy
- Rheumatoid arthritis
- Secondary osteoporosis\*
- Excessive alcohol consumption ( $\geq 3$  units per day)
- DXA-based femoral BMD

\*Secondary osteoporosis should be indicated if a patient has one of the following diagnoses that are strongly associated with osteoporosis: type 1 diabetes mellitus, osteogenesis imperfecta, chronic liver disease, chronic malnutrition or malabsorption, hypogonadism or premature menopause (<45 years) or untreated chronic hyperthyroidism. Permission obtained from Springer © Kanis, J. A. et al. *Osteoporos. Int.* 21 (Suppl. 2), S407–S413 (2010).

# Εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος συμπεριλαμβανομένης της οστικής πυκνότητας

Χώρα: Ελλάδα Όνομα/Κωδικός:

## Ερωτηματολόγιο:

1. Ηλικία (μεταξύ 40 και 90 ετών) ή την ημερομηνία γέννησης  
Ηλικία:  Ημερομηνία γέννησης: E:  M:  H:

2. Φύλο  Άνδρας  Γυναίκα

3. Βάρος (κιλά)

4. Ύψος (εκατοστά)

5. Προηγούμενο κάταγμα  Όχι  Ναι

6. Ιστορικό κατάγματος ισχίου σε γονέα  Όχι  Ναι

7. Κάπνισμα  Όχι  Ναι

8. Γλυκοκορτικοειδή  Όχι  Ναι

9. Ρευματοειδής αρθρίτιδα  Όχι  Ναι

10. Δευτεροπαθής οστεοπόρωση  Όχι  Ναι

11. 3 ή περισσότερες μονάδες αλκοόλ ημερησίως  Όχι  Ναι

12. BMD αυχένα μηριαίου (g/cm<sup>2</sup>)  
  T-score: -2.3

ΔΜΣ: 28.1  
Η δεκαετής πιθανότητα κατάγματος (%)  
με BMD

Μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα	9.0
Κάταγμα ισχίου	2.3

# Πρέπει το FRAX score να τροποποιείται σε ασθενείς με ΣΔ

## Association of BMD and FRAX Score With Risk of Fracture in Older Adults With Type 2 Diabetes

Ann V. Schwartz, PhD

Eric Ytinghoff, PhD

Douglas C. Bauer, MD

Teresa A. Hillier, MD, MS

Ella S. Strömmer, PhD

**Context** Type 2 diabetes mellitus (DM) is associated with higher bone mineral density (BMD) and paradoxically with increased fracture risk. It is not known if low BMD, central to fracture prediction in older adults, identifies fracture risk in patients with DM.

**Objective** To determine if femoral neck BMD T scores and the World Health Organization Fracture Risk Algorithm (FRAX) scores are associated with hip and nonspine fracture risk in older adults with type 2 DM.

ORIGINAL ARTICLE

JBMR

## FRAX Underestimates Fracture Risk in Patients With Diabetes

Lora M Giangregorio,<sup>1</sup> William D Leslie,<sup>2</sup> Lisa M Ux,<sup>3</sup> Helena Johansson,<sup>4</sup> Anders Oden,<sup>4</sup> Eugene McCloskey,<sup>5</sup> and John A Kanis<sup>6</sup>

- Το FRAX υποεκτιμά τον κίνδυνο για μείζονα οστεοπορωτικά κατάγματα σε ασθενείς με ΣΔ 2
- Ο κίνδυνος για κατάγματα του ισχίου εξαιτίας του ΣΔ είναι μεγαλύτερος σε άτομα < 65 ετών
- Ο ΣΔ πρέπει να θεωρείται παράγοντας κινδύνου στα μοντέλα πρόβλεψης κατάγματος



# Δείκτες οστικού μεταβολισμού

- Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση διαβητικών ασθενών με οστεοπόρωση
- Ιδιαιτερότητες:
  - χαμηλότερη οστεοκαλσίνη και TRAP56b σε ασθενείς με ΣΔ2
  - Οι άλλοι οστικοί δείκτες φαίνεται να μη μεταβάλλονται στο διαβήτη
  - πολλοί παράγοντες μπορεί να τους επηρεάσουν, πχ ΧΝΑ
  - Γενικά λείπουν οι ιστομετρικές μελέτες που να αποδεικνύουν ότι αλλαγές στους οστικούς δείκτες σχετίζονται με το bone turnover

Bilezikian JP et al, JCEM 2013  
Starup-Linde J Fron Endocrin 2013

ΣΔ2 και οστεοπόρωση:

Θεραπευτική προσέγγιση



## Θεραπευτική προσέγγιση

- Avoid glitazones
- Aggressive prevention of diabetic complications, especially kidney disease
- Assess and prevent falls
- Replete calcium and vitamin D levels
- Selection of specific osteoporosis drugs is frequently based on comorbidities

# Αντιοστεοπορωτική αγωγή σε ασθενείς με ΣΔ

**Table 1** | Established osteoporosis drugs

Drug	Dose	Route of administration	Fracture efficacy	Evaluated in diabetes
Alendronate	70mg weekly	Oral	Hip and spine	Yes
Risedronate	35 mg weekly	Oral	Hip and spine	No
Ibandronate*	150mg monthly	Oral	Spine	No
Raloxifene*	60mg daily	Oral	Spine	No
Strontium ranelate*	2 g daily	Oral	Hip and spine	No
Ibandronate*	3 mg every 3 months	Intravenous	Spine	No
Zoledronic acid	5 mg yearly	Intravenous	Hip and spine	No
Denosumab*	60mg every 6 months	Subcutaneous	Hip and spine	No
PTH <sub>1-34</sub>	20μg daily	Subcutaneous	Spine	No
PTH <sub>1-84</sub>	100μg daily	Subcutaneous	Spine	No

\*Only in postmenopausal women. Abbreviation: PTH, parathyroid hormone. Permission obtained from Elsevier Ltd © Rachner, T. D. et al. *Lancet* 377, 1276–1287 (2011).

# Συμπερασματικά

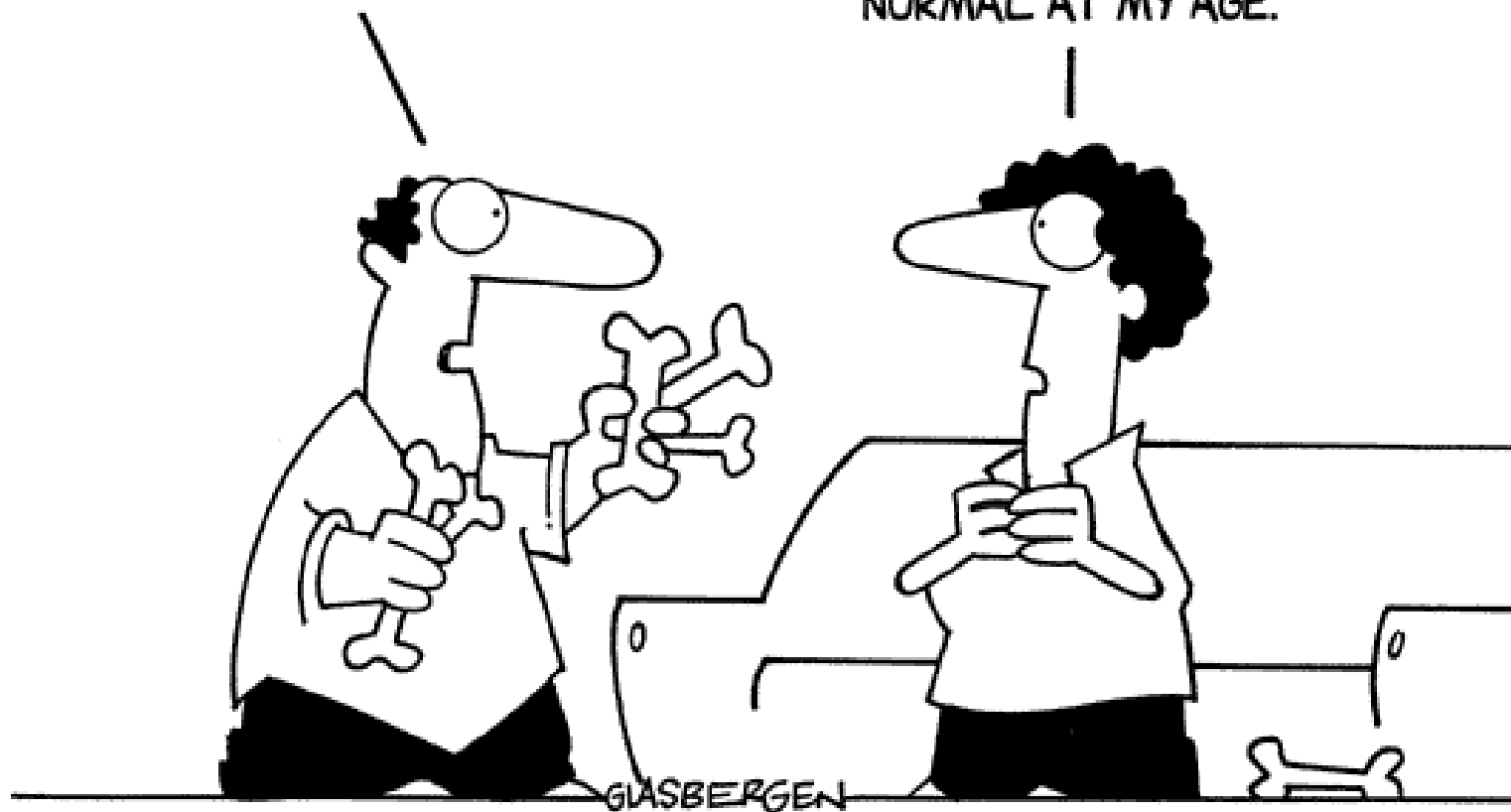
- Ο κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος είναι αυξημένος σε ασθενείς με ΣΔ2
- Περιφερικά κατάγματα και κατάγματα ισχίου είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΣΔ2
- Από τα υπάρχοντα στοιχεία φαίνεται ότι η υπογλυκαιμική αγωγή στο ΣΔ2 μπορεί να :
  - να αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος (TZDs και ινσουλίνη, καναγλιφλοζίνη)
- Το FRAX score υποεκτιμά τον κίνδυνο κατάγματος σε ασθενείς με ΣΔ2
- Κάποιες μελέτες δείχνουν ότι η διαθέσιμη αντιοστεοπορωτικό αγωγή είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ΣΔ αλλά χρειάζονται περισσότερα στοιχεία

# Συμπερασματικά

- Η επίδραση της υπογλυκαιμικής αγωγής στον οστικό μεταβολισμό πρέπει να συνυπολογίζεται στους θεραπευτικούς μας χειρισμούς
- Καλός γλυκαιμικός έλεγχος για αποφυγή των χρόνιων επιπλοκών και αποφυγή των υπογλυκαιμιών είναι επίσης θεμελιώδη στην πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε ασθενείς με ΣΔ2

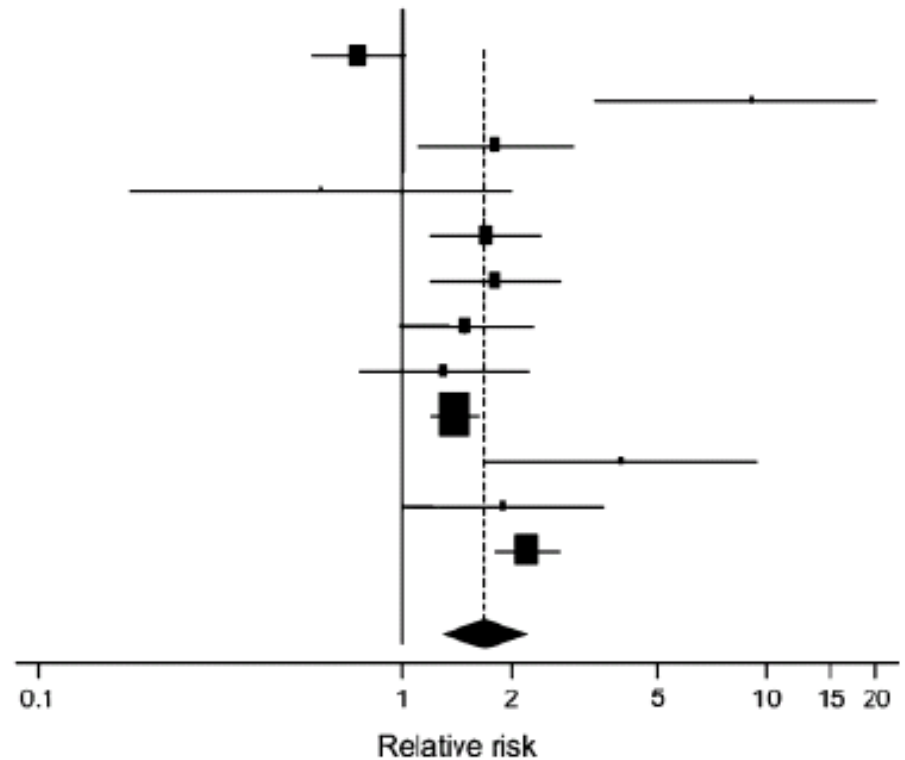
I KEEP FINDING THESE  
ALL OVER THE HOUSE!

MY DOCTOR SAYS  
BONE LOSS IS  
NORMAL AT MY AGE.



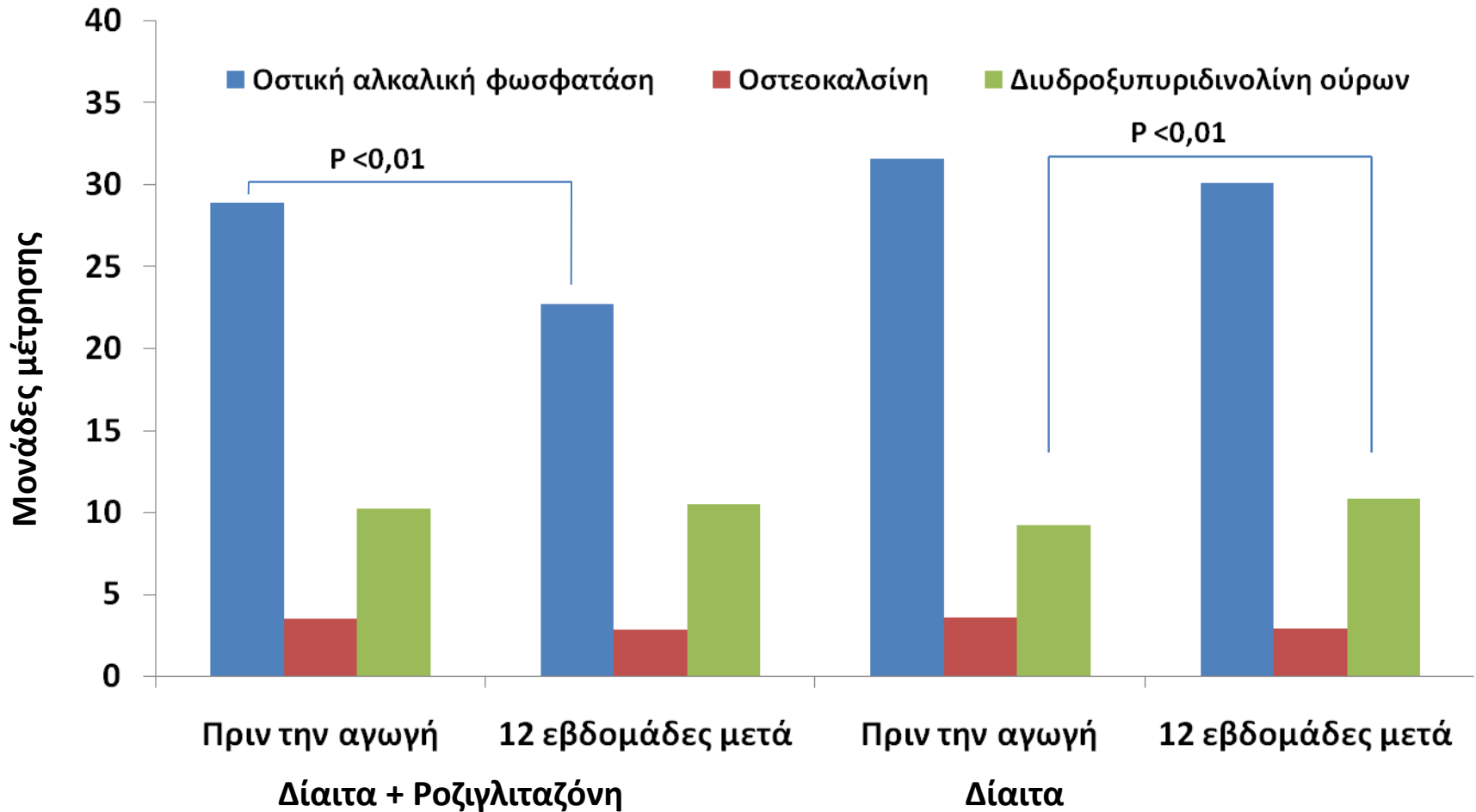
# Κίνδυνος κατάγματος ισχίου σε ΣΔ2 Μεταανάλυση

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 12 studies	1.7 (1.3, 2.2)



**70% increased risk for hip fracture**

# Μεταβολές των δεικτών οστικού μεταβολισμού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ-2

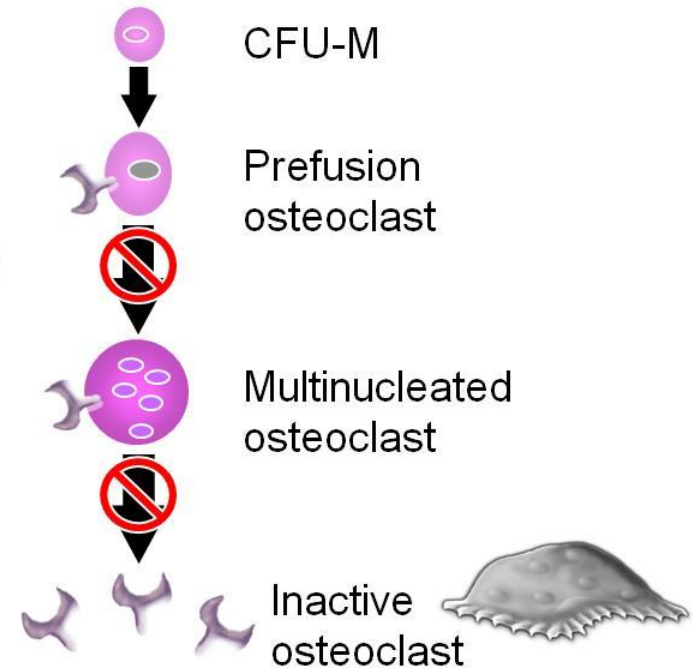
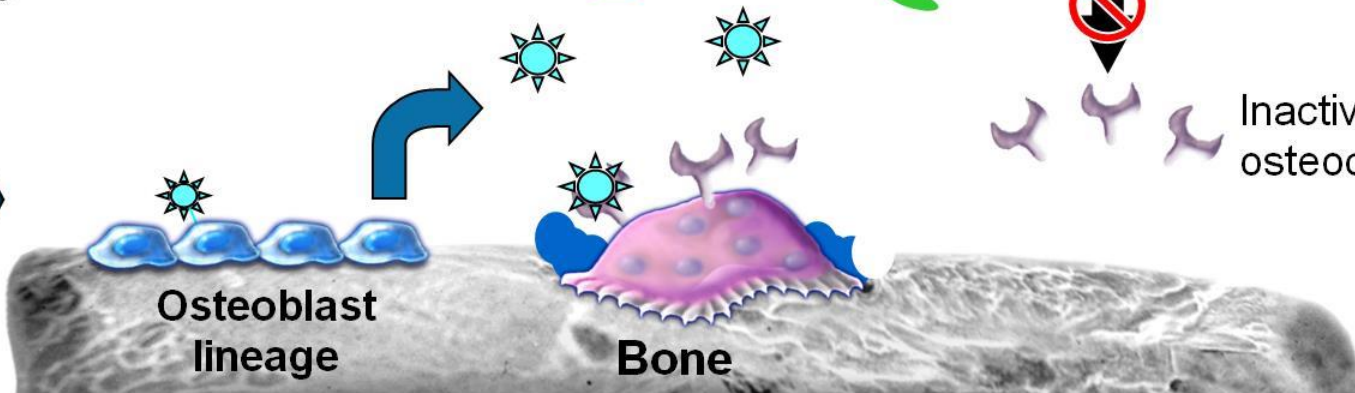


# RANKL-RANK-OPG Signaling Pathway for Regulation of Bone Resorption



*RANKL stimulates osteoclast formation, function, and survival.  
OPG is a naturally occurring decoy receptor that inhibits RANKL.*

Growth factors  
Hormones  
Cytokines



CFU-M = colony-forming unit macrophage

Adapted from Boyle WJ, et al. *Nature*. 2003;423:337-342.[7]